

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dorzolamide/Timolol STADA 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää dortsolamidihydrokloridia määrän, joka vastaa 20 mg dortsolamidia, ja timololimaleaattia määrän, joka vastaa 5 mg timololia. Yksi tippa (noin 0,038 ml) sisältää keskimäärin 0,8 mg dortsolamidia ja 0,2 mg timololia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä viskoosi liuos, käytännössä ilman näkyviä partikkeleja (pH 5,40–5,80, osmolaliteetti 270–325 mOsmol/kg).

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Dorzolamide/Timolol Stada on tarkoitettu kohonneen silmänpaineen alentamiseen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai pseudoeksfoliativinen glaukooma, kun paikallinen beetasalpaajahoito yksin ei ole riittävä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annos on yksi tippa Dorzolamide/Timolol Stada -valmistetta hoidettavaan silmään/silmiin (sidekalvopussiin) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos hoidossa käytetään muuta silmään annettavaa lääkettä, Dorzolamide/Timolol Stada -valmisteen ja tämän toisen lääkkeen annostusvälin tulee olla vähintään 10 minuuttia.

##### *Pediatriset potilaat*

Tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Turvallisuutta alle 2 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot turvallisuudesta  $\geq 2$  ja  $< 6$  vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla on kuvattu kohdassa 5.1.

##### Antotapa

Tämä lääkevalmiste on steriili liuos, joka ei sisällä säilöntäainetta. Yhden kerta-annospakkauksen sisältämä liuos on käytettävä hoidettavaan silmään/silmiin heti avaamisen jälkeen. Mahdollinen jäljelle jäänyt liuos on hävitettävä heti annon jälkeen, koska valmiste ei säily steriilinä avatussa kerta-annospakkauksessa.

Potilasta tulee neuvoa pesemään kätensä ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sen ympäristön koskettamista pakkauksella, sillä siitä voi aiheutua vaurio silmään (ks. käyttöohje).

Potilaalle tulee myös kertoa, että huolimattomasti käsiteltäessä silmätippoihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoituneiden silmätippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Systeemistä imeytymistä voidaan vähentää käyttämällä nasolakrimaalista okklusiota tai pitämällä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

#### Käyttöohjeet

Potilaalle pitää neuvoa kerta-annospakkauksen oikeanlainen käsittely.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Dorsolamidin ja timololin yhdistelmä on vasta-aiheinen, jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- reaktiivinen keuhkosairaus mukaan lukien astma tai anamnestinen astma, tai vaikea keuhkohtaumatauti
- sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sinoatriaalinen katkos, II tai III asteen eteis-kammiokatkos, jota ei säädellä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai hyperkloreeminen asidoosi.

Yllä mainitut vasta-aiheet perustuvat aineosilla todettuihin vasta-aiheisiin, eivätkä johdu erityisesti tästä yhdistelmästä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Kardiovaskulaariset ja hengitykseen liittyvät reaktiot

Muiden paikallisesti annosteltavien silmälääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Koska timololi on beeta-adrenergisten reseptorien salpaaja, samantyyppisiä kardiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

#### *Sydämeen liittyvät häiriöt*

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetal'n angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoidon on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkehoitoa harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen ja haittavaikutusten takia.

Koska beetasalpaajat vaikuttavat johtumisaikaan, niitä on annettava varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen katkos.

#### *Verisuoniin liittyvät häiriöt*

Potilaita, joilla on vakava ääreisverenkiertohäiriö (so. vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä), on lääkittävä varoen.

#### *Hengitykseen liittyvät häiriöt*

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

Dorsolamidin ja timololin yhdistelmää pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD) ja vain jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

### *Maksan vajaatoiminta*

Tätä lääkevalmistetta tulee antaa varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt, koska sitä ei ole tutkittu näiden potilaiden hoidossa.

### *Immunologia ja yliherkkyys*

Muiden paikallisesti käytettävien silmlääkkeiden tavoin myös tämä lääkevalmiste voi imeytyä systeemisesti. Dorsolamidi 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 yliherkkydestä.

Dorsolamidin ja timololin yhdistelmää sisältäviä silmätippoja käytettäessä on todettu silmissä paikallisia haittavaikutuksia, jotka ovat olleet samankaltaisia kuin dorsolamidihydrokloridi-silmätippojen käytön yhteydessä. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, on syytä harkita dorsolamidin ja timololin yhdistelmän käytön lopettamista.

### *Anafylaktiset reaktiot*

Beetasalpaajahoitoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistukselle eikä vastetta saada anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniannoksilla.

### *Samanaikainen lääkitys*

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia annetaan potilaalle, joka ennestään käyttää suun kautta otettavia beetasalpaajia. Tällaisen potilaan vastetta tulee tarkkailla tiiviisti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dorsolamidin ja suun kautta otettavan hiilihappoanhydraasin estäjän samanaikaista käyttöä ei suositella.

### *Hoidon lopettaminen*

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

### Muut beetasalpauksen vaikutukset

#### *Hypoglykemia/diabetes*

Beetasalpaajia on annettava varoen potilaille, joilla voi spontaanisti ilmetä hypoglykemiaa, tai epäbakaata diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet.

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet. Äkillinen beetasalpaajahoidon lopettaminen voi aiheuttaa oireiden pahenemisen.

#### *Sarveiskalvon sairaudet*

Silmään annettavat beetasalpaajat saattavat aiheuttaa silmien kuivumista. Potilaita, joilla on sarveiskalvosairaus, on lääkittävä varoen.

#### *Kirurgiaan liittyvä anestesia*

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia- ja analgeetikoiden käytössä on syytä kertoa, jos potilas saa timololia.

Beetasalpaajahoito voi pahentaa myasthenia gravis -oireita.

### Hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt muut vaikutukset

Peroraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt happo-emästasapainon häiriöiden seurauksena virtsakivitautia erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut munuaiskiviä. Vaikka

dorsolamidin ja timololin (säilöntäainetta sisältävän) yhdistelmäsilmatippojen käytön yhteydessä ei ole havaittu happo-emästasapainon häiriöitä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska paikallisesti annettava dorsolamidin ja timololin yhdistelmä sisältää systeemisesti imeytyvää hiilihappoanhydraasin estäjää, saattaa virtsakivitaudin vaara olla suurentunut tämän lääkevalmisteen käytön aikana potilailla, joilla on ollut munuaiskiviä.

#### Muuta

Akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoito edellyttää myös muita toimenpiteitä silmänpainetta alentavan lääkehoidon lisäksi. Dorsolamidin ja timololin yhdistelmää sisältäviä silmatippoja ei ole tutkittu akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Sarveiskalvon turvotusta ja palautumatonta sarveiskalvon dekompensoitua on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joilla on ollut ennestään kroonisia sarveiskalvovaurioita ja/tai joille on dorsolamidin käytön aikana tehty silmäleikkaus. Sarveiskalvon turvotuksen mahdollisuus on suurentunut potilailla, joilla endoteelisolujen määrä on alhainen.

Varovaisuutta on noudatettava, jos dorsolamidin ja timololin yhdistelmää määrätään näille potilasryhmille.

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

Kuten muidenkin glaukoomalääkkeiden käytön yhteydessä joillakin potilailla on pitkäaikaisessa hoidossa raportoitu esiintyneen timololima-laatti-silmätipoilla saatavan vasteen heikkenemistä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli seurannassa 164 potilasta vähintään kolme vuotta, ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa silmänpaineen keskiarvossa verrattuna alkuvaiheen stabiloitumisen jälkeisiin arvoihin.

#### Piilolinssien käyttö

Tätä lääkevalmistettä ei ole tutkittu piilolinssinä käyttävien potilaiden hoidossa.

#### Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty dorsolamidin ja timololin yhdistelmää sisältävillä silmatipoilla.

Kliinisissä tutkimuksissa dorsolamidin ja timololin yhdistelmää sisältäviä silmatippoja on käytetty samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa ilman haitallisia yhteisvaikutuksia: ACE-estäjät, kalsiumkanavan estäjät, diureetit, tulehduskipulääkkeet mukaan lukien asetyylisalisyylihappo, sekä hormonivalmisteet (esim. estrogeeni, insuliini, tyroksiini).

Hypotensioon ja/tai ilmeiseen bradykardiaan johtavia additiivisia vaikutuksia voi mahdollisesti ilmetä, kun silmään annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta otettavien kalsiumkanavan estäjien, katekoliamiini-ivarastoja tyhjentävien lääkkeiden tai beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni), digitalisglykosidien, parasympatomimeettien, guanetidiinin, narkoottisten kipulääkkeiden sekä monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Vaikka dorsolamidin ja timololin yhdistelmä yksinään vaikuttaa pupillien kokoon vain vähän tai ei ollenkaan, joskus on raportoitu samanaikaisesti silmään annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin käytöstä aiheutuvaa mydriasiaa.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta.

Suun kautta otettavat beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinihoidon lopettamista mahdollisesti seuraavaa verenpaineen kohoamista.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Dorsolamidin ja timololin yhdistelmää ei saa käyttää raskauden aikana.

##### Dorsolamidi

Dorsolamidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävää kliinistä tietoa. Dorsolamidi aiheutti teratogeenisiä vaikutuksia kaniineille, kun sitä annettiin annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle (ks. kohta 5.3).

##### Timololi

Ei ole olemassa riittävää tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista. Systemistä imeytymistä on mahdollista vähentää, ks. kohta 4.2.

Epidemiologissa tutkimuksissa ei ole tullut ilmi epämuodostumia, mutta ne osoittavat, että on olemassa riski sikiön kasvun hidastumiseen, kun beetasalpaajia annetaan suun kautta. Lisäksi beetasalpauksen oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos dorsolamidin ja timololin yhdistelmää annetaan synnytykseen asti, on vastasyntyntä tarkkaan seurattava ensipäivien aikana.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö dorsolamidi ihmisen rintamaitoon. Dorsolamidia saaneiden imettävien rottien poikasilla todettiin painonnousun hidastumista.

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Silmätipoisissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus äidinmaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpauksen oireita vastasyntyneessä. Systemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

Jos dorsolamidin ja timololin yhdistelmän käyttö katsotaan tarpeelliseksi, imettämistä ei silloin suositella.

#### **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 koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisessä tutkimuksessa säilöntäaineettomalla dorsolamidin ja timololin yhdistelmällä havaitut haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin todettu dorsolamidin ja timololin yhdistelmällä (säilöntäainetta sisältävällä), dorsolamidihydrokloridilla ja/tai timololima leaatilla.

Kliinisissä tutkimuksissa 1035 potilasta sai dorsolamidin ja timololin yhdistelmäsilmätippoja (säilöntäainetta sisältävä valmiste). Noin 2,4 % kaikista potilaista keskeytti dorsolamidin ja timololin yhdistelmähoidon (säilöntäainetta sisältävällä valmisteella) paikallisten silmään kohdistuvien haittavaikutusten takia. Noin 1,2 % kaikista potilaista keskeytti hoidon allergiaan tai yliherkkyyteen viittaavien paikallisten haittavaikutusten (kuten luomitulehduksen ja sidekalvotulehduksen) takia.

Kaksoissokkoutetussa, vertailevassa tutkimuksessa, jossa annettiin dortsolamidin ja timololin yhdistelmää toistuvina annoksina, säilöntäaineettoman dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen ja dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen (säilöntäainetta sisältävän) turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmälääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa, kuin systeemisesti annosteltaessa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu säilöntäaineettomalla dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteella tai jommallakummalla sen vaikuttavista aineista joko kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaolon aikaisessa seurannassa:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä-luokka (MedDRA)</b>	<b>Valmiste</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon **</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Dorsolamidin ja timololin yhdistelmä (säilöntäaineeton)				Systeemisten allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, kutina, ihottuma, anafylaksi	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja laajalle levinnyt ihottuma, anafylaksi	Kutina
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos					Hypoglykemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Masentuneisuus*	Unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetys	Hallusinaatiot***
<b>Hermosto</b>	Dorsolamidi-hydrokloridi silmätipat, liuos		Päänsärky*		Heitehuimaus*, harhatuntemukset*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos		Päänsärky*	Heitehuimaus*, pyörtyminen*	Harhatuntemukset*, Myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen, heikentynyt sukupuoli-vietti*, aivoverisuonitapahtuma*, aivoiskemia	
<b>Silmät</b>	Dorsolamidin ja timololin yhdistelmä (säilöntäaineeton)	Pistely ja polttelu	Sidekalvon punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma, silmien kutina, kyynelvuoto			
	Dorsolamidi-hydrokloridi silmätipat, liuos		Luomitulehdus*, luomien ärtyminen*	Värikanalon ja sädekehän tulehdus*	Silmien ärsytys, mukaan lukien punoitus*, kipu*, silmäluomirupi*, ohimenevä myopia (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus*, alhainen silmänpaine*, silmän suonikalvon irtauma (filtoivan silmäleikkauksen jälkeen)*	Roskan tunne silmässä
	Timololima leaatti silmätipat, liuos		Silmä-ärsytyksen oireet, mukaan lukien luomitulehdus*, sarveiskalvotulehdus*,	Näköhäiriöt, mukaan lukien valontaittovyön muutokset (joissakin tapauksissa mioottien	Riippuluomi, kahtena näkeminen, suonikalvon irtauma filtoivan silmäleikkauksen jälkeen* (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja	Kutina, kyynelvuoto, silmän punoitus, näön hämärtyminen,

			sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen ja kuivat silmät*	käytön lopettamisen seurauksena)*	käyttöön liittyvät varotoimet)	sarveiskalvon irtauma
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Tinnitus*	
<b>Sydän</b>	Dorsolamidin ja timololin yhdistelmä (säilöntäaineeton)				Sydämentykytys*	
	Dorsolamidi-hydrokloridi silmätipat, liuos					Takykardia
	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Bradykardia*	Rintakipu*, turvotus*, rytmihäiriöt*, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*, sydämenpysähdys*, johtoratakatkos	Eteis-kammiokatkos, sydämen vajaatoiminta
<b>Verisuonisto</b>	Dorsolamidi-hydrokloridi silmätipat, liuos					Hypertensio
	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Hypotensio*, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä*, kylmät kädet ja jalat*	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Dorsolamidin ja timololin yhdistelmä (säilöntäaineeton)		Sinuiitti		Hengästyneisyys, hengityksen vajaatoiminta, riniitti, harvinaisena bronkospasmi	
	Dorsolamidi-hydrokloridi silmätipat, liuos				Nenäverenvuoto*	Hengenahdistus
	Timololima leaattisilmätipat, liuos			Hengenahdistus*	Bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus)*, hengityksen vajaatoiminta, yskä*	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Dorsolamidin ja timololin yhdistelmä (säilöntäaineeton)	Makuhäiriö				



	Dorsolamidi-hydrokloridi silmätipat, liuos		Pahoinvointi*		Nielun ärsytys, suun kuivuminen*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Pahoinvointi*, ruoansulatushäiriö*	Ripuli, suun kuivuminen*	Makuhäiriö, vatsakipu, oksentaminen
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	Dorsolamidin ja timololin yhdistelmä (säilöntäaineeton)				Kosketusihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
	Dorsolamidi-hydrokloridi silmätipat, liuos				Ihottuma*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Hiustenlähtö*, psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen*	Ihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Systeeminen lupus erytematosus	Lihassärky
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Dorsolamidin ja timololin yhdistelmä (säilöntäaineeton)			Virtsakivitauti		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Peyronien tauti*, heikentynyt sukupuoli-vietti	Sukupuolinen toimintahäiriö
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Dorsolamidi-hydrokloridi silmätipat, liuos		Voimattomuus/uupumus*			
	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Voimattomuus/uupumus*		

\* Näitä haittavaikutuksia on havaittu dorsolamidin ja timololin yhdistelmällä (säilöntäainetta sisältävällä) myös lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön.

\*\* Näitä haittavaikutuksia on lisäksi havaittu silmään annosteltavilla beetasalpaajilla ja niitä saattaa mahdollisesti esiintyä myös dorsolamidin ja timololin yhdistelmällä (säilöntäaineettomalla).

\*\*\* Näitä haittavaikutuksia on havaittu timololilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55

## 4.9 Yliannostus

Säilöntäainetta sisältäväm dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen tai säilöntäaineettoman dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen tahattomasta tai tahallisesta yliannostuksesta ihmisille ei ole tietoja.

### Oireet

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

Tahattomasta tai tahallisesta dortsolamidihydrokloridin yliannostuksesta ihmisille on saatavilla vain vähän tietoa. Suun kautta otettuna on raportoitu uneliaisuutta. Paikallisesti käytettynä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, heitehuimaus, päänsärky, väsymys, epänormaalit unet ja nielemishäiriöt.

### Hoito

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Seerumin elektrolyyttiarvoja (erityisesti kaliumpitoisuutta) ja veren pH-arvoa tulee seurata. Tutkimukset ovat osoittaneet, että timololi ei poistu merkittävästi dialyysihoidolla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, beetasalpaajat, timololi, yhdistelmävalmisteet.

ATC-koodi: S01ED51

### Vaikutusmekanismi

Dorzolamide/Timolol Stada sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, dortsolamidihydrokloridia ja timololimaleaattia. Molemmat vaikuttavat aineet laskevat kohonnutta silmänpainetta vähentämällä kammionesteen erittymistä, mutta niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Dortsolamidihydrokloridi on voimakas ihmisen hiilihappoanhydraasi-II:n estäjä. Silmän sädelisäkkeissä hiilihappoanhydraasin esto vähentää kammionesteen eritystä todennäköisesti hidastamalla bikarbonaatti-ionien muodostumista, mistä seuraa natriumin ja nesteen kuljetuksen väheneminen. Timololimalaatti on ei-selektiivinen adrenergisten beetareseptoreiden salpaaja. Timololimalaatin silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei ole toistaiseksi selvitetty, vaikka eräs fluoreskiinitutkimus ja tonografiatutkimukset osoittavat, että timololimaleaatin pääasiallinen vaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen kammionesteen muodostumiseen. Joissakin tutkimuksissa on kuitenkin havaittu myös ulosvirtauksen hieman parantuneen. Näiden kahden aineen yhteisvaikutuksena saadaan aikaan additiivinen silmänpaineen aleneminen verrattuna kumpaankin yhdisteeseen yksin annettuna.

Silmään annettuna dortsolamidin ja timololin yhdistelmää sisältävä silmätippaliuos alentaa sekä glaukoomaan liittyvää että muusta syystä kohonnutta silmänpainetta. Kohonnut silmänpaine on merkittävä näköhermovaurion ja glaukoomaan liittyvän näkökentänpuutoksen syntyyn vaikuttava vaaratekijä.

Dortsolamidin ja timololin yhdistelmää sisältävä silmätippaliuos alentaa silmänpainetta ilman mioottien tavallisia haittavaikutuksia, joita ovat hämäräsokeus, akkommodaatiospasmi ja pupillien supistuminen.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

### Kliiniset vaikutukset

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

Aktiivihoidokontrolloituun, kaksoissokkoutettuun tutkimukseen, jossa oli kaksi rinnakkaista ryhmää, osallistui 261 potilasta, joiden kohonnut silmänpaine toisessa tai molemmissa silmissä oli  $\geq 22$  mmHg. Tässä tutkimuksessa säilöntäaineettoman dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteiden silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin säilöntäainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteiden. Valmisteiden turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset.

### Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneen kontrolloidun tutkimuksen ensisijaisena tarkoituksena oli tutkia 2-prosenttisten dortsolamidihydrokloridisilmätippojen turvallisuutta alle 6-vuotiaille lapsille. Tässä tutkimuksessa 30 vähintään 2- ja alle 6-vuotiaasta potilasta, joiden silmänpaine ei ollut hallinnassa dortsolamidi- tai timololimonoterapialla, sai dortsolamidin ja timololin yhdistelmähoitoa (säilöntäainetta sisältävällä valmisteella) 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 annettu dortsolamidin ja timololin yhdistelmähoito (säilöntäainetta sisältävä) oli yleensä hyvin siedetty.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Dortsolamidihydrokloridi

Koska dortsolamidihydrokloridi annetaan paikallisesti, se saa aikaan vaikutuksen silmässä huomattavasti pienemmillä annoksilla ja vähäisemmällä systeemisellä altistuksella kuin peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät. Tämän vuoksi kliinisissä tutkimuksissa silmänpaine aleni ilman sellaisia happo-emästasapainon häiriöitä ja elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka ovat tyypillisiä peroraalisille hiilihappoanhydraasin estäjille.

Kun dortsolamidia annetaan paikallisesti, sitä joutuu myös systeemiseen verenkiertoon. Paikallisesti annetun dortsolamidin mahdollista systeemistä hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta on tutkittu mittaamalla vaikuttavan aineen ja sen metaboliitin pitoisuutta punasoluissa ja plasmassa sekä mittaamalla hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta punasoluissa. Koska dortsolamidi sitoutuu selektiivisesti hiilihappoanhydraasi-II-entsyymiin (CA-II), sitä kertyy punasoluihin pitkäaikaisessa hoidossa. Vapaan dortsolamidin pitoisuus plasmassa pysyy kuitenkin erittäin alhaisena. Dortsolamidilla on yksi ainoa, N-desetyloitunut metaboliitti, joka ei inhiboi CA-II-entsyymiä yhtä

tehokkaasti kuin dortsolamidi, mutta inhiboi lisäksi toista, vähemmän aktiivista isoentsyymiä (CA-I). Myös tämä dortsolamidin metaboliitti kertyy punasoluihin, joissa se on pääasiassa CA-I-entsyymiin sitoutuneena. Dortsolamidi sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin (n. 33 %). Dortsolamidi erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan; myös sen metaboliitti erittyy virtsaan. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, dortsolamidi poistuu punasoluista epälineaarisesti siten, että alkuvaiheen nopeaa vaikuttavan aineen pitoisuuden laskua seuraa hitaampi eliminaatiovaihe, puoliintumisaajan ollessa noin neljä kuukautta.

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

### Timololimaleaatti

Kuuden koehenkilön plasman lääkeainepitoisuutta selvitettiin tutkimuksessa, jossa systeeminen altistus timololille määritettiin, kun 0,5-prosenttisia timololimaleaattisilmätippoja oli annettu paikallisesti kaksi kertaa päivässä. Timololin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa aamuannoksen jälkeen oli 0,46 ng/ml ja iltapäiväannoksen jälkeen 0,35 ng/ml.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kummankin vaikuttavan aineen turvallisuusprofiili paikallisesti ja systeemisesti annettuna on hyvin tunnettu.

### Dortsolamidi

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

### Timololi

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia.

Eläimillä, joille annettiin paikallisesti dortsolamidihydrokloridi- ja timololimaleaattisilmätippoja tai joille annettiin samanaikaisesti dortsolamidihydrokloridia ja timololimaleaattia, ei myöskään havaittu haittavaikutuksia silmässä. Kummallakaan vaikuttavalla aineella tehdyissä *in vitro* - ja *in vivo* -tutkimuksissa ei havaittu mutageenisia vaikutuksia. Näin ollen voidaan olettaa, ettei dortsolamidin ja timololin säilöntäaineettoman yhdistelmävalmisteen terapeuttisista annoksista ole merkittävää vaaraa ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)

Natriumsitraatti (E331)

Hydroksietyyliselluloosa

Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

Avaamaton valmiste: 3 vuotta

Pussin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 7 vuorokautta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä kerta-annospakkaukset pussin sisällä. Herkkä valolle.

Kerta-annospakkaus on käytettävä heti avaamisen jälkeen.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

LDPE-muoviset kerta-annospakkaukset PET/Al/PE-pussissa pahvikotelossa.

Pakkauskoot: 30, 60, 120 kerta-annospakkausta, joista jokaisessa on 0,2 ml liuosta, 5 ampullin liuskoina PET/Al/PE-pusseissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

37160

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.05.2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.02.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dorzolamide/Timolol STADA 20 mg/ml + 5 mg/ml, ögondroppar, lösning i endosbehållare

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid och timololmaleat motsvarande 5 mg timolol. En droppe (cirka 0,038 ml) innehåller i genomsnitt 0,8 mg dorzolamid och 0,2 mg timolol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

Klar, färglös till svagt gul, viskös lösning, praktiskt taget fri från synliga partiklar (pH 5,40–5,80; osmolalitet 270–325 mOsmol/kg).

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

Om Dorzolamide/Timolol Stada används tillsammans med andra ögondroppar bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum.

##### *Pediatrisk population*

Effekt hos barn har inte fastställts.

Säkerhet hos barn yngre än 2 år har inte fastställts.

Tillgänglig information beträffande säkerhet hos barn  $\geq 2$  till  $<6$  års ålder finns i avsnitt 5.1.

##### Administreringsätt

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel. Lösningen i en enskild endosbehållare ska användas omedelbart efter öppnandet och administreras i det öga som ska behandlas. Eftersom steriliteten inte kan bibehållas när endosbehållaren öppnats, ska eventuell kvarvarande lösning kastas direkt efter användning.

Patienter bör instrueras att tvätta händerna före användning och att se till att endosbehållaren inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden då detta kan skada ögat (se bruksanvisning).

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

Vid nasolakrimal ocklusion eller när man sluter ögonlocken under 2 minuter, minskar den systemiska absorptionen. Detta kan resultera i färre systemiska biverkningar och ökad aktivitet lokalt.

#### Bruksanvisning

Patienterna bör informeras om korrekt hantering av endosbehållaren.

### **4.3 Kontraindikationer**

Dorzolamid/timolol 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**

#### Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat absorberas timolol systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma typer av kardiovaskulära, lung- och andra biverkningar som ses med systemiska betaadrenerga blockerare förekomma. Incidensen av systemiska biverkningar efter lokal okulär administrering är lägre än för systemisk administrering. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

#### *Hjärtsjukdomar*

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

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

#### *Kärlsjukdomar*

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

#### *Sjukdomar i andningsvägarna*

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

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *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 bör preparatet utsättas.

Lokala ögonbiverkningar, liknande dem som observerats med dorzolamidhydrokloridinnehållande ögondroppar, har setts med dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning. Om sådana reaktioner uppträder bör utsättande av dorzolamid/timolol övervägas.

### *Anafylaktiska reaktioner*

Under behandling med betareceptorblockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepade exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på de vanliga doserna av adrenalin som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

### *Samtidig behandling*

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna av systemisk betareceptorblockad kan potentiellt ökas när timolol ges till patienter som redan får en systemisk betareceptorblockerare. Behandlingssvaret hos dessa patienter bör observeras noggrant. Samtidig användning av två lokalt administrerade betaadrenerg blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

### *Utsättande av behandling*

Om utsättning av timolol för lokalt bruk är nödvändigt hos patienter med hjärt-kärlsjukdom bör behandlingen, i likhet med betareceptorblockerare för systembehandling, utsättas gradvis.

### *Ytterligare effekter av betareceptorblockad*

#### *Hypoglykemi/diabetes*

Betareceptorblockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi eller till patienter med instabil diabetes, eftersom betareceptorblockerare kan dölja tecken och symtom på akut hypoglykemi.

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

#### *Sjukdomar i hornhinnan*

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

#### *Kirurgisk anestesi*

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

Behandling med betareceptorblockerare kan förvärra symtom på myastenia gravis.

### *Ytterligare effekter av karbanhydrashämning*

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



### Övrigt

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

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

Försiktighetsåtgärder bör vidtas vid förskrivning av dorzolamid/timolol till denna grupp av patienter.

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 timololmalet ögondroppar vid långtidsbehandling rapporterats hos några patienter. I kliniska studier där 164 patienter följts i minst tre år sågs emellertid ingen signifikant skillnad i genomsnittligt intraokulärt tryck efter initial stabilisering.

### Användning av kontaktlinser

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter som använder kontaktlinser.

### Pediatrisk population

Se avsnitt 5.1.

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

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning.

I en klinisk studie användes dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning tillsammans med följande läkemedel för systemisk behandling utan tecken på interaktion: ACE-hämmare, kalciumblockerare, diuretika, NSAID inklusive acetylsalicylsyra samt hormoner (t.ex. östrogen, insulin, tyroxin).

Det finns risk för additiva effekter resulterande i hypotension och/eller uttalad bradykardi när ögondroppar med betareceptorblockerare administreras samtidigt med perorala kalciumblockerare, läkemedel som tömmer katekolamindepåer eller betareceptorblockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin, narkotiska medel samt monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

Förstärkt systemisk betareceptorblockad (t.ex. minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med hämmare av enzym CYP2D6 (kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Även om enbart dorzolamid/timolol har ringa eller ingen effekt på pupillstorleken har mydriasis, som följd av samtidig användning av ögondroppar med betareceptorblockerare och adrenalin (epinefrin), rapporterats vid enstaka tillfällen.

Betareceptorblockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av diabetesmedel.

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

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

### Graviditet

Dorzolamid/timolol bör inte användas under graviditet.

## Dorzolamid

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

## Timolol

Det finns inga tillämpliga data för användning av timolol hos gravida kvinnor. Timolol bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

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

## Amning

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

Betareceptorblockerare utsöndras i bröstmjölk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock inte troligt att det skulle finnas tillräckliga mängder i modersmjölk för att orsaka kliniska symtom av betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Om behandling med dorzolamid/timolol är nödvändig rekommenderas inte 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 en klinisk studie med dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel har de observerade biverkningarna överensstämmt med de som tidigare rapporterats med dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel), dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

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

I en jämförande dubbelblind studie med upprepad dosering har det visats att dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel har en säkerhetsprofil som är jämförbar med den för dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel).

Liksom andra ögonläkemedel för lokalt bruk absorberas timolol i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka samma biverkningar som setts med systemiska betareceptorblockerare. Incidensen av systemiska biverkningar efter lokal okulär administrering är lägre än för systemisk administrering.

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

Mycket vanliga: ( $\geq 1/10$ ), vanliga: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga: ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) och sällsynta: ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

System organklass (MedDR A)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Immun- systemet	Dorzolamid /timolol (utan konserverings- medel)				Tecken och symtom på allergiska system- effekter inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaktisk reaktion	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Tecken och symtom på allergiska system- effekter inkluderande angioödem, urtikaria, lokala och allmänna utslag, anafylaktisk reaktion	klåda
Metaboli- sm och nutrition	Timololmaleat ögondroppar, lösning					Hypoglykemi
Psykiska störningar	Timololmaleat ögondroppar, lösning			Depression *	Sömlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust	Hallucination***
Centrala och perifera nerv- systemet	Dorzolamidhydro- -klorid ögondroppar, lösning		Huvudvärk *		Yrsel*, parestesier*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning		Huvudvärk *	Yrsel*, syncope*	Parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskul- är händelse*, cerebral ischemi	
Ögon	Dorzolamid /timolol (utan konserverings- medel)	Bränna- nde och stickande känsla	Konjunktiv- al injektion, dimsyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde			

	Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning		Ögonlocks- inflammation*, ögonlocks- irritation*	Iridocyklit*	Irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (försvann vid utsättning av behandlingen , kornealödem*, okulär hypotoni*, avlossning av koroidea (efter filtrationskiru rgi)*	Främmandekropp känsla i ögat
	Timololmaleat ögondroppar, lösning		Tecken och symtom på ögonirritati on inkluderan de blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet och torra ögon*	Synstömin gar inkluderan de refraktions- förändringa r (i vissa fall på grund av utsättning av miotika)*	Ptos, diplopi, avlossning av koroidea efter filtrationskiru rgi* (se Varningar och försiktighet avsnitt 4.4)	Klåda, ökat tårflöde, rodnad, dimsyn, korneal erosion
<b>Öron och balansor gan</b>	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Tinnitus*	
<b>Hjärtat</b>	Dorzolamid /timolol (utan konserverings- medel)				Hjärtklappnin g*	
	Dorzolamidhydro klorid ögondroppar, lösning					Takykardi
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			Bradykardi *	Bröstmärta*, ödem*, arytmi*, hjärtinsufficie ns*, hjärtstillestån d*, hjärtblock	Atrioventrikulärt block, hjärtsvikt
<b>Blodkärl</b>	Dorzolamidhydro klorid ögondroppar, lösning					Hypertoni
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Hypotoni*, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
<b>Andning s-vägar,</b>	Dorzolamid /timolol (utan		Sinuit		Andnöd, respiratorisk	

<b>bröstkor g och media- stinum</b>	konserverings- medel)				insufficiens, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	
	Dorzolamidhydro -klorid ögondroppar, lösning				Epistaxis*	Dyspné
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			Dyspné*	Bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospastisk sjukdom)*, respiratorisk insufficiens, hosta*	
<b>Magtarm -kanalen</b>	Dorzolamid /timolol (utan konserverings- medel)	Smakfö r- ändring ar				
	Dorzolamidhydro -klorid ögondroppar, lösning		Illamående *		Halsirritation, muntorrhet*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			Illamående *, dyspepsi*	Diarré, muntorrhet*	Smakför- ändringar, buksmärta, kräkning
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Dorzolamid /timolol (utan konserverings- medel)				Kontaktderm atit, Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
	Dorzolamidhydro -klorid ögondroppar, lösning				Utslag*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Alopeci*, psoriasiform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*	Hudutslag
<b>Muskulo -skeletala systemet och bindväv</b>	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Systemisk lupus erytematosus	Myalgi
<b>Njurar och urinväga r</b>	Dorzolamid /timolol (utan konserverings- medel)			Urolitiasis		
<b>Reprodu k- tionsorga n och bröstkört el</b>	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Peyronies sjukdom*, minskad libido	Sexuell dysfunktion

<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationen</b>	Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning		Asteni/trötthet*			
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			Asteni/trötthet*		

\* Dessa biverkningar har även observerats med dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel) efter godkännandet.

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

\*\*\* Biverkningar observerats med timolol.

#### 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns inga data beträffande överdosering på människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel) eller dorzolamid/timolol (utan konserveringsmedel) ögondroppar, lösning.

#### Symtom

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

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

#### Behandling

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom samt miotika, betareceptorblockerande medel, timolol, kombinationer.

ATC-kod: S01ED51

### Verkningsmekanism

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

Dorzolamidhydroklorid är en potent hämmare av humant karbanhydras II. Hämmning av karbanhydras i ögats ciliarprocesser minskar kammarvattensekretionen, antagligen genom att fördröja bildningen av bikarbonatjoner vilket i sin tur leder till reduktion av natrium- och vätsketransport. Timololmaleat är en icke-selektiv betareceptorblockerare. Den exakta verkningsmekanismen för den ögontryckssänkande effekten hos timololmaleat är ännu inte helt klarlagd, men en 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 det intraokulära trycket (IOP) i jämförelse med substanserna givna var för sig.

Vid lokal behandling sänker dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning ett förhöjt intraokulärt tryck, oavsett om det är förknippat med glaukom eller inte. Förhöjt intraokulärt tryck är en betydande riskfaktor i patogenesen för synnervsskada och glaukomatöst synfältsbortfall.

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning minskar det intraokulära trycket utan att ge de vanliga biverkningarna förknippade med miotikum såsom nattblindhet, ackommodationsspasm och pupillkonstriktion.

### Farmakodynamisk effekt

#### Kliniska effekter

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

I en kontrollerad direkt jämförande (dubbelblind, parallella grupper) studie hos 261 patienter med ett förhöjt intraokulärt tryck ( $\geq 22$  mmHg) i ena eller båda ögonen gav dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (utan konserveringsmedel) likvärdig trycksänkning som dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (med konserveringsmedel). Säkerhetsprofilen för dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (utan konserveringsmedel) var jämförbar med den för dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (med konserveringsmedel).

#### Pediatrik population

En 3-månaders kontrollerad studie har utförts med huvudsyfte att dokumentera säkerhet vid behandling av barn yngre än 6 år med ögondroppar innehållande 2% dorzolamidhydroklorid. I studien på barn  $\geq 2$  år och  $< 6$  år för vilka IOP inte sänkts tillräckligt med dorzolamid eller timolol som monoterapi, fick 30 patienter behandling med dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (med konserveringsmedel) i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel) givet två gånger per dygn i allmänhet väl. 19 patienter fullföljde behandlingen och 11 avbröt med anledning av operation, ändrad medicinering eller av andra skäl.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Dorzolamidhydroklorid

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

Efter lokal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systemisk karbanhydrashämning efter lokal administrering mättes koncentrationerna av dorzolamid och dess metabolit i de röda blodkropparna och i plasma samt karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna. Dorzolamid ackumuleras i de röda blodkropparna under kronisk användning som ett resultat av selektiv bindning till karbanhydras II, medan extremt låga plasmakoncentrationer av fritt dorzolamid bibehålls. Den aktiva moderssubstansen bildar en N-desetylm metabolit som är en mindre potent hämmare av karbanhydras II än den aktiva moderssubstansen men också hämmar ett mindre aktivt isoenzym (karbanhydras I). Metaboliten ackumuleras också i de röda blodkropparna där det binds huvudsakligen till karbanhydras I. Dorzolamid binds måttligt till plasmaproteiner (cirka 33%). Dorzolamid utsöndras huvudsakligen oförändrat via urinen; metaboliten utsöndras också i urinen. Efter avslutad behandling elimineras dorzolamid icke-linjärt från de röda blodkropparna med en snabb, initial minskning i läkemedelskoncentrationen, följt av en långsammare eliminationsfas med en halveringstid på cirka fyra månader.

När dorzolamid gavs peroralt för att simulera maximal systempåverkan efter långtidsanvändning i ögat, nåddes steady state inom 13 veckor. Vid steady state fanns så gott som inget fritt läkemedel eller någon metabolit i plasma; karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna var mindre än vad som förväntades vara nödvändigt för en farmakologisk effekt på njurfunktion eller andning. Liknande farmakokinetiska resultat observerades efter kronisk lokal användning av dorzolamidhydroklorid. Några äldre patienter med nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance 30–60 ml/min) hade emellertid högre koncentration av metaboliter i de röda blodkropparna, men inga betydelsefulla skillnader i karbanhydrashämning; inga kliniskt signifikanta systembiverkningar var direkt kopplade till detta fynd.

### Timololmaleat

I en studie där man mätte plasmakoncentrationen av den aktiva substansen hos sex personer, bestämdes systemexponeringen efter lokal administrering två gånger dagligen av 0,5% timololmaleat ögondroppar. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen efter morgondosen var 0,46 ng/ml och efter eftermiddagsdosen 0,35 ng/ml.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära samt systemiska säkerhetsprofilen för de båda aktiva komponenterna är väl kända.

### Dorzolamid

Hos kaniner, som fick doser som var toxiska för moderdjuret och förknippade med metabolisk acidosis, observerades missbildningar av kotkropparna.

### Timolol

Djurstudier har inte visat på teratogen effekt.

Dessutom har inga okulära bieffekter setts hos djur behandlade lokalt med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat ögondroppar eller vid samtidig administration av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. *In vitro* och *in vivo* studier med var och en av substanserna visade inte någon mutagen potential. Därför förväntas ingen speciell risk avseende säkerheten hos människa vid terapeutiska doser av dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel.



## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

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

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Öppnad: 3 år.  
Efter första öppnandet av påsen: 7 dagar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.  
Förvara endosbehållarna i dospåsen. Ljuskänsligt.  
Endosbehållare ska användas omedelbart efter öppnandet.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Endosbehållare av polyeten med låg densitet (LDPE) i PET/Al/PE-påse i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 30, 60, 120 endosbehållare innehållande 0,2 ml lösning vardera, i varje PET/Al/PE-påsar finns remsor med 5 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

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

37160

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

Datum för det första godkännandet: 25.05.2022

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

14.02.2023