

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Apleona 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 20 mg dorzolamida u obliku dorzolamidklorida i 5 mg timolola u obliku timololmaleata.

Jedna kap (oko 0,03 ml) sadrži približno 0,6 mg dorzolamida i 0,15 mg timolola. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti, dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina (kapi za oko).

Bistra, bezbojna do gotovo bezbojna, blago viskozna otopina, bez vidljivih čestica čiji je pH između 5,5 i 5,9, a osmolalnost od 240 - 325 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Indiciran za liječenje povišenog intraokularnog tlaka (IOP) u bolesnika s glaukomom otvorenoga kuta ili s pseudoeksfolijativnim glaukomom kad lokalna monoterapija beta-blokatorima nije dovoljna.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza je jedna kap lijeka Apleona (u konjunktivalnu vrećicu) u zahvaćeno oko (oči) dvaput na dan.

Ako se primjenjuje drugi oftalmološki lijek, Apleona i taj drugi lijek moraju se primijeniti u razmaku od najmanje deset minuta.

Ovaj lijek je sterilna otopina koja ne sadrži konzervanse.

Bolesnike je potrebno upozoriti da operu ruke prije primjene i da paze da spremnik ne dođe u dodir s okom ili okolnim tkivom jer to može uzrokovati ozljedu oka.

Bolesnike također treba upozoriti da se otopine za oči, ako se njima ne rukuje ispravno, mogu kontaminirati uobičajenim bakterijama za koje se zna da uzrokuju infekcije očiju. Primjena kontaminirane otopine može izazvati ozbiljno oštećenje oka i rezultirati gubitkom vida.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost u pedijatrijske populacije nije ustanovljena.

Sigurnost primjene u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nije ustanovljena.

Trenutno dostupni podaci o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 2 i < 6 godina opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

Okularna primjena

Pri korištenju nazolakrimalne okluzije ili pri zatvaranju kapaka na 2 minute smanjuje se sistemska apsorpcija. To može dovesti do smanjenja sistemskih nuspojava i povećanja lokalne aktivnosti.

Bolesnike treba upoznati s pravilnim rukovanjem višedoznog spremnika.

4.3 Kontraindikacije

Lijek Apleona je kontraindiciran u bolesnika s:

- preosjetljivošću na jednu ili obje djelatne tvari ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- reaktivnom bolešću dišnih putova, uključujući bronhalnu astmu ili bronhalnu astmu u anamnezi ili tešku kroničnu opstruktivnu bolest pluća
- sinusnom bradikardijom, sindromom bolesnog sinusa, sinoatrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom drugog i trećeg stupnja koji nije kontroliran električnim stimulatorom srca, manifestnim zatajenjem srca, kardiogenim šokom
- teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) i hiperkloremičnom acidozom

Spomenuti se podaci odnose na zasebne komponente lijeka i ne moraju vrijediti samo za njihovu kombinaciju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Timolol se apsorbira sustavno. Zbog beta-adrenergičke djelatne tvari, timolola, mogu se javiti iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih nuspojava uočenih sa sistemskim beta-adrenergičkim blokatorima djelatnih tvari. Incidencija sistemskih nuspojava nakon lokalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji:

U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom, potrebno je kritički procijeniti terapiju beta-blokatorima i razmotriti terapiju drugim djelatnim tvarima. Bolesnici s kardiovaskularnim bolestima moraju biti pod nadzorom zbog znakova pogoršanja ovih bolesti i nuspojava.

Zbog svog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta-blokatori se moraju s oprezom davati bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja.

Krvožilni poremećaji:

Bolesnike s jako narušenom/poremećenom perifernom cirkulacijom (tj. teškim oblicima Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) mora se liječiti s oprezom.

Poremećaji dišnog sustava:

Nakon primjene nekih oftalmoloških beta-blokatora bile su zabilježene respiratorne reakcije, uključujući smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom.

Dorzolamid/timolol se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (KOPB) i to samo ako je moguća korist veća od mogućeg rizika.

Oštećenje funkcije jetre

Ovaj se lijek nije ispitivao u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre te ga se u takvih bolesnika treba primjenjivati s oprezom.

Imunologija i preosjetljivost

Ovaj lijek se može sistemski apsorbirati. Dorzolamid sadrži sulfonamidnu skupinu, koja je prisutna i u sulfonamidima. Stoga iste vrste nuspojava koje se javljaju uz sistemsku primjenu sulfonamida mogu nastupiti i uz lokalnu primjenu, uključujući teške reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako nastupe znakovi ozbiljnih nuspojava ili preosjetljivosti, prekinite primjenu ovog lijeka.

Lokalne nuspojave na očima, slične onima koje su primijećene pri primjeni kapi za oko s dorzolamidkloridom primijećene su i uz ovaj lijek. Ako se pojave takve reakcije, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Apleona.

Za vrijeme uzimanja beta-blokatora, bolesnici koji u anamnezi imaju atopiju ili su imali teške anafilaktičke reakcije na razne vrste alergena mogu biti reaktivniji na provokaciju takvim alergenima i kod njih može izostati odgovor na uobičajene doze adrenalina koji se koristi za liječenje anafilaktičkih reakcija.

Istodobna primjena drugih lijekova

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinci sistemske blokade beta-receptora mogu biti pojačani kad se timolol primjenjuje u bolesnika koji već primaju sistemski beta-blokator. Odgovor ovih bolesnika treba pažljivo nadzirati. Lokalna primjena dva topikalna beta-adrenergička blokatora nije preporučena (vidjeti 4.5).

Ne preporučuje se primjena dorzolamida i peroralnih inhibitora karboanhidraze.

Prekid terapije

Ako je potrebno prekinuti oftalmičku primjenu timolola u bolesnika s koronarnom bolesti srca, terapija se mora postupno ukinuti.

Dodatni učinci beta-blokatora

Hipoglikemija/dijabetes:

Beta-blokatore treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sklonih spontanoj hipoglikemiji ili bolesnicima s nestabilnim dijabetesom, jer beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori mogu prikriti znakove hipertireoze. Nagli prekid terapije beta-blokatorom može dovesti do pogoršanja simptoma.

Bolesti rožnice

Oftalmološki beta-blokatori mogu izazvati suhoću oka. Bolesnike s bolestima rožnice treba liječiti s oprezom.

Kirurška anestezija

Pripravci oftalmoloških beta-blokatora mogu blokirati sistemske beta-agonističke učinke, npr. adrenalina. Anestezijolog treba biti obaviješten ako bolesnik prima timolol.

Liječenje beta-blokatorima može pogoršati simptome mijastenije gravis.

Dodatni učinci inhibicije karboanhidraze

Peroralna primjena inhibitora karboanhidraze povezana je s urolitijazom kao posljedicom poremećaja acidobazne ravnoteže, osobito u bolesnika koji su prethodno imali bubrežne kamence. Premda kod dorzolamida/timolola (formulacija s konzervansom) nisu primijećeni poremećaji acidobazne ravnoteže, urolitijaza nije bila učestalo prijavljivana. Kako Apleona sadrži inhibitor karboanhidraze za lokalnu primjenu koji se sistemski

apsorbira, u bolesnika s bubrežnim kamencima u anamnezi može postojati povećan rizik pojave urolitijaze za vrijeme primjene ovog lijeka.

Ostalo

Liječenje bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta zahtijeva terapijske intervencije uz primjenu okularnih hipotenzivnih lijekova. Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta.

Za vrijeme primjene dorzolamida zabilježeni su edem rožnice i ireverzibilna dekompenzacija rožnice u bolesnika s postojećim kroničnim oštećenjima rožnice i/ili prethodnom intraokularnom operacijom. Povećana je mogućnost razvoja edema rožnice. Potrebno je poduzeti mjere opreza kada se Apleona propisuje ovim skupinama bolesnika.

U bolesnika koji su primali lijekove za sprečavanje stvaranja očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) zabilježena je ablacija žilnice nakon filtracijske operacije.

Kao i uz primjenu drugih lijekova za liječenje glaukoma, u nekih je bolesnika zabilježen smanjeni odgovor na timololmaleat pri njegovoj dugotrajnijoj oftalmološkoj primjeni. Međutim, u kliničkim ispitivanjima, tijekom kojih su 164 bolesnika praćena najmanje tri godine, nije uočena statistički značajna razlika u prosječnom intraokularnom tlaku nakon početne stabilizacije.

Bolesnici s povijesti kontaktne preosjetljivosti na srebro ne bi smjeli koristiti ovaj lijek jer dozirane kapi mogu sadržavati srebro u tragovima iz spremnika.

Nošenje kontaktnih leća

Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika koji nose kontaktne leće.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio 5.1.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija lijekova s dorzolamid/timolol otopinom za kapi za oko.

U kliničkom se ispitivanju ovaj se lijek u jednodoznom spremniku primjenjivao istodobno sa sljedećim sistemski primijenjenim lijekovima bez dokaza o neželjenim interakcijama: ACE inhibitorima, blokatorima kalcijevih kanala, diureticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima uključujući acetilsalicilatnu kiselinu i hormonima (npr. s estrogenom, inzulinom i tiroksinom).

Postoji mogućnost dodatnih učinaka i pojave hipotenzije i/ili izrazite bradikardije kad se kapi za oko s beta-blokatorima primjenjuju istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, lijekovima koji smanjuju sadržaj kateholamina ili beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmikima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, kvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoaminooksidaze (MAO).

Prijavljeni su slučajevi pojačane sistemske beta-blokade (npr. usporen rad srca, depresija) pri istodobnoj primjeni inhibitora CYP2D6 (kao kinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolola.

Premda sam dorzolamid/timolol (formulacija s konzervansom) ima zanemariv ili nikakav učinak na veličinu zjenice, povremeno je zabilježena midrijaza pri istodobnoj primjeni oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefreina).

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetičkih lijekova.

Peroralni beta-adrenergički blokatori mogu pogoršati povratnu („rebound“) hipertenziju, koja može uslijediti nakon prestanka primjene klonidina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Apleona se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dorzolamid

Odgovarajući klinički podaci o izloženim trudnicama nisu dostupni. U kunića je dorzolamid pokazao teratogeni učinak u dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3).

Timolol

Nema odgovarajućih podataka o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to jasno potrebno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka klinička ispitivanja nisu otkrila malformacijske učinke, ali su pokazala rizik od intrauterinog zastoja u rastu kod peroralne primjene beta-blokatora. Dodatno, kada su se beta-blokatori primjenjivali do poroda, opaženi su znakovi i simptomi beta-blokade (npr., bradikardija, hipotenzija, respiratorni distress i hipoglikemija) u novorođenčadi. Ako se ovaj lijek primjenjuje do poroda, novorođenče je potrebno pažljivo nadzirati tijekom prvih dana života.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dorzolamid u majčino mlijeko. Kad se dorzolamid primjenjivao u štakora u vrijeme laktacije, u potomstva je bio primijećen smanjeni dobitak na težini.

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, u terapijskim dozama timolola u kapima za oko nije vjerojatno dovoljna količina timolola prisutna u majčinom mlijeku kako bi izazvao kliničke simptome beta-blokade u dojenčeta. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2. Ne preporuča se dojenje ako je potrebno liječenje lijekom Apleona.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Moguće nuspojave, kao što je zamagljen vid, mogu utjecati na sposobnost nekih bolesnika da upravljaju vozilima i/ili rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkom ispitivanju kapi za oči s dorzolamidom/timololom bez konzervansa u obliku otopine u jednodoznom spremniku uočene nuspojave bile su sukladne onima koje su već zabilježene pri primjeni kapi za oči s dorzolamidom/timololom u obliku otopine (formulacija s konzervansom), dorzolamidkloridom i/ili timololmaleatom.

Tijekom kliničkih ispitivanja 1035 bolesnika bilo je liječeno dorzolamid/timolol kapima za oko (formulacija s konzervansom). Približno 2,4 % svih bolesnika prekinulo je liječenje dorzolamid/timolol kapima za oko (formulacija s konzervansom) zbog lokalnih nuspojava na očima, a oko 1,2 % svih bolesnika prekinulo je liječenje zbog lokalnih reakcija koje su upućivale na alergiju ili preosjetljivost (npr. upala očnog kapka i konjunktivitis).

Dvostruko slijepo usporedno ispitivanje ponovljene doze pokazalo je da dorzolamid/timolol otopina koja ne sadrži konzervans ima sličan sigurnosni profil kao dorzolamid/timolol kapi za oko, otopina (koja sadrži konzervans).

Kao i drugi oftalmološki lijekovi za lokalnu primjenu, timolol se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. To može izazvati nuspojave slične onima opaženima uz sistemske beta-blokatore. Incidencija

sistemskih nuspojava nakon lokalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene.

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježene su sljedeće nuspojave koje se pripisuju dorzolamidu/timololu (bez konzervansa) ili nekom od njegovih sastojaka:

[Vrlo često: ($\geq 1/10$), Često: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Manje često: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), i Rijetko: ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)]

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
Poremećaji imunološkog sustava	Dorzolamid/timolol bez konzervansa				znakovi i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, pruritus, osip, anafilaksiju	
	Timololmaleat kapi za oko, otopina				znakovi i simptomi alergijskih reakcija uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, anafilaksiju	pruritus
Poremećaji metabolizma i prehrane	Timololmaleat kapi za oko, otopina					hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Timololmaleat kapi za oči, otopina			deperesija*	nesanica*, noćne more, gubitak pamćenja	halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina		glavobolja*		omaglica*, parestezija*	
	Timololmaleat kapi za oko, otopina		glavobolja*	omaglica*, sinkopa*	parestezija*, pojačani znakovi i simptomi mijastenije gravis, smanjeni libido*, cerebrovaskularni inzult*, cerebralna ishemija	
Poremećaji oka	Dorzolamid/timolol bez konzervansa	žarenje i bockanje	konjunktivalna infekcija, zamagljen vid, erozija rožnice, svrbež oka, suženje oka			

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
	Dorzolamidk lorid kapi za oko, otopina		upala očnog kapka *, iritacija očnog kapka*	iridociklitis*	iritacija uključujući crvenilo*, bol*, stvaranje kraste krmelja*, prolazna miopija (koja nestaje prestankom liječenja), edem rožnice *, hipotonija oka*, odvajanje žilnice (nakon filtracijskog operativnog zahvata)*	osjećaj stranog tijela u oku
	Timololmaleat kapi za oko, otopina		znakovi i simptomi iritacije oka uključujući blefaritis*, keratitis*, smanjena osjetljivost rožnice i suhe oči*	poremećaji vida uključujući promjene refrakcije (u nekim slučajevima zbog prestanka primjene miotika)*	ptoza, diplopija, odvajanje žilnice nakon filtracijskog operativnog zahvata* (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi)	svrbež, suzenje, crvenilo, zamagljen vid, erozija rožnice
Poremećaj i uha i labirinta	Timololmaleat kapi za oči, otopina				tinitus*	
Srčani poremećaji	Dorzolamidk lorid kapi za oko, otopina					palpitacije, tahikardija
	Timololmaleat kapi za oko, otopina			bradikardija*	bol u prsištu*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivno zatajenje srca *, srčani arest*, srčani blok	atrioventrikularni blok, zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Dorzolamidk lorid kapi za oko, otopina					hipertenzija
	Timololmaleat kapi za oko, otopina				hipotenzija*, klaudikacija, Raynaudov fenomen*, hladne šake i stopala*	

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dorzolamid/ timolol bez konzervansa		sinusitis		nedostatak zraka, respiratorno zatajenje, rinitis, rijetko bronhospazam	
	Dorzolamidkl orid kapi za oko, otopina				epistaksa*	dispneja
	Timololmaleat kapi za oko, otopina			dispneja*	bronhospazam (pretežno u bolesnika s već postojećom bronhospastičkom bolešću)*, respiratorno zatajenje, kašalj*	
Poremećaji probavnog sustava	Dorzolamid/ timolol bez konzervansa	disgeuzija				
	Dorzolamidkl orid kapi za oko, otopina		mučnina*		nadraženost grla, suha usta*	
	Timololmaleat kapi za oko, otopina			mučnina*, dispepsija*	proljev, suha usta*	disgeuzija, bol u abdomenu, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Dorzolamid/ timolol bez konzervansa				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	Dorzolamidkl orid kapi za oko, otopina				osip*	
	Timololmaleat kapi za oko, otopina				alopecija*, psoriaziformni osip ili pogoršanje psorijaze*	kožni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Timololmaleat kapi za oko, otopina				sistemske eritematozni lupus	mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Dorzolamid/ timolol bez konzervansa			Urolitijaza		

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Timololmaleat kapi za oko, otopina				Peyronijeva bolest*, smanjeni libido	poremećaj seksualne funkcije
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina		astenija/umor*			
	Timololmaleat kapi za oko, otopina			astenija/umor*		

*Ove nuspojave bile su također primijećene uz dorzolamid/timolol kapi za oko (formulacija s konzervansom) u razdoblju nakon stavljanja u promet.

** Dodatne nuspojave koje su opažene uz oftalmološke beta-blokatore, a mogu se potencijalno javiti i uz dorzolamid/timolol kapi za oko (bez konzervansa).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju slučajnim ili namjernim gutanjem dorzolamid/timolol kapi za oko otopine (formulacija s konzervansom) ili dorzolamida/timolola bez konzervansa u ljudi.

Simptomi

Prijavljeni su slučajevi nenamjernog predoziranja timololmaleat otopinom, kapima za oko, što je izazvalo sistemske učinke slične onima koji se vide uz sistemski primijenjene beta-adrenergičke blokatore, a to su omaglica, glavobolja, nedostatak zraka, bradikardija, bronhospazam i zastoj srca. Najčešći znaci i simptomi koji se mogu očekivati nakon predoziranja dorzolamidom su neravnoteža elektrolita, razvoj acidotičnog stanja, mogući su i učinci na središnji živčani sustav.

Dostupni su samo ograničeni podaci o predoziranju u ljudi slučajnim ili namjernim gutanjem dorzolamidklorida. Pri peroralnom uzimanju bila je prijavljena somnolencija. Pri lokalnoj primjeni prijavljene su: mučnina, omaglica, glavobolja, umor, neuobičajeni snovi i disfagija.

Liječenje

Liječenje predoziranja mora biti simptomatsko i suportivno. Potrebno je pratiti razinu elektrolita u serumu (osobito kalija) i pH krvi. Ispitivanja su pokazala da se timolol teško uklanja dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje glaukoma i miotici, beta-blokatori, timolol,

kombinacije ATK oznaka: S01ED51

Mehanizam djelovanja

Apleona sadrži dvije komponente: dorzolamidklorid i timololmaleat. Svaka od ove dvije komponente snižavaju povišeni intraokularni tlak tako što smanjuju sekreciju očne vodice, ali to čine različitim mehanizmima djelovanja.

Dorzolamidklorid jaki je inhibitor karboanhidraze II u ljudi. Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim procesima oka smanjuje sekreciju očne vodice, pretpostavlja se usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona, uz posljedično smanjenje transporta natrija i tekućine.

Timololmaleat neselektivni je blokator betaadrenergičkih receptora. Točan mehanizam djelovanja timololmaleata na smanjenje intraokularnog tlaka još nije jasno utvrđen, premda su ispitivanja s fluoresceinom i tonografska ispitivanja pokazala da bi glavni način djelovanja mogao biti povezan sa smanjenim stvaranjem očne vodice. Međutim, u nekim je ispitivanjima uočen i blagi porast njezina otjecanja. Kombinirani učinak tih dvaju tvari rezultira dodatnim smanjenjem intraokularnog tlaka (IOP) u usporedbi s onim kad se te dvije komponente primjenjuju svaka zasebno.

Nakon lokalne primjene lijeka Apleona snižava se povišeni intraokularni tlak, bez obzira na to je li povezan s glaukomom. Povišeni intraokularni tlak glavni je čimbenik rizika u patogenezi oštećenja vidnog živca i glaukomatoznog gubitka vidnog polja. Ovaj lijek snižava intraokularni tlak bez uobičajenih nuspojava kakve imaju miotici, poput noćnog sljepila, akomodacijskog spazma i konstrikcije zjenice.

Faramkodinamčki učinci

Klinički učinci

Klinička ispitivanja u trajanju do 15 mjeseci provedena su zbog usporedbe učinka dorzolamid/timolol kapi za oko, otopine (formulacija s konzervansom) primijenjene dvaput na dan (ujutro i navečer) na snižavanje intraokularnog tlaka (IOP), s pojedinačno i istodobno primijenjenim 0,5 % timololom i 2,0 % dorzolamidom u bolesnika s glaukomom ili okularnom hipertenzijom, u kojih se smatralo da je prikladno istodobna primijeniti ove terapije. Ispitivanja su obuhvatila i dotad neliječene bolesnike, kao i one čija se bolest nije mogla kontrolirati na odgovarajući način monoterapijom timololom. Većina bolesnika liječila se lokalnim beta-blokatorima u monoterapiji prije uključivanja u kliničko ispitivanje. U analizi rezultata kombiniranih ispitivanja učinak dorzolamid/timolol kapi za oko, otopine (formulacija s konzervansom) (b.i.d) na sniženje intraokularnog tlaka bio je jači od onog izazvanog monoterapijom s 2 % dorzolamidom (t.i.d) ili 0,5 % timololom (b.i.d.). Učinak dorzolamid/timolol kapi za oko, otopine (formulacija s konzervansom) (b.i.d) na sniženje intraokularnog tlaka bio je jednak onom izazvanom istodobnim liječenjem dorzolamidom (b.i.d.) i timololom (b.i.d.). Učinak dorzolamid/timolol kapi za oko, otopine (formulacija s konzervansom) (b.i.d) na sniženje intraokularnog tlaka pokazao se i kad se intraokularni tlak mjerio u različitim vremenskim točkama tijekom dana i održao se tijekom dugotrajne primjene.

U dvostruko slijepom, usporednom kliničkom ispitivanju s aktivnim liječenjem kao kontrolom u 261 bolesnika s povišenim intraokularnim tlakom ≥ 22 mmHg u jednom ili oba oka dorzolamid/timolol bez konzervansa smanjio je intraokularni tlak jednako kao i dorzolamid/timolol kapi za oko, otopina (formulacija s konzervansom). Sigurnosni profil dorzolamida/timolola bez konzervansa bio je sličan sigurnosnom profilu dorzolamid/timolol kapi za oko, otopine (formulacija s konzervansom).

Pedijatrijska populacija

Provedeno je kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 3 mjeseca s primarnim ciljem dokumentiranja sigurnosti primjene 2 % oftalmološke otopine dorzolamidklorida u djece u dobi do 6 godina. U tom ispitivanju primijenjene su dorzolamid/timolol kapi za oko, otopina (formulacija s konzervansom) u fazi otvorene primjene u 30-ero djece u dobi od 2 do 6 godina

čiji intraokularni tlak nije bio odgovarajuće kontroliran monoterapijom dorzolamidom ili timololom. Djelotvornost u tih bolesnika nije ustanovljena. U tako maloj skupini bolesnika, primjena dorzolamid/timolol kapi za oko, otopine (formulacija s konzervansom) dvaput na dan općenito se dobro podnosila, s tim da je 19 bolesnika završilo razdoblje liječenja, a 11 bolesnika je prekinulo terapiju zbog kirurškog zahvata, promjene terapije ili drugih razloga.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Dorzolamidklorid

Za razliku od peroralnih inhibitora karboanhidraze, lokalna primjena dorzolamidklorida omogućuje djelatnoj tvari da iskaže svoje učinke izravno na oko pri znatno nižim dozama i stoga uz manju sistemsku izloženost. U kliničkim je ispitivanjima to dovelo do smanjenja intraokularnog tlaka bez poremećaja acidobazne ravnoteže ili promjena u elektrolitskim svojstvima peroralnih inhibitora karboanhidraze.

Kad se primijeni lokalno, dorzolamid ulazi u sistemsku cirkulaciju. Da bi se procijenila mogućnost sistemske inhibicije karboanhidraze nakon lokalne primjene, mjerila se koncentracija djelatne tvari i njegovih metabolita u crvenim krvnim stanicama (eritrociti) i plazmi te inhibicija aktivnosti karboanhidraze u eritrocitima. Dorzolamid se nakuplja u eritrocitima tijekom kronične primjene kao rezultat selektivnog vezanja na CA-II, dok se izrazito male koncentracije slobodne djelatne tvari zadržavaju u plazmi. Izvorna djelatna tvar stvara jedan N-dezetil metabolit koji inhibira CA-II slabije od izvorne djelatne tvari, ali također inhibira manje djelatni izoenzim (CA-I). Metabolit se isto nakuplja u eritrocitima, gdje se prvenstveno veže za CA-I. Dorzolamid se umjereno veže za proteine plazme (otprilike 33 %).

Dorzolamid se primarno izlučuje neizmijenjen u mokraći; metabolit se također izlučuje u mokraći. Nakon završetka doziranja dorzolamid se ispiru iz eritrocita nelinearno, što rezultira naglim opadanjem koncentracije djelatne tvari na početku, nakon čega slijedi sporija faza eliminacije uz poluvrijeme eliminacije od otprilike četiri mjeseca.

Kad se dorzolamid davao peroralno da stimulira maksimalnu sistemsku izloženost nakon dugotrajne lokalne primjene u oko, stanje dinamičke ravnoteže postiglo se u roku od 13 tjedana. U stanju dinamičke ravnoteže gotovo da nije bilo slobodne djelatne tvari i metabolita u plazmi; CA inhibicija u eritrocitima bila je manja od one koja se očekivala kao nužna da se postigne farmakološki učinak na bubrežnu ili respiratornu funkciju. Slični farmakokinetički rezultati bili su primijećeni nakon kronične, lokalne primjene dorzolamidklorida. Međutim, neki stariji bolesnici s oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina 30-60 ml/min) imali su višu koncentraciju metabolita u eritrocitima, ali ne i značajne razlike u inhibiciji karboanhidraze; nije bilo klinički značajnih sistemskih nuspojava koje su se mogle izravno pripisati ovom nalazu.

Timololmaleat

U ispitivanju plazmatskih koncentracija djelatne tvari u 6 ispitanika određivala se sistemsku izloženost timololu nakon lokalne primjene kapi za oko s timololmaleatom 0,5 %, dvaput na dan. Srednja vršna koncentracija u plazmi nakon jutarnje doze iznosila je 0,46 ng/ml, a nakon poslijepodnevnice doze 0,35 ng/ml.

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Okularni i sistemski sigurnosni profil pojedinih komponenti dobro je utvrđen.

Dorzolamid

U ženki kunića koje su primile maternotoksične doze dorzolamida povezane s metaboličkom acizodom primijećene su malformacije tijela kralježaka.

Timolol

Istraživanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak.

Nadalje, nisu uočene nuspojave na očima kod životinja liječenim lokalno primijenjenom oftalmološkom otopinom dorzolamidklorida i timololmaleata ili istodobnom primjenom dorzolamidklorida i timololmaleata. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja sa svakom pojedinom komponentom nisu otkrila mutageni potencijal. Stoga se ne očekuje da bi Apleona u terapijskim dozama mogao predstavljati značajan rizik za sigurnost u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksietilceluloza (viskoznost: 6400 - 11900 mPa·s)
manitol
natrijev citrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja spremnika:

Apleona 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina 10 ml bočica: 60 dana

Apleona 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina 5 ml bočica: 28 dana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Ne hladiti, ne zamrzavati.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml ili 10 ml otopine u bijeloj LDPE bočici s bijelim HDPE Novelia nastavkom i plavim silikonskim ventilom s bijelim HDPE zaštitnim zatvaračem s navojem.

Bočica od 10 ml sadrži oko 333 kapi.

Bočica od 5 ml sadrži oko 167 kapi.

Veličine pakiranja: 1, 2 ili 3 bočice od 5 ml u kutiji - 1, 2 ili 3 bočice od 10 ml u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20,
1020-Beč, Austria

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-962607636

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20.04.2026. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -