

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 22,25 mg dorzolamidklorida što odgovara 20 mg dorzolamida i 6,83 mg timololmaleata što odgovara 5 mg timolola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, bezbojna do blago žuta otopina, s pH između 5,3 i 5,9 i osmolalnošću od 240-300 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

DUOKOPT je indiciran za liječenje povišenog intraokularnog tlaka (IOT) u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili pseudoeksfolijativnim glaukomom kad lokalna monoterapija beta-blokatorima nije dovoljna.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza je jedna kap lijeka DUOKOPT u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenog oka (očiju) dva puta na dan.

Ovaj lijek je sterilna otopina koja ne sadrži konzervans.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost kombinacije dorzolamida i timolola u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Sigurnost u djece mlađe od 2 godine nije utvrđena. (za informacije o sigurnosti djece starije od 2 godine i mlađe od 6 godina, vidjeti dio 5.1).

Način primjene:

Ako se primjenjuje drugi lokalni oftalmološki lijek, DUOKOPT i drugi lijek treba primijeniti u razmaku od najmanje deset minuta.

Bolesnike treba upozoriti da izbjegavaju kontakt vrha bočice s okom ili okolnim tkivom.

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

Bolesnike treba uputiti kako slijedi:

Prije prve uporabe provjerite da je sigurnosni zatvarač neoštećen. Zatim čvrsto odvrnite sigurnosni zatvarač da bi otvorili bočicu.

1. Prije svake uporabe temeljito operite ruke i uklonite zatvarač s bočice. Ne smijete prstima doticati vrh bočice.

Bočicu okrenutu prema dolje pritisnite nekoliko puta, da bi aktivirali pumpni mehanizam dok se ne pojavi prva kap. Ovaj postupak se provodi samo kod prve uporabe i neće biti potreban kod sljedeće primjene.

2. Stavite palac na jezičac na vrhu bočice, a kažiprst na dno bočice. Zatim stavite srednjak na drugi jezičac na dnu bočice. Bočicu držite naopako s vrhom prema dolje.

3. Da bi primijenili kapi za oko, lagano nagnite glavu i držite bočicu okomito iznad očiju. S kažiprstom druge ruke, lagano povucite donji kapak prema dolje. Nastali prostor naziva se donja konjunktivalna vrećica. Izbjegavajte kontakt vrha bočice s prstima ili očima.

Da bi primijenili kapi u donju konjunktivalnu vrećicu zahvaćenog oka, **kratko i čvrsto stisnite** bočicu. Zbog automatskog doziranja, pri svakom stisku se ispusti točno jedna kap.

Ako se kap ne oslobodi, nježno protresite bočicu kako bi odvojili zaostalu kap od vrha. U tom slučaju ponovite korak 3.

4. Korištenjem nazolakrimalne okluzije ili zatvaranjem kapaka na 2 minute, smanjuje se sistemska apsorpcija. To može rezultirati smanjenjem sistemskih nuspojava i povećanjem lokalne aktivnosti lijeka.

5. Odmah nakon uporabe zatvaračem zatvorite vrh bočice.

4.3 Kontraindikacije

DUOKOPT je kontraindiciran u bolesnika sa:

- preosjetljivošću na jednu ili obje djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- reaktivnom bolešću dišnih putova, uključujući bronhalnu astmu ili u onih s bronhalnom astmom u anamnezi ili teškom kroničnom opstruktivnom bolesti pluća;
- sinusnom bradikardijom, sindromom bolesnog sinusnog čvora, sinoatrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom drugog ili trećeg stupnja koji nije kontroliran sa srčanim elektrostimulatorom, manifestnim zatajenjem srca, kardiogenim šokom;
- teškim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ili hiperkloremičnom acidozom.

Opisane kontraindikacije vrijede za zasebne djelatne tvari i ne moraju se odnositi samo na kombinaciju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sistemske učinci

Premda se primjenjuje lokalno, timolol se apsorbira sistemski. Zbog beta-adrenergičke komponente, timolola, mogu se pojaviti iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih nuspojava kao i kod primjene sistemskih beta-adrenergičkih blokatora. Učestalost sistemskih štetnih događaja nakon lokalne oftalmičke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Srčani poremećaji

U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom, terapiju s beta-blokatorima se mora kritički procijeniti i uzeti u razmatranje terapiju s drugim djelatnim tvarima. U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima moraju se pratiti znakovi pogoršanja tih bolesti i nuspojave.

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

Krvožilni poremećaji

Bolesnici s teškim perifernim cirkulacijskim smetnjama/poremećajima (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) moraju biti liječeni s oprezom.

Poremećaji dišnog sustava

Zabilježene su respiratorne reakcije, uključujući smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom nakon primjene nekih oftalmoloških beta-blokatora.

DUOKOPT se mora koristiti s oprezom u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i samo ako potencijalna korist nadilazi potencijalni rizik.

Oštećenje jetre

Ovaj lijek nije ispitan u bolesnika s oštećenjem jetre te ga se u takvih bolesnika mora primjenjivati s oprezom.

Oštećenje bubrega

Ovaj lijek nije ispitan u bolesnika s oštećenjem bubrega te se u takvih bolesnika mora primjenjivati s oprezom. Vidjeti dio 4.3.

Imunologija i preosjetljivost

Iako se primjenjuje lokalno, ovaj se lijek može sistemski apsorbirati. Dorzolamid sadrži sulfonamidnu skupinu, koja je prisutna i u sulfonamidima. Stoga kod lokalne primjene dorzolamida mogu nastupiti iste vrste nuspojava kao i kod sistemske primjene sulfonamida, uključujući teške reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako nastupe znakovi ozbiljnih reakcija ili preosjetljivosti, prekinite primjenu ovog lijeka.

S ovim lijekom su bile zapažene lokalne nuspojave na očima, slične onima kakve su zapažene pri primjeni kapi za oči s dorzolamidkloridom. Ako se jave takve reakcije, treba razmotriti prekid liječenja ovim lijekom.

Anafilaktičke reakcije

U vrijeme uzimanja beta-blokatora, bolesnici koji u anamnezi imaju atopiju ili su imali teške anafilaktičke reakcije na razne alergene mogu biti reaktivniji na ponavljeno izlaganje takvim alergenima. U takvih bolesnika može izostati odgovor na uobičajene doze adrenalina korištene u liječenju anafilaktičkih reakcija.

Istodobno liječenje

Dodatni učinci inhibicije karboanhidraze

Terapija peroralnim inhibitorima karboanhidraze povezana je s urolitijazom kao posljedicom poremećaja acidobazne ravnoteže, osobito u bolesnika koji su u anamnezi imali bubrežne kamence. Premda s kombinacijom dorzolamid/timolol formulacijom s konzervansom nisu primijećeni poremećaji acidobazne ravnoteže, urolitijaza nije bila učestalo prijavljivana. Kako DUOKOPT sadrži inhibitor karboanhidraze za lokalnu primjenu koji se sistemski apsorbira, u bolesnika koji su u anamnezi imali bubrežne kamence može postojati povećan rizik od urolitijaze u vrijeme primjene tog lijeka.

Drugi beta-blokatori

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinak sistemske beta-blokade može se pojačati kada se timolol daje bolesnicima koji već primaju sistemske beta-blokatore. Odgovor tih bolesnika treba biti pažljivo promatran. Ne preporučuje se uporaba dvaju lokalnih beta-adrenergičkih blokatora (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se uporaba dorzolamida i peroralnih inhibitora karboanhidraze.

Prekid terapije

Kao i kod sistemskih beta-blokatora, ako je potrebno prekinuti oftalmičku primjenu timolola u bolesnika s koronarnom srčanom bolešću, terapija se mora postepeno ukinuti.

Dodatni učinci beta-blokatora

Hipoglikemija/dijabetes

Beta-blokatore treba primjenjivati oprezno u bolesnika koji su podložni spontanoj hipoglikemiji ili u bolesnika s nestabilnim dijabetesom, budući da beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Terapija beta-blokatorima može također prikriti znakove hipertireoze. Nagli prekid terapije beta-blokatorima može pospješiti pogoršanje simptoma.

Kirurška anestezija

Beta-blokirajući oftalmički pripravci mogu blokirati sistemske beta-agonističke učinke, npr. adrenalina. Anesteziolog treba biti obaviješten kada je bolesnik primio timolol.

Terapija beta-blokatorima može pogoršati simptome miastenije gravis.

Učinci na oči

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

U vrijeme primjene dorzolamida zabilježeni su edem rožnice i ireverzibilna dekompenzacija rožnice u bolesnika s postojećim kroničnim oštećenjima rožnice i/ili prethodnom intraokularnom operacijom u anamnezi. Postoji povećana mogućnost za razvoj edema rožnice u bolesnika s niskim brojem endotelnih stanica. Tim skupinama bolesnika DUOKOPT se mora propisivati s oprezom.

Ablacija žilnice

Ablacija žilnice zabilježena je nakon filtracijske operacije uz primjenu lijekova koji suprimiraju stvaranje očne vodice (timolol, acetazolamid).

Bolesti rožnice

Oftalmički beta-blokatori mogu izazvati suhoću očiju. Bolesnike s bolestima rožnice treba liječiti s oprezom.

Kao i uz primjenu drugih antiglaukopskih lijekova, u nekih je bolesnika zabilježen smanjen terapijski odgovor na timololmaleat pri njegovoj dugotrajnijoj oftalmološkoj primjeni. Međutim, u kliničkim ispitivanjima u kojima su se pratila 164 bolesnika tijekom najmanje tri godine, nije uočena statistički značajna razlika u prosječnom intraokularnom tlaku nakon početne stabilizacije.

Korištenje kontaktnih leća

Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika koji koriste kontaktne leće.

Sportaši

DUOKOPT može izazvati pozitivne rezultate kod doping kontrole.

Pedijatrijska populacija
Vidjeti dio 5.1.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom DUOKOPT.

U kliničkom ispitivanju se formulacija dorzolamid/timolol primjenjivala istodobno sa sljedećim sistemski primijenjenim lijekovima bez dokaza o neželjenim interakcijama: ACE inhibitori, blokatori kalcijevih kanala, diuretici, nesteroidni protuupalni lijekovi uključujući acetilsalicilnu kiselinu i hormone (npr., estrogen, inzulin, tiroksin).

Međutim, postoji mogućnost dodatnih učinaka i pojave hipotenzije i/ili izrazite bradikardije kad se oftalmološka otopina timololmaleata primjenjuje zajedno s peroralno primijenjenim blokatorima kalcijevih kanala, lijekovima koji uzrokuju smanjenje koncentracije kateholamina ili beta-adrenergičkih blokatora, antiaritmikima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, gvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoamin oksidaze (MAO).

Pojačana sistemska beta-blokada (npr., usporen rad srca, depresija) prijavljena je tijekom kombiniranog liječenja CYP2D6 inhibitorima (npr., kinidin, fluoksetin, paroksetin) i timololom.

Premda kombinacija dorzolamide/timolol, formulacija s konzervansom, ima zanemariv ili nikakav učinak na veličinu zjenice, povremeno je bila prijavljena midrijaza kao posljedica istovremene primjene oftalmičkih beta-blokatora i adrenalina (epinefrin).

Beta-blokatori mogu povisiti hipoglikemički 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

DUOKOPT se ne smije koristiti tijekom trudnoće.

Dorzolamid

Odgovarajući klinički podaci o primjeni u trudnoći nisu dostupni. U ženki kunića dorzolamid je izazvao teratogene učinke u maternotoksičnim dozama (vidjeti dio 5.3).

Timolol

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

Epidemiološka ispitivanja nisu pokazala malformativne učinke, ali pokazuju rizik za usporavanje intrauterinog rasta kada se beta-blokatori primjenjuju peroralnim putem. Pored toga, u novorođenčadi su primijećeni znakovi i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni poremećaji i hipoglikemija) kada su beta-blokatori bili primijenjeni prije porođaja. Ako se ovaj lijek primjenjuje prije porođaja, novorođenče treba 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 uočen smanjen dobitak na tjelesnoj težini.

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, kod terapijskih doza timolola u kapima za oči, malo je vjerojatno da će u majčinom mlijeku biti prisutne dovoljne količine da bi nastupili klinički

simptomi beta-blokade u dojenčeta. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2. Ako je potrebno liječenje lijekom DUOKOPT, dojenje nije preporučeno.

Plodnost

Dostupni su podaci za svaku djelatnu tvar, ali ne i za fiksnu kombinaciju dorzolamidklorida i timololmaleata. Međutim, kod terapijskih doza ovog lijeka (kapi za oko), ne očekuje se nikakav učinak na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. DUOKOPT ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Kao što je slučaj i s drugim lijekovima za oko, nakon ukapavanja može nastupiti prolazno zamagljivanje vida. Dok se ponovno ne uspostavi normalan vid, bolesnici ne smiju upravljati vozilima niti koristiti strojeve.

4.8 Nuspojave

U kliničkom ispitivanju kombinacije dorzolamid/timolol, formulacija bez konzervansa, promatrane nuspojave bile su u skladu s onima koje su već prethodno prijavljene s kombinacijom dorzolamid/timolol, formulacija s konzervansom, te dorzolamidkloridom i/ili timololmaleatom.

Tijekom kliničkih ispitivanja, 1035 bolesnika bilo je liječeno s kombinacijom dorzolamid/timolol, s formulacijom s konzervansom. Otprilike 2,4% svih bolesnika prekinulo je liječenje s kombinacijom dorzolamid/timolol, formulacija s konzervansom zbog lokalnih nuspojava na oku; otprilike 1,2% svih bolesnika prekinulo je liječenje zbog lokalnih nuspojava koje su ukazivale na alergiju ili preosjetljivost (kao što je upala očnog kapka i konjunktivitis).

Dvostruko slijepo usporedno ispitivanje ponovljene doze pokazalo je da kombinacija dorzolamid/timolol, formulacija bez konzervansa, ima sigurnosni profil sličan kombinaciji dorzolamid/timolol, s konzervansom.

Timolol se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. To može uzrokovati slične nuspojave kakve se javljaju sa sistemskim beta-blokatorima. Incidencija sistemskih nuspojava nakon lokalne oftalmičke primjene niža je nego kod sistemske primjene.

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su sljedeće nuspojave s kombinacijom dorzolamid/timolol, formulacija bez konzervansa, ili s jednim od njegovih sastojaka:

Nuspojave su svrstane po učestalosti kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), te nepoznato (učestalost se ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka).

Organski sustav (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
Poremećaji imunološkog sustava	<u>Kombinacija dorzolamid/timolol formulacija bez konzervansa</u>				znakovi i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, pruritus, osip, anafilaksiju	
	<u>Timololmaleat kapi za oko.</u>				znakovi i simptomi	pruritus

	<u>otopina</u>				alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, anafilaksiju	
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Timololmaleat kapi za oko, otopina</u>					hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Timololmaleat kapi za oko, otopina</u>			depresija*	nesanica*, noćne more*, gubitak pamćenja	halucinacija
Poremećaji živčanog sustava	<u>Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		glavobolja*		omaglica*, parestezija*	
	<u>Timololmaleat kapi za oko, otopina</u>		glavobolja*	omaglica*, sinkopa*	parestezija*, pogoršanje znakova i simptoma mijastenije gravis, smanjeni libido*, cerebrovaskularni događaji*, cerebralna ishemija	
Poremećaji oka	<u>Kombinacija dorzolamid/timolol formulacija bez konzervansa</u>	žarenje i bockanje	konjunktivna injekcija, zamagljen vid, erozija rožnice, svrbež oka, suženje oka			
	<u>Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		upala očnog kapka*, nadražnost očnog kapka*	iridociklitis*	nadražnost uključujući crvenilo*, bol*, stvaranje krmelja*, prolazna kratkovidnost (koja se povlači nakon prestanka terapije), edem rožnice*, okularna	osjećaj stranog tijela u oku

					hipotonija*, ablacija žilnice (nakon filtracijske operacije)*	
	<u>Timololmaleat kapi za oko, otopina</u>		znakovi i simptomi nadraženost i oka uključujući blefaritis*, keratitis*, smanjena osjetljivost rožnice i suho oko*	poremećaji vida uključujući promjene refrakcije (u nekim slučajevima zbog prekida terapije miotcima)*	ptoza, diplopija, ablacija žilnice nakon filtracijske operacije* (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi 4.4)	svrbež, suzenje, crvenilo, zamagljen vid, erozija rožnice
Poremećaji uha i labirinta	<u>Timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				tinitus*	
Srčani poremećaji	<u>Timololmaleat kapi za oko, otopina</u>			bradikardija *	bol u prsištu*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivno zatajenje srca*, srčani arrest*, srčani blok	atrioventrikularn i blok, zatajenje srca
	<u>Dorzolamidklori d kapi za oko, otopina</u>					palpitacije, tahikardija
Krvožilni poremećaji	<u>Dorzolamidklori d kapi za oko, otopina</u>					hipertenzija
	<u>Timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				hipotenzija*, kludikacija, Raynaudov fenomen*, hladne šake i stopala*	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<u>Kombinacija dorzolamid/timo lol formulacija bez konzervansa</u>		sinusitis		nedostatak zraka, respiratorno zatajenje, rinitis, rijetko bronhospazam	
	<u>Dorzolamidklori d kapi za oko, otopina</u>				epistaksa*	dispneja
	<u>Timololmaleat</u>			dispneja*	bronhospazam	

	<u>kapi za oko, otopina</u>				(pretežno u bolesnika s već postojećom bronhospastičnom bolešću)*, respiratorno zatajenje, kašalj*	
Poremećaji probavnog sustava	<u>Kombinacija dorzolamid/timolol formulacija bez konzervansa</u>	disgeuzija				
	<u>Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		mučnina*		nadraženost grla, suha usta*	
	<u>Timololmaleat kapi za oko, otopina</u>			mučnina*, dispepsija*	dijareja, suha usta*	disgeuzija, bol u abdomenu, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Kombinacija dorzolamid/timolol formulacija bez konzervansa</u>				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	<u>Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>				osip*	
	<u>Timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				alopecija*, psorijaziformni i osip ili pogoršanje psorijaze*	kožni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>Timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				sistemska eritematski lupus	mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<u>Kombinacija dorzolamid/timolol formulacija bez konzervansa</u>			urolitijaza		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<u>Timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				Peyroniejeva bolest*, smanjeni libido	spolna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		astenija/umor*			
	<u>Timololmaleat</u>			astenija/umor		

	<u>kapi za oko,</u> <u>otopina</u>			or*		
--	---------------------------------------	--	--	-----	--	--

*Ove nuspojave bile su također zabilježene i nakon stavljanja u promet kombinacije dorzolamid/timolol, formulacije s konzervansom.

**Dodatne nuspojave uočene su kod uporabe oftalmičkih beta-blokatora i mogu se pojaviti u kombinaciji dorzolamid/timolol, formulacija bez konzervansa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži 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 kombinacije dorzolamid/timolol, formulacija sa ili bez konzervansa.

Simptomi

Prijavljeni su slučajevi nenamjernog predoziranja timololmaleat otopinom za oko, što je izazvalo sistemske učinke slične onima kakvi se vide uz sistemski primijenjene beta-adrenergičke blokatore, kao što su omaglica, glavobolja, nedostatak zraka, bradikardija, bronhospazam i srčani arrest. Najčešći znakovi i simptomi koji se mogu očekivati nakon predoziranja dorzolamidom su poremećaji elektrolita i razvoj acidotičnog stanja, a 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 bili su prijavljeni sljedeći simptomi: mučnina, omaglica, glavobolja, umor, neobični 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: Antiglaukomski preparati i miotici, beta-blokatori, timolol, kombinacije, ATK oznaka: S01ED51

Mehanizam djelovanja

DUOKOPT se sastoji od dvije komponente: dorzolamidklorid i timololmaleat. Svaka od ove dvije komponente smanjuje povišen intraokularni tlak smanjivanjem sekrecije očne vodice, ali to čini putem različitih mehanizama djelovanja.

Dorzolamidklorid je jaki inhibitor karboanhidraze II u ljudi. Inhibicija karboanhidraze u cilijarnim procesima oka smanjuje sekreciju očne vodice, pretpostavlja se usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona uz posljedično smanjenje transporta natrija i tekućine. Timololmaleat je neselektivni blokator beta-adrenergičkih receptora. Točan mehanizam djelovanja timololmaleata na smanjenje intraokularnog tlaka za sada 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 bilo primijećeno i donekle olakšano otjecanje. Kombinirani učinak tih dviju tvari rezultira dodatnim smanjenjem intraokularnog tlaka (IOT) u usporedbi s onim

kad se te dvije komponente primjenjuju svaka zasebno.

Nakon lokalne primjene DUOKOPT smanjuje 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 čestih nuspojava kakve imaju miotici, poput noćne sljepoče, akomodacijskog spazma i konstrikcije zjenice. DUOKOPT su kapi za oko bez konzervansa, otopina, dostupne u višedoznoj bočici s pumpom.

Farmakodinamički učinci

Klinički učinci

Klinička ispitivanja u trajanju do 15 mjeseci provedena su zbog usporedbe učinka kombinacije dorzolamid/timolol, formulacija s konzervansom pri dvaput dnevnom doziranju (ujutro i navečer) na sniženje IOT s pojedinačno i zajedno primijenjenim 0,5%-tnim timololom i 2,0%-tnim dorzolamidom u bolesnika s glaukomom ili okularnom hipertenzijom u kojih se smatralo da je prikladno istovremeno primijeniti ove terapije. Ispitivanje je uključivalo i bolesnike koji nisu bili liječeni i bolesnike u kojih 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 kombiniranih ispitivanja učinak kombinacije dorzolamid/timolol, formulacija s konzervansom pri dvaput dnevnom doziranju na sniženje IOT bio je jači od onog izazvanog monoterapijom 2%-tnim dorzolamidom triput dnevno ili 0,5%-tnim timololom dvaput dnevno. Učinak kombinacije dorzolamid/timolol, formulacija s konzervansom pri dvaput dnevnom doziranju na sniženje IOT bio je jednak onom izazvanom istovremenim liječenjem dorzolamidom pri dvaput dnevnom doziranju i timololom dvaput dnevno. Učinak kombinacije dorzolamid/timolol, formulacija s konzervansom pri dvaput dnevnom doziranju na sniženje IOT 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 mm Hg u jednom ili oba oka kombinacija dorzolamid/timolol, formulacija bez konzervansa smanjila je IOT jednako kao i kombinacija dorzolamid/timolol, formulacija s konzervansom. Sigurnosni profil kombinacije dorzolamid/timolol, formulacija bez konzervansa bio je sličan sigurnosnom profilu kombinacije dorzolamid/timolol, formulacija s konzervansom.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od tri mjeseca s primarnim ciljem da se utvrdi sigurnost primjene 2%-tne otopine za oči dorzolamidklorida u djece mlađe od šest godina. U tom je kliničkom ispitivanju 30 bolesnika u dobi od ≥ 2 do 6 godina čiji IOT nije bio odgovarajuće kontroliran uz monoterapiju dorzolamidom ili timololom primilo kombinaciju dorzolamid/timolol, formulacija s konzervansom u otvorenoj fazi ispitivanja. Djelotvornost u tih bolesnika nije utvrđena. U toj maloj skupini bolesnika primjena kombinacije dorzolamid/timolol, 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 operacije, promjene lijeka 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 oku pri znatno nižim dozama i stoga uz manju sistemsku izloženost. U kliničkim je ispitivanjima to dovelo do smanjenja IOT 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 metabolita u crvenim krvnim stanicama (eritrocitima) i plazmi i inhibicija karboanhidraze u eritrocitima. Dorzolamid se nakuplja u eritrocitima tijekom kronične primjene kao rezultat selektivnog

vezanja za 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 ispire 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 te nije bilo klinički značajnih sistemskih nuspojava koje su se mogle izravno pripisati ovom nalazu.

Timololmaleat

U ispitivanju koncentracije djelatne tvari u plazmi u šest ispitanika sistemsku izloženost timololu odredila se nakon lokalne primjene 0,5%-tne otopine timololmaleata za oko dvaput na dan. Srednja vršna koncentracija u plazmi nakon jutarnje doze bila je 0,46 ng/ml, a nakon poslijepodnevnog 0,35 ng/ml.

5.3 Neklinički 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 bili primijećeni štetni učinci na oči u životinja lokalno liječenih otopinom za oči dorzolamidklorida i timololmaleata ili istodobno primijenjenim dorzolamidkloridom i timololmaleatom. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja sa svakom pojedinom komponentom nisu otkrila mutageni potencijal. Stoga se ne očekuje da bi DUOKOPT u terapijskim dozama mogao predstavljati značajan rizik za sigurnost u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksietilceluloza
manitol (E421)
natrijev citrat (E331)
natrijev hidroksid (E524) za podešavanje pH
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja bočice: 2 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml (najmanje 125 kapi bez konzervansa) ili 10 ml otopine (najmanje 250 kapi bez konzervansa) u višedoznoj bočici od polietilena visoke gustoće (HDPE) opremljenoj s pumpicom za kapanje i sigurnosnim zatvaračem.

Veličine pakiranja:

- 1 kutija s bočicom s 5 ml otopine.
- 1 kutija s bočicom s 10 ml otopine.
- 1 kutija s tri bočice s 5 ml otopine.
- 3 kutije omotane folijom s jednom bočicom s 5 ml otopine.
- 1 kutija s dvije bočice s 10 ml otopine.
- 2 kutije omotane folijom s jednom bočicom s 10 ml otopine.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LABORATOIRES THEA
12 RUE LOUIS BLERIOT
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2
Francuska

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

HR-H-620656079

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

06. srpnja 2018./ 26. rujna 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14. prosinca 2022.

11. DOZIMetriJA

Nije primjenjivo.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Nije primjenjivo.

DETALJNIJE INFORMACIJE O OVOM LIJEKU DOSTUPNE SU NA INTERNETSKOJ STRANICI HRVATSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE [HTTP://WWW.HALMED.HR](http://www.halmed.hr).