

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

OFTIDORIX PF 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).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, bezbojna, blago viskozna vodena otopina s pH između 5,0 i 6,0 i osmolalnosti 251-289 mOsM/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oftidorix PF je indiciran za liječenje povišenog intraokularnog tlaka (IOT) u bolesnika s glaukomom otvorenoga kuta ili s pseudoeksfolijacijskim glaukomom, kad topikalna primjena beta-blokatora u monoterapiji nije dovoljna.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna kap Oftidorix PF otopine kapi za oko u konjunktivnu vrećicu zahvaćenog oka (očiju) dvaput na dan.

Ako se rabi još jedan pripravak za oko, između primjene Oftidorixa PF i drugog pripravka treba proći najmanje deset minuta.

Oftidorix PF otopina kapi za oko je sterilna otopina koja ne sadrži konzervans.

Otopina iz spremnika za višestruko doziranje može se primjenjivati do 28 dana nakon prvog otvaranja za primjenu u zahvaćano oko (oči).

Bolesnike je potrebno upozoriti da operu ruke prije primjene i da paze da vrh spremnika ne dođe u dodir s okom ili okolnim tkivom budući to može dovesti do ozljede oka.

Bolesnike također treba upozoriti da se otopine za oči, ukoliko se njima ne rukuje ispravno, mogu kontaminirati čestim bakterijama koje uzrokuju infekcije očiju. Primjenom kontaminiranih otopina može doći do teških oštećenja oka s posljedičnim gubitkom vida.

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.

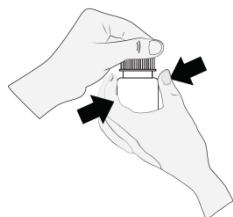
Način primjene

Prije primjene kapi za oko:

- Potrebno je upozoriti korisnike da prije otvaranja bočice moraju oprati ruke.
- Potrebno je također upozoriti korisnike da ne primjenjuju ovaj lijek ukoliko primijete da je zaštitna traka na vratu bočice oštećena prije prve uporabe lijeka.
- Kada se kapi primjenjuju prvi put, prije primjene kapi u oko, bolesnici trebaju vježbati koristeći bočicu s nastavkom za kapanje na način da ju polako pritisnu kako bi istisnuli jednu kap u zrak, daleko od oka.
- Kada je bolesnik siguran da može istisnuti samo jednu kap, treba zauzeti položaj koji je najugodniji za primjenu kapi (bolesnik može sjediti, ležati na leđima ili stajati ispred ogledala).

Ukapavanje:

1. Bočicu je potrebno držati odmah ispod poklopca i poklopac treba odviti kako bi otvorili bočicu. Vrh bočice ne smije ništa dodirivati kako bi se izbjegla kontaminacija otopine.



2. Bolesnik treba zabaciti glavu unatrag i držati bočicu iznad oka.

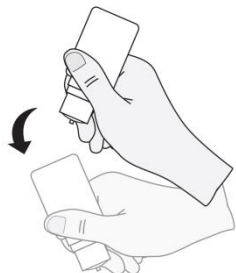


3. Bolesnik treba povući donju vjeđu prema dolje i pogledati prema gore. Potrebno je nježno pritisnuti bočicu na sredini i pustiti da kap padne u bolesnikovo oko. Valja napomenuti da može postojati odgoda od nekoliko sekundi između pritiskanja i izlaska kapi. Bočicu se ne smije pritisnuti prejako.

Ukoliko nisu sigurni kako primijeniti lijek, bolesnike je nužno uputiti da potraže savjet svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.



4. Bolesnik treba trepnuti nekoliko puta kako bi se kap proširila preko oka.
5. Bolesnik treba zatvoriti oko i pritisnuti prstom unutarnji kut oka na približno 2 minute. To pomaže da se spriječi ulazak lijeka u ostatak tijela.
6. Ukoliko je potrebno, upute 2. – 5. ponoviti za ukapavanje u drugo oko. Bolesnika je nužno jasno uputiti ukoliko samo jedno oko zahtijeva liječenje, i ako je tako, koje oko je zahvaćeno.



7. Nakon primjene i prije zatvaranja poklopcem, potrebno je jednom protresti bočicu u smjeru prema dolje, bez dodirivanja vrha kapaljke, kako bi se uklonili eventualni ostaci tekućine na vrhu. Ovo je potrebno kako bi se osigurala isporuka sljedećih kapi.
8. Nakon što su primijenjene sve doze, u bočici će ostati dio Oftidorixa PF. Bolesnik se ne treba brinuti budući je dodana dodatna količina Oftidorixa PF i bolesnik će dobiti punu količinu Oftidorixa PF koju mu je propisao liječnik. Ne smije se pokušavati upotrijebiti višak preostalog lijeka u bočici nakon što je bolesnik završio tijek liječenja.

Bolesnici ne smiju koristiti kapi za oko duže od 28 dana nakon prvog otvaranja bočice.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost u djece nije ustanovljena.

Sigurnost primjene u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nije utvrđena. (Za informacije o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 2 i < 6 godina, vidjeti dio 5.1.)

4.3. Kontraindikacije

Oftidorix PF otopina kapi za oko je kontraindicirana u bolesnika s:

- reaktivnom bolešću dišnih putova, uključujući bronhalnu astmu ili povijest pojave bronhalne astme te tešku kroničnu opstruktivnu bolest pluća
- sinusnom bradikardijom, bolešću sinusnog čvora, sinus-atrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom drugog i trećeg stupnja koji nije kontroliran elektrostimulatorom srca (engl. *pace-maker*), očitim zatajenjem srca, kardiogenim šokom
- teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili hiperkloremijskom acidozom
- preosjetljivošću na jednu ili obje djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Spomenuti se podaci odnose na djelatne tvari lijeka, a ne samo na njihovu kombinaciju.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Kao i drugi topikalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, i timolol se apsorbira sistemski. Zbog prisutnosti timolola, blokatora beta-adrenergičkih receptora, mogu se javiti iste vrste kardiovaskularnih, pulmonarnih i ostalih nuspojava koje se javljaju i pri sistemsnoj primjeni blokatora beta adrenergičkih receptora. Učestalost sistemskih nuspojava nakon topikalne okularne primjene niža je nego nakon sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji

U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarnom bolešću srca, Prinzmetalovom anginom i zatajenjem srca) i hipotenzijom potrebno je kritički procijeniti liječenje beta blokatorima i razmotriti moguće liječenje drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima potrebno je nadzirati zbog znakova pogoršanja tih bolesti i nuspojava.

Zbog svog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta blokatori se u bolesnika s srčanim blokom prvog stupnja smiju primjenjivati samo s oprezom.

Krvožilni poremećaji

Bolesnike s teškim smetnjama/poremećajima perifernog krvotoka (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) potrebno je liječiti s oprezom.

Poremećaji dišnog sustava

Nakon primjene nekih oftalmičkih beta blokatora zabilježene su reakcije dišnog sustava, uključujući smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom.

Oftidorix PF otopinu kapi za oko nužno je primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivskom plućnom bolešću (KOPB) i to samo ako je moguća korist od liječenja veća od mogućeg rizika.

Oštećenje funkcije jetre

Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcijejetre te ga stoga u takvih bolesnika treba primijeniti s oprezom.

Imunologija i preosjetljivost

Kao i drugi oftalmološki lijekovi primjenjenitopički, i ovaj se lijek može sistemski apsorbirati. Dorzolamidsadrži sulfonamidnu skupinu koja se također javlja u skupini sulfonamida. Stoga su pri topikalnoj primjeni moguće iste nuspojave koje se susreću i pri sistemsnoj primjeni sulfonamida, uključujući teške nuspojave poput Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Ako se pojave znaci ozbiljnih reakcija ili preosjetljivosti, primjenu lijeka treba prekinuti.

Pri uporabi OftidorixaPF uočene su lokalne okularne nuspojave, slične onima koje se javljaju pri uporabi kapi dorzolamidklorida. Ako se pojave takve reakcije, valja razmotriti prekid liječenja Oftidorixom PF.

Bolesnici s poviješću atopije ili poviješću teške anafilaktičke reakcije na različite alergene mogu pri uzimanju beta-blokatora biti osjetljiviji na provokaciju takvim alergenima te kod njih može izostati odgovor na uobičajene doze adrenalina koje se koriste za liječenje anafilaktičkih reakcija.

Istodobno liječenje

Primjena timolola u bolesnika koji već primaju sistemski beta blokator može pojačati učinak na intraokularni tlak ili poznate učinke sistemskih beta blokatora. U ovih je bolesnika potrebno pažljivo nadzirati terapijski odgovor. Ne preporučuje se istovremena primjena dva topikalna blokatora beta adrenergičkih receptora (vidjeti dio 4.5).

Primjena dorzolamida i peroralnih inhibitora karboanhidraze se ne preporučuje.

Prekid terapije

Kao i u slučaju sistemskih beta-blokatora, ako je potrebno prekinuti oftalmičku primjenu timolola u bolesnika s koronarnom bolesti srca, terapija se mora ukinuti postupno.

Dodatni učinci beta-blokade

Hipoglikemija/dijabetes

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

Beta blokatori mogu prikriti i znakove hipertireoze. Nagli prekid liječenja beta-blokatorima može uzrokovati pogoršanje simptoma.

Bolesti rožnice

Oftalmički beta blokatori mogu izazvati suhoću očiju. Bolesnike s bolestima rožnice potrebno je liječiti s oprezom.

Kirurška anestezija

Oftalmološki pripravci beta blokatora mogu blokirati učinke sistemskih beta agonista, primjerice adrenalina. Anesteziolog mora biti obaviješten ako bolesnik prima timolol. Liječenje s beta blokatorima može pogoršati simptome miastenije gravis

Dodatni učinci inhibicije karboanhidraze

Peroralno uzimanje inhibitorak arboanhidraze povezano je s urolitijazom zbog poremećaja acido-bazne ravnoteže, osobito u bolesnika s anamnezom bubrežnih kamenaca. Iako pri uporabi dorzolamida/timolola (formulacija s konzervansom) nisu uočeni poremećaji acido-bazne ravnoteže, postoje rijetka izvješća o pojavi urolitijaze. S obzirom da dorzolamid/timolol bez konzervansa sadrži topički inhibitor karboanhidraze koji se apsorbira sistemski, u bolesnika s anamnezom bubrežnih kamenaca može postojati povećan rizik za urolitijazu tijekom uporabe ovog lijeka.

Ostalo

U bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta nužna je i primjena drugih lijekova, uz one za snižavanje očnog tlaka. Ovaj lijek nije ispitan 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 prethodnim kirurškim zahvatom na oku. U bolesnika s niskim brojem endotelnih stanica povećana je mogućnost za razvoj edema rožnice. Potrebno je poduzeti mjere opreza kada se dorzolamid/timolol bez konzervansa propisuje ovim skupinama bolesnika.

Zabilježeno je odvajanje žilnice kod primjene lijekova za smanjenje proizvodnje očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) nakon filtracijske operacije.

Kao i pri primjeni ostalih lijekova za liječenje glaukoma, postoje izvješća o smanjenom odgovoru na oftalmološki timololmaleat pri njegovoj dugotrajnoj primjeni. U kliničkim ispitivanjima, tijekom kojih su 164 bolesnika praćena najmanje tri godine, nije međutim, uočena statistički značajna razlika u vrijednosti srednjega očnog tlaka nakon njegove početne stabilizacije.

Bolesnici s kontaktnom preosjetljivošću na srebro u povijesti bolesti ne smiju primijenjivati ovaj lijek budući da podijeljene kapi mogu sadržavati tragove srebra.

Uporaba 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 specifična ispitivanja interakcija drugih lijekova i Oftidorix PF kapi za oko.

U kliničkim se ispitivanjima ovaj se lijek 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. estrogenom, inzulinom i tiroksinom).

Postoji mogućnost dodatnih učinaka što rezultira hipotenzijom i/ili izrazitom bradikardijom kad se oftalmičke otopine beta blokatora primjenjuju istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, lijekovima koji iscrpljuju katekolamine ili beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmecima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, gvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitori).

Prijavljeni su slučajevi pojačane sistemske beta-blokade (npr. usporen srčani ritam, depresija) tijekom kombiniranog liječenja inhibitorima CYP2D6 (primjerice kinidin, fluoksetin, paroksetin) i timololom.

Iako dorzolamid/timolol (formulacija s konzervansom) sami imaju mali ili nikakav učinak na veličinu zjenice, postoje povremena izvješća o pojavi midrijaze pri istodobnoj primjeni oftalmičkih beta blokatora i adrenalina (epinefrina).

Beta-blokatori mogu povećati hipoglikemijski učinak antidijabetika.

Peroralna primjena beta-adrenergičkih blokatora može dodatno pogoršati hipertenziju uzrokovanu prestankom uzimanja klonidina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dorzolamid/timolol se ne smije uzimati u trudnoći.

Dorzolamid

Nema odgovarajućih kliničkih podataka o izloženosti trudnica. U kunića, dorzolamid je izazvao teratogene učinke 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 osim ako nije uistinu neophodno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2. Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila malformacijske učinke, ali pokazuju da postoji rizik za intrauterini zastoj rasta pri peroralnoj primjeni beta blokatora. Osim toga, u novorođenčadi su opaženi znakovi i simptomi blokade beta receptora (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) kad su beta blokatori primjenjivani do porođaja. Ako se ovaj lijek primjenjuje do porođaja, potrebno je pažljivo pratiti novorođenčad tijekom prvih dana života.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dorzolamid u majčino mlijeko. Uočeno je da je potomstvo ženki štakora, koje su primale dorzolamid u vrijeme dojenja, sporije dobivalo na tjelesnoj težini.

Beta blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko, u majčinom mlijeku najvjerojatnije neće biti prisutna dovoljna količina lijeka da izazove kliničke simptome beta blokade u dojenčadi. Za smanjene sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2. Ako je liječenje Oftidorix PF otopinom kapi za oko potrebno, dojenje se ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. U nekih bolesnika moguće nuspojave poput zamagljenog vidamogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima dorzolamida/timolola bez konzervansa zabilježene nuspojave su u skladu s onima prethodno prijavljenima za dorzolamid/timolol (formulacija s konzervansom), dorzolamidklorid i/ili timololmaleat.

Tijekom kliničkih ispitivanja, 1035 bolesnika bilo je liječeno dorzolamidom/timololom (formulacija s konzervansom). Približno 2,4 % svih bolesnika prekinulo je liječenje dorzolamidom/timololom (formulacija s konzervansom) zbog lokalnih nuspojava na očima, a približno 1,2% svih bolesnika zbog lokalnih nuspojava koje su upućivale na alergiju ili preosjetljivost (npr. upala očnih vjeđa i konjunktivitis).

Dorzolamid/timolol bez konzervansa pokazao je sličan sigurnosni profil kao dorzolamid/timolol (formulacija s konzervansom) u dvostruko slijepom, poredbenom ispitivanju ponavljanih doza.

Kao i drugi oftalmički lijekovi za topikalnu primjenu, timolol se apsorbira u sistemski krvotok. To može prouzročiti nuspojave slične onima koje se javljaju pri sistemskom liječenju beta blokatorima. Učestalost sistemskih nuspojava nakon topičke oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene.

Sljedeće nuspojave prijavljene su za dorzolamid/timolol bez konzervansa ili jednu od njegovih sastavnica tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet:

[Vrlo često: ($\geq 1/10$), često: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rijetko: ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), 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, svrbež, osip, anafilaksiju	
	Timololmaleat kapi za oko, otopina				znakovi i simptomi alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani generalizirani osip, anafilaksiju	svrbež
Poremećaji metabolizma i prehrane	Timololmaleat kapi za oko, otopina					hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Timololmaleat kapi za oko, otopina			depresija*	insomnija*, 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*, učestaliji znaci i simptomi mijastenije gravis, smanjen libido*, cerebrovaskularni događaj*, cerebralna ishemija	
Poremećaji oka	Dorzolamid/timolol bez konzervansa	peckanje i bockanje	konjunktivalna infekcija, zamagljen vid, erozija rožnice, svrbež oka, suzenje			
	Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina		upala očnih vjeđa*, iritacija očnih vjeđa*	iridociklitis*	iritacija uključujući crvenilo*, bol*, stvaranje krusti	osjećaj stranog tijela u oku

					na očnim vjeđama*, prolazna kratkovidnost (koja nestaje nakon prekida liječenja), edem rožnice*, hipotonija oka*, odignuće žilnice (nakon filtracijske operacije)*	
	Timololmaleat kapi za oko, otopina		znaci i simptomi nadraženosti oka uključujući blefaritis*, keratitis*, smanjena osjetljivost rožnice, suhoća očiju*	poremećaji vida uključujući promjene loma svjetlosti (zbog obustave miotičnog liječenja u nekim slučajevima)*	ptoza, dvostruki vid, odignuće žilnice (nakon filtracijske operacije* (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi 4.4)	svrbež oka, suženje crvenilo, zamagljen vid, erozija rožnice
Poremećaji uha i labirinta	Timololmaleat kapi za oko, otopina				tinitus*	
Srčani poremećaji	Timololmaleat kapi za oko, otopina			bradikardija*	bol u prsnom košu*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivno zatajenje srca*, zastoj srca*, blokada srca	atrioventrikularni blok, zatajenje srca
	Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina					palpitacije*, tahikardija
Krvožilni poremećaji	Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina					hipertenzija
	Timololmaleat kapi za oko,				hipotenzija*, klaudikacija,	

	otopina				Raynaudov fenomen*, hladne ruke i stopala*	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dorzolamid/ timolol bez konzervansa		sinusitis		nedostatak zraka, zatajenje disanja, rinitis, rijetko bronhospazam	
	Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina				epistaksa*	dispneja
	Timololmaleat kapi za oko, otopina			dispneja*	bronhospazam (pretežno u bolesnika s već postojećom bronhospastičnom bolešću)*, zatajenje disanja, kašalj*	
Poremećaji probavnog sustava	Dorzolamid/ timolol bez konzervansa	disgeuzija				
	Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina		mučnina*		nadražaj 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	
	Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina				osip*	
	Timololmaleat kapi za oko,				alopecija*, psorijaziformni	kožni opsi

	otopina				osip ili pogoršanje psorijaze*	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Timololmaleat kapi za oko, otopina				sistemska lupus eritematozus	mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Dorzolamid/timolol bez konzervansa			urolitijaza		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Timololmaleat kapi za oko, otopina				Peyronieova bolest*, smanjen 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 primjećene kod dorzolamida/timolola (formulacija s konzervansom) nakon stavljanja lijeka u promet.

**Dodatne nuspojave koje su opažene kod oftalmičkih beta-blokatora i mogu se potencijalno javiti kod dorzolamida/timolola bez konzervansa.

***Nuspojave zabilježene uz primjenu timolola.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Preoziranje

Nema dostupnih podataka o slučajnom ili namjernom preoziranju peroralno uzetim dorzolamidom/timololom (formulacija s konzervansom) ili dorzolamidom/timololom bez konzervansa u ljudi.

Simptomi

Postoje izvješća o slučajnom preoziranju s oftalmičkim otopinama timololmaleata koje je rezultiralo sistemskim učincima sličnim onima pri sistemskoj primjeni beta-adrenergičkih blokatora, poput omaglice, glavobolje, nedostatka zraka, bradikardije, bronhospazama i zastoja srca. Najčešći znakovi i simptomi koji se mogu očekivati pri preoziranju dorzolamidom su neravnoteža elektrolita, pojava acidotičnog stanja i mogući učinci na središnji živčani sustav.

Postoje samo ograničeni podaci o predoziranju slučajnim ili namjernim gutanjem dorzolamidkloridom u ljudi. Pri peroralnom uzimanju uočena je pospanost. Pri topikalnoj primjeni prijavljene su mučnina, omaglica, glavobolja, umor, nenormalni snovi i disfagija.

Liječenje

Liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Potrebno je pratiti razine elektrolita u serumu (osobito kalija) i pH vrijednosti krvi. Ispitivanja su pokazala da se timolol ne uklanja lako 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

Dorzolamid/timolol sadrži dvije komponente: dorzolamidklorid i timololmaleat. Obje komponente snižavaju povišeni očni tlak tako što smanjuju lučenje očne vodice, ali to čine različitim mehanizmima djelovanja.

Dorzolamidklorid snažan je inhibitor humane karboanhidraze II. Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim nastavcima oka smanjuje se sekrecija očne vodice, vjerojatno usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona uz posljedično smanjenje transporta natrija i tekućine. Timololmaleat je neselektivni blokator beta-adrenergičkih receptora.

Točan mehanizam djelovanja kojim timololmaleat snižava očni tlak još nije posve jasan, premda istraživanja pomoću fluoresceina i tonografska istraživanja ukazuju da bi prvenstveno mogao djelovati na smanjenje stvaranja očne vodice. U nekim je istraživanjima, međutim, uočen i blagi porast njezina istjecanja. Kombiniranim djelovanjem tih dviju djelatnih tvari postiže se jače sniženje intraokularnog tlaka nego svakim od njih zasebno.

Topikalnom primjenom dorzolamida/timolola bez konzervansa snižuje se povišeni intraokularni tlak, bez obzira na to je li njegov porast povezan s glaukomom ili nije. Povišeni intraokularni tlak glavni je čimbenik rizika u patogenezi oštećenja ocnoga živca i gubitku vidnog polja zbog glaukoma. Ovaj lijek snižuje intraokularni tlak bez uobičajenih miotičkih nuspojava poput noćnog sljepila, akomodacijskog spazma i pupilarne konstrikcije.

Farmakodinamički učinci

Klinički učinci

Provedena su klinička ispitivanja u trajanju do 15 mjeseci kako bi se usporedio učinak dorzolamida/timolola (formulacija s konzervansom) primijenjenog dvaput na dan (ujutro i navečer) na snižavanje IOT s učinkom zasebno i istodobno primijenjenog 0,5% timolola i 2,0% dorzolamida u bolesnika s glaukomom ili povišenim očnim tlakom, u kojih se istodobno uzimanje tih lijekova smatralo primjerenim u ispitivanjima. Ispitivanja su obuhvatila dotad neliječene bolesnike, kao i one čija se bolest nije primjerenom mogla nadzirati samo timololom. Većina je bolesnika prije uključivanja u ispitivanje liječena topikalnom monoterapijom beta-blokatorima. Analiza rezultata kombiniranog liječenja pokazala je da se dorzolamidom/timololom (formulacija s konzervansom) primijenjenim dvaput na dan postiže veće sniženje IOT negoli samo 2% dorzolamidom primijenjenim triput na dan ili 0,5% timololom primijenjenim dvaput na dan. Učinak dorzolamida/timolola (formulacija s konzervansom) primijenjenog

dvaput na dan na sniženje IOT bio je jednak onome pri istodobnoj primjeni dorzolamida dvaput na dan i timolola dvaput na dan. Učinak dorzolamida/timolola (formulacija s konzervansom) primijenjen dvaput na dan na sniženje IOT dokazano je mjerenjem tlaka više puta tijekom dana i taj se učinak održao pri dugotrajnoj primjeni.

U paralelnom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom aktivnim liječenjem s 261 bolesnikom s povišenim intraokularnim tlakom ≥ 22 mmHg u jednom ili oba oka, dorzolamid/timolol bez konzervansa imao je učinak na sniženje IOT jednak onome od dorzolamida/timolola (formulacija s konzervansom). Sigurnosni profil dorzolamida/ timolola bez konzervansa bio je sličan dorzolamidu/timololu (formulacija s konzervansom).

Pedijatrijska populacija

Provedeno je kontrolirano ispitivanje u trajanju od 3 mjeseca s primarnim ciljem dokumentiranja sigurnosti primjene 2% oftalmološke otopine dorzolamidklorida u djece u dobi do 6 godina. U otvorenoj fazi tog ispitivanja dorzolamid/timolol (formulacija s konzervansom) je primijenjen u 30-ero djece u dobi od 2 do 6 godina čiji IOT nije bio odgovarajuće kontroliran monoterapijom dorzolamidom ili timololom. Učinkovitost u tih bolesnika nije ustanovljena. U tako maloj skupini bolesnika, primjena dorzolamida/timolola (formulacija s konzervansom) dvaput na dan uglavnom se dobro podnosila te je 19 bolesnika završilo period liječenja, a 11 ih je prekinulo liječenje zbog kirurškog zahvata, promjene liječenja ili drugih razloga.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Dorzolamidklorid

Za razliku od oralnih inhibitora karboanhidraze, topikalna primjena dorzolamidklorida omogućava da djelatna tvar djeluje izravno na oko i u manjim dozama, čime se smanjuje sistemska izloženost lijeku. U kliničkim ispitivanjima to je dovelo do sniženja IOT bez poremećaja acido-bazne ravnoteže ili promjena elektrolita karakterističnih za peroralnu primjenu inhibitora karboanhidraze.

Pri topikalnoj primjeni, dorzolamid dospijeva u sistemski krvotok. Kako bi se procijenio opseg sistemske inhibicije karboanhidraze pri topikalnoj primjeni lijeka, mjerene su koncentracije djelatne tvari i njezinih metabolita u eritrocitima (ER) i plazmi te inhibicija karboanhidraze u ER. Dorzolamid se nakuplja u ER tijekom kronične uporabe zbog selektivnog vezanja na karboanhidrazu II (CA-II), dok je u plazmi slobodni lijek u vrlo niskim koncentracijama. Matična djelatna tvar se metabolizira u samo jedan N-dezetilni metabolit koji slabije inhibira CA-II od matične djelatne tvari, ali inhibira i manje djelatni izoenzim karboanhidrazu I (CA-I). Metabolit se također nakuplja u ER gdje se veže ponajprije na CA-I. Dorzolamid se umjereno veže na proteine plazme (oko 33%). Dorzolamid se prvenstveno izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku, a njegov se metabolit također izlučuje urinom. Nakon prestanka liječenja dorzolamid se uklanja nelinearno iz ER, zbog čega mu se koncentracija najprije naglo smanjuje, a potom slijedi razdoblje sporije eliminacije s vremenom poluživota od oko četiri mjeseca.

Pri oralnoj primjeni dorzolamida u svrhu simulacije maksimalne sistemske izloženosti lijeku kakva postoji nakon njegove dugotrajne topikalne okularne primjene, ravnotežno stanje je postignuto unutar 13 tjedana. Pri ravnotežnom stanju u plazmi nije bilo slobodne djelatne tvari ni njenih metabolita; stupanj inhibicije CA u ER bio je manji od onog koji se drži nužnim za postizanje farmakološkog učinka na funkciju bubrega ili disanje. Slični su farmakokinetički rezultati uočeni i pri kroničnoj topikalnoj primjeni dorzolamidklorida. Međutim, u nekih starijih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (procijenjen klirens kreatinina 30-60 ml/min) uočene su više koncentracije metabolita u ER, ali nisu uočene nikakve značajne razlike u inhibiciji karboanhidraze ni klinički značajne sistemske nuspojave koje bi se mogle pripisati tom zapažanju.

Timololmaleat

U ispitivanju plazmatskih koncentracija djelatne tvari u 6 ispitanika određena je sistemska izloženost

timololu nakon topikalne primjene 0,5% oftalmičke otopine timololmaleata dvaput na dan. Srednja vršna koncentracija u plazmi nakon jutarnje doze iznosila je 0,46 ng/ml, a nakon poslijepodnevne doze 0,35 ng/ml.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Profil oftalmološke i sistemske neškodljivosti pojedinih sastojaka dobro je ispitan.

Dorzolamid

Pri primjeni dorzolamida u kunića u dozama toksičnim za majku, uočene su anomalije kralježaka povezane s metaboličkom acidozom.

Timolol

Istraživanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak.

Nadalje, nisu uočene nuspojave na očima u životinja liječenim topikalno oftalmološkom otopinom dorzolamidklorida i timololmaleata ili istodobnom primjenom dorzolamidklorida i timololmaleata. Istraživanja svake od djelatnih tvari *in vitro* i *in vivo* nisu uputila na mogućnost da bi mogle djelovati mutageno. Stoga se pri primjeni terapijskih doza dorzolamida bez konzervansa ne očekuje nikakav znatniji rizik za ljudsku sigurnost.

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

30 mjeseci

Nakon prvog otvaranja bočice lijek se može čuvati najviše 28 dana

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine u bijeloj, neprozirnoj LDPE bočici od 11 ml s Novelia kapaljkom (HDPE i silikonska) te bijelim HDPE poklopcem.

Veličina pakiranja: 1, 3 ili 4 bočice u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irska

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

HR-H-458197035

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

05. srpnja 2016./ 12. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25. svibnja 2023.