

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Dorzovis Combo, (20mg/mL + 5mg/mL), kapi za oči, rastvor

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki mL sadrži 22.26 mg dorzolamid hidrohlorida, što odgovara 20 mg dorzolamida i 6.83 mg timolol maleata, što odgovara 5mg timolola.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem

Svaki mL rastvora sadrži 0.075 mg benzalkonijum hlorida (u obliku 0.15 mg 50 % rastvora benzalkonijum hlorida).

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Sterilan, bistar, blago viskozni, bezbojni, vodeni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dorzovis Combo je indikovano za liječenje povišenog intraokularnog pritiska (IOP) kod bolesnika sa glaukomom otvorenog ugla i sa pseudoeksfolijativnim glaukomom, kada topikalna monoterapija beta-blokatorima nije dovoljna.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna kap lijeka Dorzovis Combo u konjunktivnu vrećicu zahvaćenog oka (očiju) dva puta na dan.

Ukoliko se koristi još jedan lijek za oko, treba proći najmanje deset minuta između upotrebe ova dva lijeka.

Pacijente treba uputiti da operu ruke prije primjene i da paze da vrh kapaljke ne dođe u dodir sa okom ili okolnim strukturama.

Pored ovoga, pacijente treba uputiti da se rastvori za oči, ukoliko se njima ne rukuje ispravno, mogu kontaminirati bakterijama koje uzrokuju infekcije očiju. Primjenom kontaminiranog rastvora može doći do teških oštećenja oka sa gubitkom vida kao posljedicom.

Pacijente treba obavijestiti o pravilnom rukovanju lijekom Dorzovis Combo.

Način primjene

1. Operite ruke.
2. Prije prve upotrebe lijeka provjerite da li je zaštitni zatvarač na vratu bočice neoštećen. Procijep između poklopca i bočice je normalan kod neotvorene bočice.
3. Skinite poklopac sa bočice. Posebno vodite računa da vrh kontejnera kapaljke ne dodirne vaše oko, kožu oko oka ili prste

4. Zabacite glavu nazad i blago povucite donji kapak tako da se napravi džep između kapka i oka. Okrenite bočicu nadole i lagano pritisnite dok vam u oko ne kapne jedna kap.
5. Pritisnite prstom ugao oka, kraj nosa ili zatvorite kapke na 2 minuta. Ovo pomaže u sprečavanju ulaska lijeka u ostatak tijela.
6. Ponovite korake 3 i 4 i sa drugim okom, ukoliko je potrebno.
7. Poklopac bočice morate vratiti na bočicu i bočica mora biti zatvorena odmah nakon upotrebe.

Pedijatrijska populacija

Nije ispitana efikasnost kod pedijatrijske populacije.

Bezbjednost primjene kod pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nije ispitana. (Za informacije o bezbjednosti primjene kod pedijatrijskih bolesnika ≥ 2 i <6 godina starosti, vidjeti dio 5.1.)

4.3. Kontraindikacije

Dorzovis Combo je kontraindikovano kod pacijenata sa:

- reaktivnom bolesti disajnih puteva, uključujući bronhijalnu astmu i istoriju pojave bronhijalne astme, ili sa teškom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.
- sinusnom bradikardijom, sindromom bolesnog sinusa, sinoatrijalnim blokom, atrioventrikularnim blokom drugog i trećeg stepena koji nije kontrolisan pejsmejkerom, očiglednim zatajenjem srca, kardiogenim šokom.
- oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) i hiperhloremijskom acidozom.
- preosjetljivošću na aktivne supstance ili na bilo koju pomoćnu supstancu lijeka navedenu u dijelu 6.1.

Navedeni podaci se odnose na komponente lijeka i ne moraju vrijediti za njihovu kombinaciju.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Kao i svi drugi topikalno primjenjeni oftalmološki lijekovi, i dorzolamid/timolol se može sistemski apsorbovati. Zbog beta-adrenergičke komponente, timolola, može doći do iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih neželjenih reakcija kao i kod sistemskih beta-adrenergičkih blokatora. Incidenca sistemskih neželjenih reakcija nakon topikalne oftalmološke primjene je niža nego kod sistemske primjene. Kako bi se smanjila sistemska apsorpcija, vidjeti 4.2.

Srčani poremećaji

Kod bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetal-ova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom, liječenje beta-blokatorima treba kritički procijeniti i uzeti u obzir terapiju sa drugim aktivnim supstancama. Bolesnike sa kardiovaskularnim bolestima potrebno je nadzirati zbog znakova pogoršanja tih bolesti i nuspojava.

Zbog svog negativnog efekta na provodljivost, beta blokatori se kod bolesnika sa atrioventrikularnim blokom prvog stepena smiju primjenjivati samo sa oprezom.

Vaskularni poremećaji

Pacijente sa teškim poremećajima/bolestima periferne cirkulacije (tj. teškim oblicima Raynaud-ove bolesti ili Raynaud-ovog sindroma) treba liječiti sa oprezom.

Respiratorni poremećaji

Respiratorne reakcije, uključujući smrt zbog bronhospazma kod bolesnika sa astmom, su prijavljene nakon primjene nekih oftalmoloških beta-blokatora.

Dorzovis Combo treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa blagom/umjerenom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOPB) i samo ako je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika.

Oštećenje jetre

Primjena rastvora Dorzolamid/Timolol kapi za oči nije istražena kod bolesnika sa oštećenjem jetre i stoga se treba koristiti sa oprezom kod takvih pacijenata.

Imunologija i preosjetljivost

Kao i drugi topikalno primjenjeni oftalmološki lijekovi, i ovaj lijek se može apsorbirati sistemski.

Dorzolamid sadrži sulfonamidnu grupu, koja se također nalazi kod sulfonamida. Stoga su pri lokalnoj primjeni moguće iste nuspojave koje se susreću i pri sistemske primjeni sulfonamida, uključujući teške reakcije poput Stevens-Johnson-ovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Ako se pojave znakovi ozbiljne reakcije ili preosjetljivosti, prekinite korištenje ovog preparata.

Prilikom primjene lijeka Dorzovis Combo uočene su lokalne okularne nuspojave, slične onima koje se javljaju pri upotrebi kapi dorzolamid hlorida. Ako se pojave takve reakcije, potrebno je razmotriti prekid liječenja lijekom Dorzovis Combo.

Prilikom primjene beta-blokatora, pacijenti sa istorijom atopije ili istorijom teške anafilaktičke reakcije na različite alergene mogu pri uzimanju beta-blokatora biti osjetljiviji na ponovljenu primjenu tih alergena, te mogu ne reagovati na uobičajene doze adrenalina koje se daju pri anafilaktičkoj reakciji.

Istovremena primjena drugih lijekova

Efekat na intraokularni pritisak ili poznati efekti sistemske beta-blokade mogu se pojačati kada se timolol daje pacijentima koji već primaju sistemski beta-blokator. Odgovor ovih pacijenata treba pažljivo pratiti. Ne preporučuje se upotreba dva lokalna beta-adrenergička blokatora (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se upotreba dorzolamida i oralnih inhibitora karboanhidraze.

Prekid terapije

Kao i u slučaju sistemske primjene beta-blokatora, ako je neophodno prekinuti okularnu primjenu timolola kod pacijenata sa koronarnom bolesti srca, to treba učiniti postepeno.

Dodatna djelovanja beta-blokatora

Hipoglikemija/dijabetes

Beta-blokatore treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su skloni spontanoj hipoglikemiji ili pacijenata sa labilnim dijabetesom, jer beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Terapija beta-blokatorima može prikriti i određene simptome hipertireoze. Nagli prekid terapije beta-blokatorima može pospješiti pogoršanje simptoma.

Bolesti rožnjače

Oftalmološki beta-blokatori mogu izazvati suhoću očiju. Pacijente sa bolestima rožnjače treba liječiti oprezno.

Hirurška anestezija

Oftalmološki beta-blokatori mogu blokirati sistemske efekte beta-agonista, npr. adrenalina. Anestezijolog treba biti obaviješten kada pacijent prima timolol.

Terapija beta-blokatorima može pogoršati simptome miastenije gravis.

Dodatni efekti inhibicije karboanhidraze

Terapija oralnim inhibitorima karboanhidraze povezana je sa urolitijazom kao posljedicom poremećaja acidobazne ravnoteže, naročito kod bolesnika koji su prethodno imali bubrežne kamence. Premda kod Dorzolamid/Timolol rastvora, kapi za oči nisu primijećeni poremećaji acidobazne ravnoteže, postoje rijetki izvještaji o pojavi urolitijaze. Pošto Dorzovis Combo sadrži topikalni inhibitor karboanhidraze koji se sistemski apsorbira, kod bolesnika koji su u anamnezi imali bubrežne kamence postoji povećan rizik od urolitijaze u vrijeme primjene lijeka Dorzovis Combo.

Ostalo

Kod pacijenata sa akutnim glaukomom zatvorenog ugla nužna je i primjena drugih lijekova, uz one za snižavanje očnoga pritiska. Lijek Dorzovis Combo nije istražen kod pacijenata sa akutnim glaukomom zatvorenog ugla.

Tokom primjene dorzolamida zabilježeni su edem rožnjače i ireverzibilna dekompenzacija rožnjače kod bolesnika sa postojećim hroničnim oštećenjima rožnjače i/ili prethodnom intraokularnom operacijom. Veća je mogućnost pojave edema rožnjače kod bolesnika sa malim brojem endotelinih ćelija. Kod takvih bolesnika, dorzolamid se mora primijeniti sa oprezom.

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

Kao i kod primjene drugih lijekova za liječenje glaukoma, kod pojedinih pacijenata je zabilježen smanjen terapijski odgovor na timolol maleat pri njenoj dugotrajnijoj okularnoj primjeni. Međutim, u kliničkim ispitivanjima u kojima su se pratila 164 bolesnika najmanje tri godine nije uočena statistički značajna razlika u prosječnom intraokularnom pritisku nakon početne stabilizacije.

Upotreba kontaktnih sočiva

Dorzovis Combo sadrži benzalkonijum hlorid koji može izazvati iritaciju oka i poznato je da mijenja boju mekih kontaktnih sočiva. Kontaktna sočiva treba ukloniti prije nanošenja i sačekati najmanje 15 minuta pre ponovnog stavljanja.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio 5.1.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija lijekova sa dorzolamid/timololom.

U kliničkim ispitivanjima Dorzolamid/Timolol rastvor kapi za oči se primjenjivao istovremeno sa sljedećim sistemskim lijekovima bez dokaza o neželjenim interakcijama: ACE-inhibitori, blokatori kalcijumovih kanala, diuretici, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi uključujući aspirin i hormoni (npr., estrogen, insulin, tiroksin).

Postoji mogućnost dodatnih efekata što rezultuje pojavom hipotenzije i/ili izrazite bradikardije kad se oftalmološki beta blokatori, rastvor primjenjuje zajedno sa oralno primijenjenim blokatorima kalcijumovih kanala, lijekovima koji smanjuju sadržaj katekolamina ili beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmikima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimetikima, gvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoaminooksidaze (MAO).

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

Iako sam lijek Dorzovis Combo ima zanemariv ili nikakav učinak na veličinu zjenice, povremeno je bila prijavljena midrijaza kao posljedica istovremene primjene oftalmoloških beta blokatora i adrenalina (epinefrina).

Beta-blokatori mogu povišiti hipoglikemički efekat antidijabetičkih lijekova.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek Dorzovis Combo se ne smije uzimati u trudnoći.

Dorzolamid

Do sada nisu bila izvedena adekvatna ispitivanja na trudnicama. Kod ženki zeca, dorzolamid je uzrokovao teratogene posljedice u dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3.).

Timolol

Ne postoje adekvatni podaci za korištenje timolola kod trudnica. Timolol ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ako je to neophodno. Da biste smanjili sistemsku apsorpciju, vidjeti 4.2.

Epidemiološke studije nisu otkrile malformativno dejstvo, ali pokazuju rizik za retardaciju rasta unutar uterusa kada se beta-blokatori daju oralnim putem. Osim toga, znaci i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) su primijećeni kod novorođenčeta kada su beta-blokatori primjenjivani do porođaja. Ako se Dorzovis Combo daje do porođaja, novorođenče treba pažljivo pratiti tokom 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 dobijalo na tjelesnoj težini.

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oči nije vjerovatno da će dovoljne količine biti prisutne u majčinom mlijeku da bi dovele do kliničkih simptoma beta-blokade kod novorođenčeta. Da biste smanjili sistemsku apsorpciju, vidjeti 4.2.

Ako je potrebno liječenje lijekom Dorzovis Combo, tada se ne preporučuje laktacija.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena klinička ispitivanja o efektima na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Kod nekih su pacijenata su moguće nuspojave, poput zamagljenog vida, koje mogu uticati na njihovu sposobnost upravljanja motornim vozilima i mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U kliničkim istraživanjima nije bilo neželjenih djelovanja specifičnih za Dorzolamid/Timolol; uočene nuspojave bile su ograničene na one koje su već prije primijećene pri uzimanju dorzolamid hidrohlorida i/ili timolol maleata. Tokom kliničkih istraživanja, Dorzolamid/Timolol rastvorom kapi za oči je liječeno 1035 bolesnika. Približno 2,4 % svih bolesnika je prekinulo liječenje Dorzolamid/Timolol-om 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 očnih kapaka i konjunktivitis).

Kao i drugi lokalno primjenjeni oftalmološki lijekovi, timolol se apsorbuje u sistemsku cirkulaciju, što može dovesti do sličnih neželjenih efekata kao i kod sistemskih beta-blokatora. Incidenca sistemskih neželjenih djelovanja nakon topikalne oftalmološke primjene je niža nego kod sistemske primjene.

Tokom kliničkih istraživanja i nakon stavljanja lijeka u promet, uočene su sljedeće nuspojave koje se pripisuju Dorzolamid/Timolol rastvoru kapi za oči ili nekom od njegovih sastojaka:

[vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka)].

Klasa sistemskih organa (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato*
Poremećaji imunog sistema	Dorzolamid/ timolol kapi za oči, rastvor				znaci i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, pruritus, osip, anafilaksiju	
	Timolol maleate				znaci i simptomi	pruritus

	<u>kapi za oči, rastvor</u>				alergijskih reakcija uključujući angioedem, urtikariju, lokalizovani i generalizovani osip, anafilaksiju	
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Timolol maleat kapi za oči, rastvor</u>					hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Timolol maleat kapi za oči, rastvor</u>			depresija*	nesanica*, noćne more*, gubitak pamćenja	halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	<u>Dorzolamid hidrohlorid kapi za oči, rastvor</u>		glavobolja*		vertiglavica*, parestezija*	
	<u>Timolol maleat kapi za oči, rastvor</u>		glavobolja*	vertiglavica*, sinkopa*	parestezija*, porast znakova i simptoma miastenije gravis, smanjeni libido*, moždani udar*, cerebralna ishemija	
Poremećaji oka	<u>Dorzolamid/timolol kapi za oči, rastvor</u>	zapaljenje i peckanje	infekcije konjunktive, zamagljen vid, erozija rožnjače, očni svrab, suzenje			
	<u>Dorzolamid hidrohlorid kapi za oči, rastvor</u>		upala kapaka*, nadražaj kapaka*	iridociklitis*	iritacija uključujući crvenilo*, bol*, kore na očnim kapcima*, prolazna kratkovidnost (koja se povukla nakon prekida terapije), edem rožnjače*, hipotonija oka*, odignuće žilnice (nakon filtracijske operacije)*	osjećaj stranog tijela u oku
	<u>Timolol maleat kapi</u>		znaci i simptomi	poremećaji vida,	ptoza, diplopija,	svrab, suzenje,

	<u>za oči,</u> <u>rastvor</u>		očne iritacije uključujući blefaritis*, keratitis*, smanjenu osjetljivost rožnjače i suve oči*	uključujući refraktivne promene (usled povlačenja miotičke terapije u nekim slučajevima)*	odignuće žilnice nakon filtracijske operacije * (videti dio 4.4)	crvenilo, zamagljen vid, erozija rožnjače
Poremećaji uha i lavirinta	<u>Timolol maleat kapi za oči,</u> <u>rastvor</u>				zujanje u ušima*	
Srčani poremećaji	<u>Dorzolamid hidrohlorid kapi za oči,</u> <u>rastvor</u>					lupanje srca
	<u>Timolol maleat kapi za oči,</u> <u>rastvor</u>			bradikardija*	bol u grudima*, palpitacija*, edem*, aritmija*, kongestivna srčana insuficijencija*, srčani zastoj*, srčani blok	atrioventrikularni blok, srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji	<u>Timolol maleat kapi za oči,</u> <u>rastvor</u>				hipotenzija*, klaudikacija, Rainaud-ov fenomen*, hladne ruke i stopala*	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Dorzolamid e/ timolol kapi za oči,</u> <u>rastvor</u>		sinuzitis		otežano disanje, respiratorna insuficijencija, rinitis, rijetko bronhospazam	
	<u>Dorzolamid hidrohlorid kapi za oči,</u> <u>rastvor</u>				epistaksa*	dispneja
	<u>Timolol maleat kapi za oči,</u> <u>rastvor</u>			dispneja*	bronhospazam (pretežno kod pacijenata sa već postojećom bronhospastičnom bolešću)*, respiratorna insuficijencija, kašalj*	
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Dorzolamid/ timolol kapi za oči,</u> <u>rastvor</u>	disgeuzija				
	<u>Dorzolamid hidrohlorid</u>		mučnina*		nadražaj grla, suva usta*	

	<u>kapi za oči, rastvor</u>					
	<u>Timolol maleat kapi za oči, rastvor</u>			mučnina*, dispepsija*	dijareja, suva usta*	disgeuzija, bolovi u stomaku, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Dorzolamid/timolol kapi za oči, rastvor</u>				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	<u>Dorzolamid hidroklorid kapi za oči, rastvor</u>				osip*	
	<u>Timolol maleat kapi za oči, rastvor</u>				alopecija *, psorijaziformni osip ili pogoršanje psorijaze*	osip na koži
Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva	<u>Timolol maleat kapi za oči, rastvor</u>				sistemički eritematozni lupus	mijalgija
Bubrežni i urinarni poremećaji	<u>Dorzolamid/timolol kapi za oči, rastvor</u>			urolitijaza		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke	<u>Timolol maleat kapi za oči, rastvor</u>				Peyronie-jeva bolest*, smanjen libido	seksualna disfunkcija
Opšti poremećaji i uslovi na mjestu primene	<u>Dorzolamid hidroklorid kapi za oči, rastvor</u>		astenija / umor*			
	<u>Timolol maleat kapi za oči, rastvor</u>			astenija / umor*		

* Ove nuspojave su primjećene i prilikom primjene Dorzolamid/Timolol oftamološkog rastvora nakon stavljanja lijeka u promet.

** Dodatne neželjene reakcije su primijećene kod oftalmoloških beta-blokatora i mogu se potencijalno javiti kod Dorzovis Comba.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekova: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine,
Veljka Mladenovića bb,
Banja Luka,
Ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka u vezi sa slučajnim ili namjernim predoziranjem oralno uzetim Dorzolamid/Timolol rastvorom, kapima za oči kod ljudi.

Simptomi

Postoje izvještaji o nenamjernom predoziranju timolol maleat oftamološkim rastvorom koji su rezultovali sistemskim efektima sličnim onima pri sistemskom uzimanju beta-adrenergičkih blokatora, kao što su omaglica, glavobolja, kratak dah, bradikardija, bronhospazam i zastoj srca. Najčešći znaci i simptomi koji se mogu očekivati pri predoziranju dorzolamidom su neravnoteža elektrolita, pojava acidotičnog stanja i mogući efekti na centralni nervni sistem.

Dostupni su samo ograničeni podaci o nenamjernom i namjernom predoziranju oralno uzetim dorzolamid hidrohloridom kod ljudi. Pri oralnom uzimanju uočena je pospanost. Pri lokalnoj primjeni uočene su mučnina, omaglica, glavobolja, umor, nenormalni snovi i disfagija.

Liječenje

Liječenje predoziranja mora biti simptomatsko i suportivno. Potrebno je pratiti nivo elektrolita u serumu (naročito kalijuma) i pH krvi. Ispitivanja su pokazala da se timolol ne uklanja lako dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Preparati za liječenje glaukoma i miotici, beta-blokatori, timolol, kombinacije.
ATC kod: S01ED51

Mehanizam djelovanja

Dorzolamid/Timolol rastvor kapi za oči se sastoji od dvije komponente: dorzolamid hidrohlorid i timolol maleat. Svaka od ove dvije komponente snižava povišeni očni pritisak tako što smanjuje lučenje očne vodice, ali to čine različitim mehanizmima djelovanja.

Dorzolamid hidrohlorid je snažan inhibitor ljudske karboanhidraze II. Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim procesima smanjuje se lučenje očne vodice, ponajprije usporavanjem stvaranja bikarbonatnih jona, uz posljedično smanjenje koncentracije natrijuma i tekućine. Timolol maleat je neselektivni blokator beta-adrenergičkih receptora. Tačan mehanizam djelovanja kojim timolol maleat snižava očni pritisak još nije posve jasan, iako istraživanja pomoću fluoresceina i tonografska istraživanja upućuju na pretpostavku da bi u prvom redu mogao djelovati na smanjenje stvaranja očne vodice. Međutim, u nekim je istraživanjima uočen i blagi porast isticanja očne vodice. Kombinovanim djelovanjem tih dvaju agenasa postiže se jače sniženje intraokularnog pritiska u poređenju sa svakim od njih odvojeno.

Lokalnom primjenom Dorzolamid/Timolol rastvora kapi za oči snižava se povišeni intraokularni pritisak, bez obzira na to da li je povezan sa glaukomom ili nije. Povišeni intraokularni pritisak je glavni faktor rizika u patogenezi oštećenja očnoga živca i gubitku vidnog polja zbog glaukoma.

Dorzolamid/Timolol rastvor kapi za oči snižava intraokularni pritisak bez uobičajenih miotičkih nuspojava poput noćnog sljepila, spazma akomodacije i pupilarne konstrikcije.

Farmakodinamičko djelovanje

Kliničko djelovanje

Provedena su klinička istraživanja u trajanju do 15 mjeseci kako bi se uporedilo djelovanje Dorzolamid/Timolol rastvora kapi za oči primijenjenog dvaput na dan (ujutro i uveče) na snižavanje IOP, uz istovremeno uzimanje 0,5% timolola i 2,0% dorzolamida kod bolesnika sa glaukomom ili povišenim očnim pritiskom, kod kojih se istovremeno uzimanje tih lijekova smatralo primjerenim. Ovo je obuhvatilo i dotad neliječene bolesnike, kao i one čija se bolest nije primjereno mogla kontrolisati samo timololom. Većina je bolesnika prije uključivanja u istraživanja liječena lokalnom primjenom beta-blokatora. Analiza rezultata kombinovanog liječenja pokazala je da se Dorzolamid/Timolol rastvorom kapi za oči primijenjenom dva puta na dan postiže veće sniženje IOP nego sa samo 2% dorzolamidom primijenjenim tri puta na dan ili 0,5% timololom primijenjenim dva puta na dan. Učinak dorzolamid/timolol-a primijenjenog dva puta na dan na sniženje IOP je bio jednak onome pri istovremenoj primjeni dorzolamida dva puta na dan i timolola dva puta na dan. Djelovanje Dorzolamid/Timolol rastvora kapi za oči primijenjene dva puta na dan na sniženje IOP dokazano je mjerenjem više puta tokom dana i taj se učinak održao i pri dugotrajnoj primjeni.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je kontrolisano kliničko ispitivanje u trajanju od 3 mjeseca sa primarnim ciljem dokumentovanja bezbjednosti primjene 2%-tnog oftalmološkog rastvora dorzolamid hidrohlorida kod djece u dobi do 6 godina. U tom ispitivanju je bio primijenjen Dorzolamid/Timolol rastvor kapi za oči u fazi otvorene primjene kod 30 djece u dobi od 2 do 6 godina čiji IOP nije bio odgovarajuće kontrolisan monoterapijom dorzolamidom ili timololom. Efikasnost kod tih bolesnika nije dokazana. U tako maloj grupi bolesnika, primjena Dorzolamid/Timolol rastvora kapi za oči dva puta na dan se, uglavnom, dobro podnosila te je 19 bolesnika završilo period liječenja, a 11 ih je prekinulo liječenje zbog hirurškog zahvata, promjene terapije ili drugih razloga.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Dorzolamid hidrohlorid

Za razliku od inhibitora karboanhidraze koji se uzimaju oralno, topikalna primjena dorzolamid hidrohlorida omogućava da lijek djeluje direktno na oko i u manjim dozama, čime se smanjuje i sistemska izloženost djelovanju lijeka. Klinička ispitivanja su pokazala da je na taj način moguće sniziti IOP i bez poremećaja acido-bazne ravnoteže ili promjena karakteristika elektrolita koje prate oralnu primjenu inhibitora karboanhidraze.

Pri topikalnoj primjeni, dorzolamid ulazi u sistemski krvotok. Da bi se procijenio potencijal sistemske inhibicije karboanhidraze pri topikalnoj primjeni lijeka, mjerene su koncentracije lijeka i njegovih metabolita u plazmi i crvenim krvnim ćelijama (ER) te inhibicija plazme i karboanhidraze u ER. Dorzolamid se nakuplja u ER tokom dugotrajne upotrebe zbog selektivnog vezanja na CA-II, a u plazmi se u slobodnom obliku održava u ekstremno niskim koncentracijama. Lijek se metabolizira u samo jedan N-dezetilni metabolit koji slabije inhibiše aktivnost CA-II od matičnog lijeka, ali inhibiše i aktivnost manje aktivnog izoenzima karboanhidraze I (CA-I). Metabolit se, takođe, nakuplja u ER gdje se veže ponajprije na CA-I. Dorzolamid se umjereno veže na proteine plazme (oko 33%).

Dorzolamid se izlučuje prvenstveno mokraćom, i to u nepromijenjenom obliku; i njegov se metabolit izlučuje urinom. Nakon prestanka liječenja dorzolamid se uklanjanje nelinearno iz ER, zbog čega mu se koncentracija najprije naglo smanjuje, a potom slijedi razdoblje sporije eliminacije sa vremenom poluživota od oko četiri mjeseca.

Pri oralnoj primjeni dorzolamida u svrhu simulacije maksimalne sistemske izloženosti lijeku kakva postoji nakon njegove dugotrajne lokalne okularne primjene, ravnotežno stanje je postignuto nakon 13 sedmica. Pri ravnotežnom stanju, u plazmi nije bilo slobodne aktivne supstance ni njenih metabolita; stepen inhibicije CA u ER bio je manji od onog koji se smatra nužnim za postizanje farmakološkog učinka na funkciju bubrega ili disanje. Slični su farmakokinetički rezultati dobijeni i pri dugotrajnoj topikalnoj primjeni dorzolamid hidrohlorida. Kod nekih starijih bolesnika sa oslabljenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina procijenjen na 30-60 mL/min.) uočene su, međutim, više koncentracije metabolita u ER, ali nisu uočene nikakve smislene razlike u stepenu inhibicije karboanhidraze ni klinički mjerodavne sistemske nuspojave koje bi se mogle pripisati tom nalazu.

Timolol maleat

U istraživanju plazmatskih koncentracija lijeka kod 6 ispitanika određivala se sistemska izloženost timololu nakon topikalne primjene timolol maleat oftalmološkog rastvora 0,5%, dva puta 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. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Profil oftalmološke i sistemske bezbjednosti pojedinih komponenti je dobro ispitan.

Dorzolamid

Pri primjeni dorzolamida u dozama toksičnim za majku, kod zečeva uočene su anomalije tijela pršljenova povezane sa metaboličkom acidozom.

Timolol

Istraživanja na životinjama nisu pokazala teratogeni efekat.

Dalje, nisu uočene nuspojave na očima kod životinja liječenim topikalno primjenjenom oftalmološkim rastvorom dorzolamid hidrohlorida i timolol maleat oftalmološkim rastvorom ili istovremenom primjenom dorzolamid hidrohlorida i timolol maleata. In vitro i in vivo istraživanja svake od komponenata nisu otkrila mutageni potencijal. Stoga, pri terapijskim dozama Dorzolamid/Timolol rastvora kapi za oči kod čovjeka se ne očekuje nikakav značajan rizik za njegovu bezbjednost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Manitol (E421)
Hidroksietilceluloza
Natrijum citrat (E331)
Natrijum hidroksid (E524) (za regulisanje pH vrijednosti)
Benzalkonijum hlorid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

Nakon prvog otvaranja: 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Bijela, neprozirna, srednje gustoće, polietilenska boca oftalmološkog dozatora sa zapečaćenim LDPE vrhom kapaljke i HDPE čepom sa sigurnosnim zatvaračem u kartonskoj kutiji.

Veličina pakovanja: 1 bočica od 5mL.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema specijalnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište):

Pharmavision Europe Ltd.
Alexander Makedonski br. 4, 1612 Sofija, Bugarska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Pharmathen A.S.
Dervenakion str. 6, 153 51 Pallini, Atina
Grčka

Famar S.A.
Plant A, 63 Agiou Dimitrou str., 174 56 Alimos, Atina
Grčka

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Pharmavision BH d.o.o.
Mladena Stojanovića 4, Banja Luka
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-2171/21 od 03.11.2021.