

**PRILOGA**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

DUOKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml kapljice za oko, raztopina

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 ml vsebuje 22,25 mg dorzolamidijevega klorida, kar ustreza 20 mg dorzolamida in 6,83 mg timololijevega maleata, kar ustreza 5 mg timolola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

kapljice za oko, raztopina

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina, s pH med 5.3 in 5.9 in osmolalnostjo 240-300 mOsmol/kg.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo DUOKOPT je namenjeno za zdravljenje zvišanega intraokularnega tlaka (IOT) pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali psevdoeksfoliacijskim glavkomom, kadar zdravljenje zgolj s topikalnim antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ne zadostuje.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

Odmerek je ena kapljica zdravila DUOKOPT v konjunktivalno vrečico prizadetega očesa (prizadetih oče) dvakrat dnevno.

To zdravilo je sterilna raztopina, ki ne vsebuje konzervansa.

#### Pediatrična populacija

Učinkovitost kombinirane formulacije z dorzolamidom in timololom pri otrocih mlajših od 18 let ni bila dokazana. Varnost pri otrocih mlajših od 2 let ni bila dokazana. (Za informacije o varnosti pri otrocih starejših od 2 in mlajših od 6 let glejte poglavje 5.1).

#### Način uporabe

Pri uporabi še kakšnega drugega lokalnega očesnega zdravila je potrebno DUOKOPT in drugo zdravilo vkapljati z vsaj desetminutnim razmikom.

Bolnikom je treba naročiti, naj konica plastenke ne pride v stik z očesom ali njegovo okolico.

Bolnikom je treba povedati tudi to, da se lahko očesna raztopina, če se z njo ravna nepravilno, onesnaži z običajnimi bakterijami, ki povzročajo očesne okužbe. Zaradi uporabe okužene raztopine lahko pride do resnih poškodb očesa in posledično do izgube vida.

Bolnikom je treba povedati:

Pred prvo uporabo se prepričajte, da je varnostna zaporka nepoškodovana. Nato z močnim prijemom odvijte varnostno zaporko, da boste odprli plastenko.

1. Pred vsako uporabo si natančno umijte roke in iz vrha plastenke odstranite zaporko. S prsti se ne smete dotakniti konice plastenke.

Z vrhom plastenke obrnjenim navzdol nekajkrat pritisnite, da boste aktivirali odmerni mehanizem, dokler se ne pojavi prva kapljica. Ta postopek boste opravili samo pred prvo uporabo in ni potreben ob naslednjih odmerjanjih.

2. Palec položite na zavihek na vrhu plastenke, kazalec pa na dno plastenke. Nato položite sredinec na drugi zavihek na dnu plastenke. Plastenko obrnite z vrhom navzdol.

3. Da bi kapljice za oko uporabili nagnite glavno rahlo nazaj in držite plastenko navpično nad očesom. S kazalcem druge roke rahlo potegnite spodnjo veko navzdol. Ustvarjen prostor se imenuje spodnja konjunktivalna vrečica. S konico plastenke se ne smete dotakniti prstov ali očesa.

Za vkapljanje kapljice v spodnjo konjunktivalno vrečico na **kratko in močno stisnite** plastenko. Zaradi avtomatičnega odmerjanja se ob vsakem stisku sprosti točno ena kapljica.

Če se kapljica ne sprosti, nežno stresite plastenko, da boste iz vrha odstranili zaostalo kapljico. V tem primeru ponovite korak 3.

4. Ob zaprtju nazolakrimalnega kanala ali priprtju vek je zmanjšana sistemska absorpcija. To lahko zmanjša sistemske neželene učinke in poveča lokalno delovanje zdravila.

5. Po uporabi takoj zaprite konico plastenke z zaporko.

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravilo DUOKOPT je kontraindicirano pri bolnikih:

- ki so preobčutljivi na eno ali obe zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1,
- z reaktivno boleznijo dihalnih poti, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v anamnezi, ali hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo,
- s sinusno bradikardijo, boleznijo sinusnega vozla, sinoatrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom druge ali tretje stopnje, ki ni nadzorovan s srčnim spodbujevalnikom, očitnim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom,
- s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali hiperkloremično acidozo.

Opisane kontraindikacije temeljijo na kontraindikacijah posameznih učinkovin in niso posledica kombinacije.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sistemske učinki

Čeprav timolol dajemo topikalno, se absorbira sistemsko. Zaradi beta adrenergične učinkovine, timolola, se lahko pojavijo enake vrste kardiovaskularnih, pljučnih in drugih neželenih učinkov kot med sistemsko uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih

učinkov po lokalni očesni uporabi je manjša kot po sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

#### Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

##### *Srčne bolezni*

Pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino pectoris in srčnim popuščanjem) in hipotenzijo je treba zdravljenje z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta kritično pretehtati in razmisliti o zdravljenju z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Bolnike s kardiovaskularnimi boleznimi je treba kontrolirati glede pojava znakov poslabšanja bolezni in pojava neželenih učinkov.

Zaradi negativnega vpliva na čas prevajanja je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih s srčnim blokom I. stopnje uporabljati s previdnostjo.

##### *Žilne bolezni*

Bolnike s hudimi motnjami/bolezni periferne obtoka (tj. s hudo obliko Raynaudove bolezni ali Raynaudovega sindroma) je treba zdraviti previdno.

##### *Bolezni dihal*

Pri bolnikih z astmo so po uporabi nekaterih očesnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta poročali o reakcijah dihal, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma.

Zdravilo DUOKOPT je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago/zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in le v primeru, če možna korist odtehta možno tveganje.

##### Jetrne okvare

Tega zdravila pri bolnikih z okvaro jeter niso preizkušali, zato ga moramo pri njih uporabljati previdno.

##### Ledvične okvare

Tega zdravila pri bolnikih z okvaro ledvic niso preizkušali, zato ga moramo pri njih uporabljati previdno. Glejte poglavje 4.3.

##### Imunologija in preobčutljivost

Čeprav to zdravilo dajemo topikalno, se lahko absorbira sistemsko. Dorzolamid vsebuje sulfonamidno skupino, ki se pojavlja tudi pri sulfonamidih. Zato se pri lokalni uporabi dorzolamida lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot pri sistemski uporabi sulfonamidov, vključno s hudimi reakcijami, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Če se pojavijo znaki hudih reakcij ali preobčutljivosti, je potrebno uporabo zdravila prekiniti.

Pri tem zdravilu so bili opaženi lokalni očesni neželeni učinki, podobni tistim, opaženim pri kapljicah za oko z dorzolamidijevim kloridom. Če se take reakcije pojavijo, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom.

##### *Anafilaktične reakcije*

Bolniki z atopično ali hudo anafilaktično reakcijo na številne alergene v anamnezi so med jemanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko bolj odzivni na ponovne izpostavitve takim alergenom in so lahko neodzivni na običajne odmerke adrenalina, uporabljenega za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

##### Sočasno zdravljenje

#### *Dodatni učinki inhibicije karboanhidraze*

Zdravljenje s peroralnimi zaviralci karboanhidraze so povezali z urolitiazami kot posledico motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja, še posebej pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične kamne. Čeprav pri zdravljenju s kombinacijo dorzolamid/timolol motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja niso opazili, so o urolitiazah redko poročali. Ker zdravilo DUOKOPT vsebuje lokalni zaviralec karboanhidraze, ki se sistemsko absorbira, je pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične kamne, tveganje za razvoj urolitiaz med jemanjem tega zdravila večje.

#### *Drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta*

Učinek na znotraj očesni tlak ali znani učinki sistemske blokade adrenergičnih receptorjev beta se lahko stopnjujejo, če timolol prejmejo bolniki, ki že dobivajo sistemske antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Odziv takšnih bolnikov je treba natančno kontrolirati. Uporaba dveh lokalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba dorzolamida in peroralnih zaviralcev karboanhidraze ni priporočljiva.

#### *Ukinitev zdravljenja*

Tako kot velja za sistemske antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, moramo tudi v primeru, ko je potrebno ukiniti timolol za okularno uporabo, pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo, zdravljenje ukinjati postopno.

#### *Dodatni učinki blokade adrenergičnih receptorjev beta*

##### *Hipoglikemija/sladkorna bolezen*

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k spontanim hipoglikemijam, in pri bolnikih z neurejeno sladkorno boleznijo je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljati previdno, ker lahko prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo tudi znake hipertiroidizma. Nenadna ukinitve zdravljenja z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči poslabšanje simptomov.

##### *Kirurška anestezija*

Očesni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zavrejo sistemske učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta, npr. adrenalina. Anesteziolog mora biti seznanjen s tem, da bolnik prejema timolol.

Zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko poslabša simptome miastenije gravis.

#### *Učinki na oči*

Zdravljenje bolnikov z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem zahteva poleg očesnih hipotenzivnih sredstev še druge terapevtske posege. To zdravilo pri bolnikih z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem ni bilo preizkušeno.

O edemu roženice in ireverzibilni dekompenzaciji roženice so med jemanjem dorzolamida poročali pri bolnikih s predhodnimi kroničnimi okvarami roženice in/ali predhodnimi kirurškimi posegi na očeh. Pri bolnikih z majhnim številom endotelijskih celic obstaja večja možnost za nastanek edema roženice. Pri predpisovanju zdravila DUOKOPT tej skupini bolnikov so potrebni previdnostni ukrepi.

#### *Odstop žilnice*

Po filtracijskih posegih so med uporabo zdravil, ki zavirajo nastanek prekatne vodke v očesu (npr. timolola, acetazolamida), poročali o odstopu žilnice.

#### *Bolezni roženice*

Očesni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo suhe oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

Kot pri uporabi drugih zdravil proti glavkomu, so pri nekaterih bolnikih pri podaljšanem zdravljenju, poročali o zmanjšani dovzetnosti za očesni timololijev maleat. Vendar pa v kliničnih raziskavah, v katerih so 164 bolnikov spremljali vsaj tri leta, po začetni stabilizaciji niso opazili nobene pomembne razlike v povprečnem intraokularnem tlaku.

#### Uporaba kontaktnih leč

To zdravilo ni bilo preskušano pri uporabnikih kontaktnih leč.

#### Športniki

Uporaba zdravila DUOKOPT lahko povzroči pozitivne rezultate na dopinški kontroli.

#### *Pediatrična populacija*

Glejte poglavje 5.1.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Z zdravilom DUOKOPT specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

V kliničnih raziskavah so to zdravilo brez pojava neželenih interakcij uporabljali hkrati s sledečimi sistemskimi zdravili: zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), zaviralci kalcijevih kanalčkov, diuretiki, nesteroidnimi antirevmatiki (vključno z acetilsalicilno kislino) ter hormoni (npr. estrogen, insulin, tiroksin).

Obstaja možnost aditivnih učinkov s posledično hipotenzijo in/ali opazno bradikardijo, kadar se očesna raztopina antagonista adrenergičnih receptorjev beta uporablja sočasno s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, učinkovinami, ki sproščajo kateholamine, ali antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatomimetiki, gvanetidinom, narkotiki in zaviralci monoaminooksidaze (MAO).

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) in timololom so poročali o stopnjevani sistemski blokadi adrenergičnih receptorjev beta (npr. zmanjšanem srčnem utripu, depresiji).

Čeprav ima kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom le majhen učinek ali pa učinka na velikost zenice sploh nima, so občasno poročali o midriazi, kot posledici sočasne uporabe očesnega antagonista adrenergičnih receptorjev beta in adrenalina (epinefrina).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo hipoglikemični učinek antidiabetikov.

Peroralni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko poslabšajo hipertenzijo, ki se lahko pojavi po prenehanju jemanja klonidina.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Zdravila DUOKOPT se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

## Dorzolamid

Ustreznih kliničnih podatkov za uporabo med nosečnostjo ni na voljo. Pri kuncih je imel dorzolamid pri maternotoksičnih odmerkih teratogeni učinek (glejte poglavje 5.3).

## Timolol

O uporabi timolola pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Timolola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nujno potrebno. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke študije niso pokazale malformacijskih učinkov, pokazale pa so tveganje za upočasnitev intrauterine rasti v primeru peroralne uporabe antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so pri novorojenčkih opazili znake in simptome blokade adrenergičnih receptorjev beta (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo), če so se antagonisti adrenergičnih receptorjev beta uporabljali vse do poroda. Če se to zdravilo uporablja do poroda, je treba novorojenčka v prvih dneh življenja skrbno nadzorovati.

## Dojenje

Ni znano, ali se dorzolamid izloča v materino mleko. Pri doječih podganah, ki so dobivale dorzolamid, so opazili zmanjšano pridobivanje telesne teže mladičev.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Vendar pa pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oko ni verjetno, da bi se ga v materinem mleku pojavilo toliko, da bi pri dojenčku povzročil klinične simptome blokade adrenergičnih receptorjev beta. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2. Če je potrebno zdravljenje z zdravilom DUOKOPT, dojenja ne priporočamo.

## Plodnost

Podatki so na voljo za vsako posamezno učinkovino in ne za fiksno kombinacijo dorzolamidijevega klorida in timololijevega maleata. Vendar pri terapevtskih odmerkih tega zdravila (kapljic za oči) vpliva na plodnost ne pričakujemo.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Zdravilo DUOKOPT ima manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kot običajno tudi pri drugih zdravilih za oko, lahko kapljice za oko prehodno zameglijo vid. Dokler se vid ne povrne, naj bolniki ne vozijo ali upravljajo s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

V kliničnih študijah s kombiniranim zdravilom z dorzolamidom/timololom, brez konzervansa, so bili opazeni neželeni učinki skladni s tistimi, o katerih so poročali predhodno pri kombiniranem zdravilu z dorzolamidom/timololom, s konzervansom, pri dorzolamidjevem kloridu in/ali timololijevem maleatu.

V kliničnih študijah so 1035 bolnikov zdravili s kombiniranim zdravilom z dorzolamidom/timololom, s konzervansom. Približno 2,4 % vseh bolnikov je prekinilo zdravljenje s tem zdravilom zaradi lokalnih očesnih neželenih učinkov. Približno 1,2 % vseh bolnikov je zdravljenje prekinilo zaradi lokalnih očesnih neželenih učinkov, ki kažejo na alergijo ali preobčutljivost (kot je vnetje veke in vnetje očesne veznice).

V dvojno slepi primerjalni študiji s ponovljenim odmerkom je kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, brez konzervansa, pokazalo podoben varnostni profil kot kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, s konzervansom.

Timolol se absorbira sistemsko. To lahko povzroči podobne neželene učinke kot se pojavijo med sistemsko uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po lokalni uporabi za zdravljenje očesnih bolezni je manjša kot po sistemski uporabi.

V času kliničnih študij ali v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih ob uporabi kombiniranega zdravila z dorzolamidom/timololom, brez konzervansa, ali ob uporabi posamezne zdravilne učinkovine:

*Neželeni učinki so razvrščeni po pogostosti: Zelo pogosti: ( $\geq 1/10$ ), pogosti: ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni: ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in redki: ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).*

Organski sistem (MedDRA)	Oblika	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana**
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<u>kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, brez konzervansov</u>				znaki in simptomi sistemskih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, urtikarijo, pruritusom, izpuščajem, anafilaksijo	
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				znaki in simptomi alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, urtikarijo, lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem, anafilaksijo	pruritus
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>					hipoglikemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			depresija*	nespečnost*, nočne more*, izguba spomina	halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom,</u>		glavobol*		omotica*, parestezija*	



	<u>raztopina</u>					
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>		glavobol*	omotica*, sinkopa*	parestezija*, okrepitev znakov in simptomov miastenije gravis, zmanjšan lidido*, cerebrovaskularni insult*, cerebralna ishemija	
<b>Očesne bolezni</b>	<u>kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, brez konzervansov</u>	pekoč občutek in zbadanje	vnetje očesne veznice, zamegljen vid, erozija roženice, srbenje očesa, solzenje			
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>		vnetje očesne veke*, draženje očesne veke*	iridociklitis*	draženje, vključno z rdečino*, bolečina*, krastavost očesne veke*, prehodna miopija (ki po prenehanju zdravljenja izgine), edem roženice*, očesna hipotonija*, odstop žilnice (po filtracijskih posegih)*	občutek tujka v očesu
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>		znaki in simptomi draženja očesa, vključno s blefaritisom*, keratitis*, zmanjšana občutljivost roženice in suhe oči*	motnje vida, vključno s spremembami refrakcije (v nekaterih primerih zaradi prekinitve zdravljenja z miotikom)*	veke, diplopija, odstop žilnice po filtracijskih posegih* (glejte poglavje 4.4)	srbenje, solzenje, rdečina, zamegljen vid, erozija roženice
<b>Ušesne bolezni,</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim</u>				tinitus*	

<b> vključno z motnjami labirinta</b>	<u>maleatom, raztopina</u>					
<b>Srčne bolezni</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			bradikardija*	bolečina v prsnem košu*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivno srčno popuščanje*, zastoj srca*, srčni blok	atrioventrikularni blok, srčno popuščanje
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>					palpitacije, tahikardija
<b>Žilne bolezni</b>	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>					hipertenzija
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				hipotenzija*, klavdikacije, Raynaudov fenomen*, mrzle dlani in stopala*	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<u>kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, brez konzervansov</u>		sinuzitis		kratka sapa, odpoved dihanja, rinitis, redko bronhospazem	
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>				epistaksa*	dispneja
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			dispneja*	bronhospazem (predvsem pri bolnikih z že obstoječo bronhospastično boleznijo)*, odpoved dihanja, kašelj*	
<b>Bolezni prebavil</b>	<u>kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, brez konzervansov</u>	disgevizija				

	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>		navzea*		draženje grla, suha usta*	
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			navzea*, dispepsija*	diareja, suha usta*	disgevizija, bolečine v trebuhu, bruhanje
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<u>kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, brez konzervansov</u>				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>				izpuščaj*	
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				alopecija*, psoriaziformni izpuščaj ali poslabšanje luskavice*	izpuščaj na koži
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				sistemski eritematozni lupus	mialgija
<b>Bolezni sečil</b>	<u>kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, brez konzervansov</u>			urolitiza		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				Peyronijeva bolezen*, zmanjšan libido	spolna disfunkcija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>		splošna oslabelost/utrujenost*			
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			splošna oslabelost/utrujenost*		

\*O naštetih neželenih učinkih so poročali tudi v obdobju trženja kombiniranega zdravila z dorzolamidom/timololom, brez konzervansa.

**\*\*Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za zdravljenje očesnih bolezní in se lahko pojavijo pri kombiniranem zdravlilu z dorzolamidom/timololom, brez konzervansa.**

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

[www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh zaradi slučajnega ali namernega zaužitja kombiniranega zdravila z dorzolamidom/timololom, z ali brez konzervansa, ni na voljo nobenih podatkov.

#### Simptomi

Poročali so o nenamernem prevelikem odmerjanju z očesno raztopino timololijevega maleata, pri katerem je prišlo do sistemskih učinkov, podobnih neželenim učinkom sistemskih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, kot so: omotica, glavobol, kratka sapa, bradikardija, bronhospazem in zastoj srca. Najpogostejši znaki in simptomi, ki jih pričakujemo pri prevelikih odmerkih dorzolamida, so porušenje elektrolitskega ravnotežja, razvoj acidotičnega stanja in možni učinki na centralni živčni sistem.

Na voljo so omejeni podatki o namernem ali naključnem prekomernem uživanju dorzolamidijevega klorida. Pri peroralni uporabi so poročali o somnolenci. Pri topikalni uporabi so poročali o siljenju na bruhanje, omotici, glavobolu, utrujenosti, nenavadnih sanjah in disfagiji.

#### Zdravljenje

Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Potrebno je spremljati koncentracije serumskih elektrolitov (posebno kalija) in krvni pH. Raziskave so pokazale, da se timolol slabo dializira.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta – timolol, kombinacije.

Oznaka ATC: S01ED51

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo DUOKOPT sestavljata dve učinkovini: dorzolamidijev klorid in timololijev maleat. Obe učinkovini znižujeta povišani intraokularni tlak (IOT) tako, da zmanjšujeta izločanje prekatne vodke v očesu, vendar vsaka s svojim mehanizmom delovanja.

Dorzolamidijev klorid je močan zaviralec humane karboanhidraze II. Zaviranje karboanhidraze v ciliarnih grebenih v očesu zmanjša izločanje prekatne vodke v očesu, verjetno zaradi upočasnjevanja nastajanja hidrogenkarbonatnih ionov in posledičnem zmanjšanju transporta natrija in tekočine. Timololijev maleat je neselektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Točen mehanizem delovanja timololijevega maleata za zmanjševanje intraokularnega tlaka trenutno še ni jasno dognan, vendar pa raziskave s fluoresceinom in tonografske raziskave kažejo, da je prevladujoče delovanje lahko povezano z zmanjšanim nastajanjem vodke. V nekaterih raziskavah so opazili tudi rahlo povečano zmožnost odtekanja. Kombiniran učinek obeh učinkovin povzroči dodatno zmanjšanje intraokularnega tlaka v primerjavi z uporabo ene same učinkovine.

Po lokalni aplikaciji zdravilo DUOKOPT zniža povišan intraokularni tlak ne glede na to, ali gre za povezavo z glavkomom ali ne. Povišan intraokularni tlak je glavni dejavnik tveganja v patogenezi poškodbe vidnega živca in glavkomske izgube vidnega polja. To zdravilo znižuje intraokularni tlak brez običajnih neželenih škodljivih učinkov, ki so značilni za miotike, npr. nočna slepota, akomodacijski spazem in zoženje zenice.

Zdravilo DUOKOPT so kapljice za oko, brez konzervansa, shranjene v večodmerni plastenki s črpalko.

### Farmakodinamični učinki

#### *Klinični učinki*

Da bi primerjali učinek kombiniranega zdravila z dorzolamidom/timololom, s konzervansom, na zniževanje IOT pri dvakrat dnevnom odmerjanju (zjutraj in zvečer pred spanjem) in samostojnega ali sočasnega zdravljenja z 0,5 % timololom in 2 % dorzolamidom pri bolnikih z glavkomom ali očesno hipertenzijo, za katere je primerno sočasno zdravljenje, so izvedli klinične raziskave, ki so trajale do 15 mesecev. Vključevale so nezdravljene bolnike in bolnike z nezadostnim znižanjem tlaka z monoterapijo s timololom. Večina bolnikov se je pred vključitvijo v raziskavo zdravila z lokalnim antagonistom adrenergičnih receptorjev beta (kot monoterapijo). V analizi kombiniranih raziskav je bil učinek znižanja IOT pri kombiniranem zdravilu z dorzolamidom/timololom, s konzervansom, pri dvakrat dnevnom odmerjanju večji kot pri monoterapiji z 2 % dorzolamidom trikrat dnevno ali z 0,5 % timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT kombiniranega zdravila z dorzolamidom/timololom, s konzervansom, dvakrat dnevno je bil ekvivalenten učinku sočasnega zdravljenja z dorzolamidom dvakrat dnevno in timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT kombiniranega zdravila z dorzolamidom/timololom, s konzervansom, dvakrat dnevno se je pokazal pri merjenjih ob različnih časih skozi cel dan in se je pri dolgotrajni uporabi vzdrževal.

V vzporedni, dvojno slepi, z zdravilno učinkovino nadzorovani študiji, na 261 bolnikih s povišanim intraokularnim tlakom  $\geq 22$  mmHg v enem ali obeh očesih, je kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, brez konzervansa, imelo enak učinek znižanja IOT kot kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, s konzervansom.

#### Pediatrična populacija

Izvedli so 3-mesečno kontrolirano študijo, katere primarni cilj je bil določitev varnosti 2 % očesne raztopine dorzolamidijevega klorida pri otrocih, mlajših od 6 let. V tej študiji je 30 bolnikov, starih 2 leti ali več in manj kot 6 let, pri katerih IOT ni bil ustrezno nadzorovan z monoterapijo z dorzolamidom ali s timololom, prejemale kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, s konzervansom, v odprti fazi študije. Učinkovitosti pri teh bolnikih niso preučevali. V tej majhni skupini, ki je kombinirano zdravilo z dorzolamidom/timololom, s konzervansom, prejemale dvakrat na dan, so bolniki zdravilo večinoma dobro prenašali, pri čemer je 19 bolnikov končalo zdravljenje, 11 pa jih je zdravljenje prekinilo prej zaradi operacije, zamenjave zdravljenja ali drugih razlogov.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Dorzolamidijev klorid

V nasprotju s peroralnimi zaviralci karboanhidraze (CA) lokalna uporaba dorzolamidijevega klorida omogoča, da učinkovina doseže učinek neposredno v očesu pri bistveno nižjem odmerku in zato z manjšo sistemsko izpostavitvijo. V kliničnih raziskavah je to povzročilo zmanjšanje IOT brez motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja ali sprememb v elektrolitih, kar je značilno za peroralne zaviralce karboanhidraze.

Po lokalni uporabi doseže dorzolamid sistemsko cirkulacijo. Za oceno zmožnosti sistemske inhibicije karboanhidraze po lokalni uporabi so merili koncentracije učinkovine in metabolita v eritrocitih in v plazmi ter inhibicijo karboanhidraze v eritrocitih. Dorzolamid se pri kronični uporabi akumulira v eritrocitih, kar je posledica selektivne vezave na CA-II. V plazmi se medtem vzdržujejo ekstremno nizke koncentracije proste učinkovine. Prvotna učinkovina tvori edini N-desetil metabolit, ki CA-II inhibira manj močno kot prvotna učinkovina, vendar pa inhibira tudi manj aktivni izoencim (CA-I). Metabolit se prav tako akumulira v eritrocitih, kjer se primarno veže na CA-I. Dorzolamid se zmerno veže na plazemske proteine (približno 33 %). Primarno se izloča nespremenjen v urin; metabolit se prav tako izloča v urin. Po prenehanju odmerjanja se dorzolamid očisti iz eritrocitov nelinearno, kar na začetku povzroči nagel padec koncentracije učinkovine, nato pa sledi faza počasnejšega izločanja z razpolovnim časom približno 4 mesece.

Da so posnemali maksimalno sistemsko izpostavitvev po dolgotrajni lokalni uporabi v očesu, so dorzolamid aplicirali peroralno. Pri tem je bilo stanje dinamičnega ravnotežja (steady state) doseženo v 13 tednih. V stanju dinamičnega ravnotežja v plazmi ni bilo praktično nič proste učinkovine ali metabolita. Inhibicija CA v eritrocitih je bila manjša od tiste, za katero pričakujemo, da je potrebna za farmakološki učinek na ledvično funkcijo ali dihanje. Podobne farmakokinetične rezultate so opazili po kronični lokalni uporabi dorzolamidijevega klorida. Nekateri starejši bolniki z ledvično okvaro (ocenjen očistek kreatinina 30 - 60 ml/min) so imeli večjo koncentracijo metabolita v eritrocitih, vendar nobenih pomembnih razlik v inhibiciji karboanhidraze in nobenih klinično pomembnih sistemskih neželenih škodljivih učinkov, neposredno povezanih s tem odkritjem.

### Timololijev maleat

V raziskavi koncentracije učinkovine v plazmi pri šestih osebah so sistemsko izpostavitvev timolola ocenili po dvakrat dnevni lokalni uporabi 0,5 % očesne raztopine timololijevega maleata. Povprečna maksimalna plazemska koncentracija po jutranjem odmerku je bila 0,46 ng/ml, po popoldanskem odmerku pa 0,35 ng/ml.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Očesni in sistemski varnostni profil posamezne učinkovine je dobro preučen.

### Dorzolamid

Pri kuncih, ki so prejeli maternotoksični odmerek dorzolamida, povezan z metabolno acidozo, so opazili nepravilnosti vertebralnih teles.

### Timolol

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka.

Poleg tega na živalih, ki so jih lokalno zdravili z očesno raztopino dorzolamidijevega klorida in timololijevega maleata ali sočasno z raztopinama dorzolamidijevega klorida in timololijevega maleata,

niso opazili nobenih neželenih škodljivih učinkov na očeh. Z *in vitro* in *in vivo* raziskavami z vsako od teh učinkovin mutagenosti niso odkrili. Zato pri terapevtskih odmerkih zdravila DUOKOPT ni pričakovati nobenega pomembnega tveganja za varnost človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

hidroksietilceluloza  
manitol (E421)  
natrijev citrat (E331)  
natrijev hidroksid (E524) za uravnavo pH vrednosti  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti  
Po prvem odprtju plastenke: 2 meseca

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

5 ml (vsaj 125 kapljic brez konzervansa) ali 10 ml (vsaj 250 kapljic brez konzervansa) v večodmerni plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE) opremljena s črpalko s pomožnim dostavnim sistemom in varnostno zaporko.

Pakiranja:

- škatla z eno 5 ml plastenko,
- škatla z eno 10 ml plastenko,
- škatla s tremi 5 ml plastenkami,
- tri škatle z eno 5 ml plastenko, ovite s folijo,
- ena škatla z dvema 10 ml plastenkama,
- dve škatli z eno 10 ml plastenko, oviti s folijo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**LABORATOIRES THEA**  
12, RUE LOUIS BLÉRIOT  
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2  
Francija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/15/01987/001-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10.04.2015

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 3. 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. 12. 2022