

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dorzolamid/timolol Teva brez konzervansa 20 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 20 mg dorzolamida v obliki dorzolamidijevega hidroklorida in 5 mg timolola v obliki timololijevega maleata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapljice za oko, raztopina

Vsebnik z enim odmerkom

Brezbarvna, bistra, viskozna raztopina, ki ne vsebuje vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

To zdravilo je indicirano za zdravljenje zvišanega intraokularnega tlaka (IOT) pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali psevdooksfoliacijskim glavkomom, kadar zdravljenje samo s topičnim antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ne zadostuje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek je ena kapljica kombinacije dorzolamida in timolola v konjunktivalno vrečico prizadetega očesa dvakrat dnevno.

Če se uporablja še drugo topično očesno zdravilo, je treba kombinacijo dorzolamida in timolola ter drugo učinkovino uporabiti z vsaj 10-minutnim razmikom.

To zdravilo je sterilna raztopina, ki ne vsebuje konzervansa. Raztopino iz vsakega vsebnika z enim odmerkom je treba takoj po odprtju vkapati v prizadeto oko oziroma obe očesi. Takoj po uporabi je treba zavreči morebitno preostalo raztopino, ker po odprtju vsebnika z enim odmerkom raztopina ne bo ostala sterilna.

Glejte poglavje 6.6.

Pri uporabi zdravila, ki povzroči zaprtje nazolakrimalnega kanala ali ob zaprtju veke za 2 minuti, se zmanjša sistemska absorbcija. To lahko zmanjšanje sistemske neželene učinke in poviša lokalno delovanje.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih niso ugotovili.

Varnosti pri pediatričnih bolnikih, mlajših od dveh let, niso ugotovili. (Informacije o varnosti pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 2 in < 6 let, so v poglavju 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih:

- ki so preobčutljivi za eno ali obe zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov;
- z reaktivno boleznijo dihalnih poti, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v anamnezi, ali hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo;
- s sinusno bradikardijo, sindromom bolnega sinusa, atrioventrikularnim blokom druge ali tretje stopnje, atrioventrikularnim blokom, vendar ne nadzorovan s spodbujevalnikom, očitnim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom;
- s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali hiperkloremično acidozo.

Kontraindikacije temeljijo na posameznih učinkovinah in ne na kombinaciji zdravil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Kot druge učinkovine za zdravljenje očesnih bolezni za lokalno uporabo, se tudi to zdravilo lahko sistemsko absorbira. Zdravilna učinkovina timolol je beta zaviralec, zato se pri lokalni aplikaciji timolola lahko pojavijo srčno-žilni in pljučni neželeni učinki, enaki neželeni učinki kot se lahko pojavijo po sistemski uporabi beta zaviralcev. Pojav neželenih učinkov pri uporabi topičnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, je nižja kot pri sistemski uporabi. Da bi zmanjšali sistemsko absorpcijo, glejte poglavje 4.2.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi (npr. koronarna bolezen srca, Prinzmetalova angina in srčno popuščanje) in hipertenzijo, je potrebna kritična ocena zdravljenja z adrenergičnimi receptorji beta in presoja zdravljenja z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Bolnike z boleznimi srca in ožilja, je potrebna redno spremljati in pri tem opazovati znake poslabšanja bolezni ter neželenih učinkov.

Previdnost pri predpisovanju adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih s prvim prekatnim blokom, zaradi negativnih posledic časa prevajanja le teh.

Žilne bolezni

Potrebna je previdnost obravnave bolnika s hudo periferno motnjo krvnega obtoka ali boleznijo (npr. hude oblike bolezni Raynaud-ovega sindroma).

Bolezni dihal

Po uporabi nekaterih oftalmičnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta so poročali o respiratornih reakcijah, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma, pri bolnikih z astmo.

Zdravilo Dorzolamid/timolol Teva je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z blago/zmerno kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) le, če koristi zdravljenja odtehatjo možna tveganja.

Okvara jeter

Kombinacije dorzolamida in timolola pri bolnikih z okvaro jeter niso preskušali, zato se mora pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Imunologija in preobčutljivost

Zdravilni učinkovini se lahko sistemsko absorbirata. Dorzolamid je sulfonamid, zato se pri lokalni uporabi dorzolamida lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot po 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 treba uporabo zdravila prekiniti.

Pri uporabi kombinacije dorzolamida in timolola so opazili lokalne očesne neželene učinke, podobne

tistim pri uporabi kapljic za oko z dorzolamidijevim hidrokloridom. Če se take reakcije pojavijo, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kombinacijo dorzolamida in timolola.

Anafilaktična reakcija

Bolniki z atopijo ali hudo anafilaktično reakcijo na številne alergene v anamnezi so med jemanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko bolj odzivni na ponovljene izpostavitve tem alergenom in so lahko neodzivni na običajne odmerke adrenalina (epinefrin), ki se uporabljajo za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Sočasno zdravljenje

Sočasno zdravljenje z naslednjimi zdravili se ne priporoča:

– dorzolamid in peroralni zaviralci karboanhidraze.

Sočasna uporaba dveh topičnih zdravil antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Učinek na intraokularni tlak ali znani učinki sistemskih adrenergičnih receptorjev beta se lahko ob uporabi timolola okrepijo pri bolnikih, ki že prejemajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Odziv teh bolnikov je treba natančno spremljati.

Ukinitev zdravljenja

Kakor velja za sistemske antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, je treba tudi v primeru, ko je treba ukiniti timolol v pripravkih za oko, pri bolnikih s koronarno boleznijo srca zdravljenje ukinjati postopoma.

Dodatni učinki blokade receptorjev beta

Hipoglikemija/sladkorna bolezen

Potrebna je previdnost pri predpisovanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, pri bolnikih s spontano hipoglikemijo ali pri bolnikih labilno sladkorno boleznijo, saj lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zakrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zakrije znake hipertiroidizma. Nenadna ukinitve zdravljenja z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči poslabšanje simptomov.

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

Kirurška anestezija

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko ustavijo sistemske učinke beta receptorjev kot je na primer adrenalin (epinefrin). Anesteziologa je potrebno obvestiti, da bolnik prejema timolol.

Dodatni učinki inhibicije karboanhidraze

Zdravljenje s peroralnimi zaviralci karboanhidraze je povezano s pojavom ledvičnih kamnov kot posledico motenj kislinsko-bazičnega ravnovesja, še posebej pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične kamne. Čeprav pri kombinaciji dorzolamida in timolola niso opazili motenj kislinsko-bazičnega ravnovesja, so redko poročali o pojavu ledvičnih kamnov. Ker kombinacija dorzolamida in timolola vsebuje lokalni zaviralec karboanhidraze, ki se sistemsko absorbira, je lahko pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične kamne, tveganje za razvoj ledvičnih kamnov večje.

Drugo

Pri zdravljenju bolnikov z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem so poleg očesnih hipotenzivnih sredstev potrebni še drugi terapevtski posegi. Kombinacije dorzolamida in timolola niso preskusili pri bolnikih z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem.

Bolezni roženice

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 teh bolnikih je treba dorzolamid za topično uporabo uporabljati previdno.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo suhost oči. Bolnike z boleznimi roženice je potrebno obravnavati s previdnostjo.

Odstopanje žilnice

Poročali so o pojavu odstopanja žilnice hkrati z očesno hipotonijo po filtracijskih posegih z uporabo zdravil, ki zavirajo nastanek intraokularne tekočine (npr. timolol, acetazolamid).

Pri nekaterih bolnikih so med podaljšanim zdravljenjem poročali o zmanjšani dovzetnosti za očesni timololijev maleat. Vendar pa v kliničnih študijah, v katerih so 164 bolnikov spremljali vsaj tri leta, po začetni stabilizaciji niso opazili nobene pomembne razlike v povprečnem intraokularnem tlaku.

Uporaba kontaktnih leč

Kapljic za oko z dorzolamidom in timololom niso preskusili pri bolnikih, ki uporabljajo kontaktne leče.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih

Glejte poglavje 5.1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S kombinacijo dorzolamida in timolola niso opravili specifičnih študij o medsebojnem delovanju zdravil.

Za raztopino kapljic za oko s timololom niso izvedli specifičnih študij medsebojnega delovanja zdravil.

Obstaja pa možnost aditivnih učinkov, ki ima za posledico hipotenzije in/ali izrazite bradikardije, kadar se uporablja očesne antagoniste adrenergičnih receptorjev skupaj s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalov, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatomimetiki in gvanetidinom, narkotiki in zaviralci monoamin-oksidge (MAO).

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin), kinidinom in timololom so poročali o potencirani sistemski beta blokadi (npr. zmanjšanem srčnem utripu in depresiji).

Dorzolamid v tem zdravilu je zaviralec karboanhidraze in se tudi ob topični uporabi sistemsko absorbira. Očesna raztopina dorzolamidijevega hidroklorida v kliničnih študijah ni bila povezana z motnjami kislinsko-bazičnega ravnovesja. Vendar so pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze poročali o takih motnjah, ki so v nekaterih primerih povzročile medsebojno delovanje (npr. toksičnost, povezano z zdravljenjem z velikimi odmerki salicilatov). Zato je pri bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo dorzolamida in timolola, treba upoštevati možnost takšnega medsebojnega delovanja.

Čeprav ima kombinacija dorzolamida in timolola sama majhen učinek ali sploh nima učinka na velikost zenice, so občasno poročali o midriazi kot posledici sočasne uporabe očesnega timololijevega maleata in epinefrina.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo hipoglikemični učinek antidiabetikov.

Peroralni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko poslabšajo povratno hipertenzijo, ki se

lahko pojavi po prenehanju jemanja klonidina.

V kliničnih študijah so brez pojava neželenih interakcij uporabljali kombinacijo dorzolamida in timolola sočasno z naslednjimi sistemskimi zdravili: zaviralci ACE, zaviralci kalcijevih kanalov, diuretiki, nesteroidni antirevmatiki (vključno z aspirinom) in hormoni (npr. estrogen, insulin, tiroksin).

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

Kombinacija dorzolamida in timolola se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Dorzolamid

Ustrezni klinični podatki za uporabo med nosečnostjo niso na voljo. Pri kuncih je imel dorzolamid teratogene učinke pri odmerkih, ki so bili toksični za samice.

Timolol

Ni zadostnih podatkov o uporabi timolola pri nosečnicah. Timolol se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Da bi zmanjšali sistemsko absorpcijo, glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke študije, pri peroralnem jemanju zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta niso pokazale teratogenih učinkov, vendar so pokazale tveganje za zostanek v razvoju zarodka. Znaki insimptomi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (bradikardija, hipotenzija, težave pri dihanju, hipoglikemija) so bili opaženi pri novorojenčkih, ki so jih prejeli do poroda.

Če se dorzolamid in timolol uporabljata vse do poroda, je treba novorojenčka v prvih dneh življenja skrbno nadzorovati (glejte poglavje 5.3).

Uporaba v obdobju dojenja

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 pojavljajo v mleku. Vendar pa pri terepevtskih odmerkih timolola v obliki kapljic za oči, ni verjetno, da zadostna količina, ki bi povzročila klinične simptome adrenergičnih receptorjev beta pri dojenčkih, prehaja v materino mleko. Da bi zmanjšali sistemsko absorpcijo, glejte poglavje 4.2.

Če je potrebno zdravljenje z dorzolamidom in timololom, se dojenje odsvetuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost za vožnjo in uporabo strojev niso opravili. Možni neželeni učinki, kot je zamegljen vid, lahko pri nekaterih bolnikih vplivajo na sposobnost za vožnjo in/ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah niso opazili nobenih neželenih učinkov, specifičnih za kombinacijo dorzolamida in timolola; neželeni učinki so bili omejeni na tiste, o katerih so poročali predhodno pri dorzolamidijevem hidrokloridu in/ali timololijevem maleatu. Pogosti neželeni učinki so bili na splošno blagi in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja. Kot druga zdravila za zdravljenje očesnih bolezni za lokalno uporabo, se tudi to zdravilo lahko absorbira v sistemski krvni obtok. Zato se lahko pri lokalni aplikaciji pojavijo enaki neželeni učinki kot pri uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Pogostnost sistemskih neželenih učinkov po lokalni očesni aplikaciji je nižja kot pri sistemski uporabi. Spodaj navedeni neželeni učinki so podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri oftalmični skupini antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

V kliničnih študijah so 1035 bolnikov zdravili s kombinacijo dorzolamida in timolola. Približno 2,4 % vseh bolnikov je prekinilo zdravljenje s kombinacijo dorzolamida in timolola zaradi lokalnih očesnih neželenih učinkov. Približno 1,2 % vseh bolnikov je zdravljenje prekinilo zaradi lokalnih očesnih neželenih učinkov, ki kažejo na alergijo ali preobčutljivost (na primer vnetja veke in vnetja očesne veznice).

V času kliničnih preskušanj ali v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih ob uporabi kombinacije dorzolamida in timolola ali ob uporabi posamezne zdravilne učinkovine [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 $< 1/1000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Redki: sistemski eritematozni lupus

Bolezni imunskega sistema

Dorzolamid/timolol

Redki: znaki in simptomi sistemske alergijske reakcije, vključno z angioedemom, urtikarijo, srbenjem, izpuščaji, anafilakcijo, redko bronhospazem

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Neznana: sistemska alergijska reakcija vključno z angioedemom, urtikarijo, lokalnimi in splošnimi izpuščaji, srbenjem, anafilaktično reakcijo

Presnova in prehranske motnje

Neznana: hipoglikemija

Psihiatrične motnje

Občasni: depresija*

Redki: nespečnost*, nočne more*, izguba spomina

Bolezni živčevja in psihiatrične bolezni

Kapljice za oko z dorzolamidijevim hidrokloridom:

Pogosti: glavobol*

Redki: omotica*, parestezija*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Pogosti: glavobol*

Občasni: omotica*, sinkopa*

Redki: parestezija*, poslabšanje znakov in simptomov miastenije gravis, zmanjšan libido*, cerebrovaskularni infarkt*, cerebralna ishemija

Očesne bolezni

Dorzolamid/timolol:

Zelo pogosti: pekoč občutek in zbadanje

Pogosti: vnetje očesne veznice, zamegljen vid, erozija roženice, srbenje očesa, solzenje

Kapljice za oko z dorzolamidijevim hidrokloridom:

Pogosti: vnetje očesne veke*, draženje očesne veke*

Občasni: iridociklitis*

Redki: razdraženost, vključno z rdečino*, bolečina*, krmežljivost*, prehodna miopija (ki po prenehanju zdravljenja izgine), edem roženice*, očesna hipotonija*, odstop

žilnice (po filtracijskih posegih)*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

- Pogosti: znaki in simptomi razdraženosti očesa (kot naprimer pekoče oči, občutek zbadanja v očeh, srbeče, solzne in rdeče oči)*, blefaritis*, keratitis*, zmanjšano občutljivostjo roženice in suhimi očmi*
- Občasni: motnje vida, vključno s spremembami refrakcije (v nekaterih primerih zaradi prekinitve zdravljenja z miotikom)*
- Redki: povešanje očesne veke, diplopija, odstop žilnice (po filtracijskih posegih, glejte poglavje 4.4)*
- Neznana: zamegljen vid, erozija roženice

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

- Redki: tinitus*

Bolezni srca in ožilja

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

- Občasni: bradikardija*
- Redki: hipotenzija*, bolečina v prsih*, palpitanje*, edem*, aritmija*, kongestivno srčno popuščanje*, atrioventrikularni blok*, zastoj srca*, klavdikacija, Raynaudov fenomen*, mrzle dlani in stopala*
- Neznana: popuščanje srca

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Dorzolamid/timolol:

- Pogosti: sinuzitis
- Redki: zasoplost, odpoved dihal, rinitis

Kapljice za oko z dorzolamidijevim hidrokloridom:

- Redki: epistaksa*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

- Občasni: dispneja*
- Redki: bronhospazem (predvsem pri bolnikih z že obstoječo bronhospastično boleznijo)*, kašelj*

Bolezni prebavil

Dorzolamid/timolol:

- Zelo pogosti: popačeno okušanje

Kapljice za oko z dorzolamidijevim hidrokloridom:

- Pogosti: navzeja*
- Redki: razdraženost grla, suha usta*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

- Občasni: navzeja*, dispepsija*
- Redki: diareja, suha usta*
- Neznana: disgesija, bolečina v trebuhu, bruhanje

Bolezni kože in podkožja

Dorzolamid/timolol:

Redki: kontaktni dermatitis, Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Kapljice za oko z dorzolamidijevim hidrokloridom:

Redki: izpuščaj*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Redki: alopecija*, psoriaziformen izpuščaj ali poslabšanje psoriaze*

Neznana: kožni izpuščaji

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Neznana: mialgija

olezni ledvic

Dorzolamid/timolol:

Občasni: urolitiza

Motnje reprodukcije in dojk

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Redki: Peyroniejeva bolezen*

Neznana: motnje v spolnosti, zmanjšan libido

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Kapljice za oko z dorzolamidijevim hidrokloridom:

Pogosti: astenija/utrujenost*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Občasni: astenija/utrujenost*

*O naštetih neželenih učinkih so poročali tudi pri uporabi kombinacije dorzolamida in timolola v obdobju trženja zdravila.

Laboratorijski izvidi

V kliničnih študijah kombinacija dorzolamida in timolola ni bila povezana s klinično pomembnimi motnjami v ravnovesju elektrolitov.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh zaradi slučajnega ali namernega zaužitja dorzolamida ali timolola ni na voljo nobenih podatkov.

Poročali so o nenamernem prevelikem odmerjanju z očesno raztopino timololijevega maleata, pri katerem so se pojavili sistemski učinki, podobni neželenim učinkom sistemskih betaadrenergičnih antagonistov, kot so: omotica, glavobol, zasoplost, bradikardija, bronhospazem in zastoj srca. Najpogostejši znaki in simptomi, ki jih lahko pričakujemo pri prevelikih odmerkih dorzolamida, so porušenje elektrolitskega ravnovesja, razvoj acidoznega stanja in možni učinki na osrednji živčni sistem.

O namernem ali naključnem prekomernem uživanju dorzolamidijevega klorida pri ljudeh je na voljo malo podatkov. Pri peroralni uporabi so poročali o zaspanosti. Pri topični uporabi so poročali o navzeji, omotici, glavobolu, utrujenosti, nenavadnih sanjah in disfagiji.

Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Potrebno je spremljati koncentracije elektrolitov v serumu (posebno kalija) in vrednost pH krvi. Študije so pokazale, da se timolol slabo dializira.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: S01E D51

(Zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice – Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta)

Način delovanja

Zdravilo sestavljata dve učinkovini: dorzolamidijev hidroklorid in timololijev maleat. Obe znižujeta povišan intraokularni tlak (IOT) tako, da zmanjšujeta izločanje intraokularne tekočine, vendar vsaka s svojim načinom delovanja.

Dorzolamidijev hidroklorid je močan zaviralec humane karboanhidraze II. Zaviranje karboanhidraze v ciliarnih grebenih v očesu zmanjša izločanje intraokularne tekočine, verjetno zaradi upočasnevanja nastajanja bikarbonatnih ionov, ki je vzrok zmanjšanemu transportu natrija in tekočine. Timololijev maleat je neselektiven antagonist betaadrenergičnih receptorjev. Natančen način delovanja timololijevega maleata za zmanjševanje intraokularnega tlaka trenutno še ni razjasnjen, vendar pa študije s fluoresceinom in tonografske študije kažejo, da je prevladujoče delovanje lahko povezano z zmanjšanim nastajanjem intraokularne tekočine. V nekaterih študijah so opazili tudi rahlo povečano zmožnost odtekanja. Kombiniran učinek obeh učinkovin povzroči dodatno zmanjšanje intraokularnega tlaka v primerjavi z uporabo ene od učinkovin.

Po topični aplikaciji kombinacija dorzolamida in timolola 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. Dorzolamid in timolol znižata intraokularni tlak brez običajnih neželenih učinkov, ki so značilni za miotike, npr. nočne slepote, akomodacijskega spazma in zoženja zenice.

Farmakodinamični učinki

Klinični učinki

Da bi primerjali učinek dorzolamida in timolola na zniževanje IOT pri odmerjanju dvakrat dnevno (zjutraj in zvečer pred spanjem) in samostojnega ali sočasnega zdravljenja z 0,5-odstotnim timololom in 2-odstotnim dorzolamidom pri bolnikih z glavkomom ali očesno hipertenzijo, za katere je primerno sočasno zdravljenje, so izvedli klinične študije, ki so trajale do 15 mesecev. Vključevale so nezdravljene bolnike in bolnike, pri katerih se tlak pri samostojnem zdravljenju s timololom ni dovolj znižal. Večina bolnikov se je pred vključitvijo v študijo zdravila s topičnim antagonistom adrenergičnih receptorjev beta (samostojno zdravljenje). V analizi kombiniranih študij je bil učinek znižanja IOT pri kombinaciji dorzolamida in timolola pri odmerjanju dvakrat dnevno večji kot pri samostojnem zdravljenju z 2-odstotnim dorzolamidom trikrat dnevno ali z 0,5-odstotnim timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT s kombinacijo dorzolamida in timolola dvakrat dnevno je bil ekvivalenten učinku sočasnega zdravljenja z dorzolamidom dvakrat dnevno in timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT kombinacije dorzolamida in timolola dvakrat dnevno se je pokazal pri merjenjih ob različnih urah skozi cel dan in se je pri dolgotrajni uporabi ohranil.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih

Izvedli so 3-mesečno nadzorovano študijo, katere primarni cilj je bil določitev varnosti 2-odstotne očesne raztopine dorzolamidijevega hidroklorida pri otrocih, mlajših od 6 let. V tej študiji je 30 bolnikov, starih vsaj 2 leti in manj kot 6 let, pri katerih IOT ni bil ustrezno nadzorovan s samostojnim zdravljenjem z dorzolamidom ali s timololom, prejelo kombinacijo dorzolamida in timolola v

odprti fazi študije. Učinkovitosti pri teh bolnikih niso ugotovili. V tej majhni skupini, ki je kombinacijo dorzolamida in timolola prejela dvakrat dnevno, so bolniki zdravilo večinoma dobro prenašali. 19 bolnikov je dokončalo zdravljenje, 11 pa jih je zdravljenje prekinilo prej zaradi operacije, zamenjave zdravljenja ali drugih razlogov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dorzolamidjev hidroklorid

V nasprotju s peroralnimi zaviralci karboanhidraze topična uporaba dorzolamidijevega hidroklorida omogoča, da učinkovina doseže učinek neposredno v očesu pri bistveno manjšem odmerku in zato z manjšo sistemsko izpostavljenostjo. V kliničnih preskušanjih je to povzročilo zmanjšanje IOT brez motenj kislinsko-bazičnega ravnovesja ali sprememb v ravnovesju elektrolitov, kar je značilno za peroralne zaviralce karboanhidraze.

Po topični uporabi doseže dorzolamid sistemski krvni obtok. Za oceno zmožnosti sistemske inhibicije karboanhidraze po topični uporabi so merili koncentracije osnovne učinkovine in metabolita v rdečih krvnih celicah in plazmi ter inhibicijo karboanhidraze v rdečih krvnih celicah. Dorzolamid se pri kronični uporabi kopiči v rdečih krvnih celicah, kar je posledica selektivne vezave na CA-II. V plazmi se medtem ohranjajo izjemno nizke koncentracije proste učinkovine. Osnovna učinkovina tvori edini N-desetil metabolit, ki CA-II inhibira manj močno kot osnovna učinkovina, vendar pa inhibira tudi manj aktivni izoencim (CA-I). Metabolit se prav tako kopiči v rdečih krvnih celicah, kjer se primarno veže na CA-I. Dorzolamid se zmerno veže na beljakovine v plazmi (približno 33 %). Primarno se izloča nespremenjen z urinom; metabolit se prav tako izloča z urinom. Po prenehanju odmerjanja se dorzolamid očisti iz rdečih krvnih celic nelinearno, kar na začetku povzroči nagel padec koncentracije učinkovine, nato pa sledi faza počasnejšega izločanja z razpolovnim časom približno 4 mesece.

Da so posnemali največjo sistemsko izpostavljenost po dolgotrajni topični uporabi v očesu, so dorzolamid uporabili peroralno. Pri tem je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 13 tednih. V stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi ni bilo praktično nič proste učinkovine ali metabolita. Inhibicija CA v rdečih krvnih celicah je bila manjša od tiste, ki je po pričakovanjih potrebna za farmakološki učinek na delovanje ledvic ali dihanje. Podobne farmakokinetične rezultate so opazili po kronični topični uporabi dorzolamidijevega hidroklorida. Vendar so nekateri starejši bolniki z okvaro ledvic (ocenjen očistek kreatinina 30–60 ml/min) imeli večjo koncentracijo metabolita v rdečih krvnih celicah. Kljub temu ni bilo nobenih pomembnih razlik v inhibiciji karboanhidraze in nobenih klinično pomembnih sistemskih neželenih učinkov, ki bi jih lahko neposredno povezali s tem odkritjem.

Timololijev maleat

V študiji koncentracije učinkovine v plazmi pri šestih osebah so sistemsko izpostavljenost timololu ocenili po topični uporabi 0,5-odstotne očesne raztopine timololijevega maleata dvakrat dnevno. Povprečna največja 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 profili posameznih učinkovin so dobro preučeni.

Dorzolamid

Pri kuncih, ki so prejeli odmerek dorzolamida, toksičen za mater in povezan z metabolno acidozo, so opazili nepravilnosti vertebralnih teles.

Timolol

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka.

Poleg tega na živalih, ki so jih topično zdravili z očesno raztopino dorzolamidijevega hidroklorida in timololijevega maleata ali sočasno z raztopinama dorzolamidijevega hidroklorida in timololijevega maleata, niso opazili nobenih neželenih učinkov na očeh. S študijami *in vitro* in *in vivo* z vsako od teh

učinkovin niso odkrili mutagenosti. Zato pri terapevtskih odmerkih dorzolamida in timolola ni pričakovati nobenega pomembnega tveganja za varnost človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hidroksietilceluloza
manitol
natrijev citrat dihidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje vrednosti pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po prvem odprtju vrečke: 15 dni. Po tem času zavržite morebitne vsebnike, ki jih niste uporabili. Odprt vsebnik z enim odmerkom zavržite takoj po prvi uporabi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml vsebniki iz polietilena nizke gostote, ki vsebujejo po 0,2 ml raztopine. 5 vsebnikov z enim odmerkom je pakiranih v vrečko iz folije.

Velikosti pakiranj: 5, 20, 30, 60 in 120 vsebnikov z enim odmerkom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Bolnikom je treba naročiti, naj se z vrhom vsebnika ne dotikajo očesa ali njegove okolice.

Bolnike je treba poučiti tudi o tem, da se lahko očesna raztopina, če se z njo ravna nepravilno, okuži z običajnimi bakterijami, ki povzročajo očesne okužbe. Zaradi uporabe okužene raztopine lahko pride do resnih poškodb očesa in posledično do izgube vida.

Navodila za uporabo

1. Odprite vrečko, ki vsebuje 5 ločenih vsebnikov z enim odmerkom.
2. Najprej si umijte roke, nato pa odlomite enega od vsebnikov s traku in zasukajte zgornji del, da ga odprete.
3. Nagnite glavo nazaj in rahlo potegnite spodnjo veko navzdol, da nastane žep med veko in očesom.
4. V oko (oziroma obe očesi) sprostite eno kapljico zdravila, kakor vam je naročil zdravnik. Vsak vsebnik z enim odmerkom vsebuje dovolj raztopine za obe očesi.
5. Po uporabi zavržite vsebnik z enim odmerkom, tudi če je v njem še nekaj raztopine.
6. Shranite preostale vsebnike v vrečko; uporabiti jih morate v 15 dneh po odprtju vrečke.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1879/11 (škatla s 30 enoodmernimi vsebniki z 0,2 ml raztopine)
5363-I-1880/11 (škatla s 60 enoodmernimi vsebniki z 0,2 ml raztopine)

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

05.10.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.02.2012