

## **1. IME ZDRAVILA**

DORZOLAMID/TIMOLOL Apta 20 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

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

En ml kapljic za oko vsebuje 20 mg dorzolamida (v obliki 22,26 mg dorzolamidijevega klorida) in 5 mg timolola (v obliki 6,83 mg timololijevega maleata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 0,075 mg benzalkonijevega klorida (0,075 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

kapljice za oko, raztopina

Bistra, rahlo viskozna, brezbarvna vodna raztopina s pH vrednostjo 5,4 - 5,8 in osmolarnostjo 242 - 323 mOsmol.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Dorzolamid/timolol Apta je indicirano za zdravljenje zvišanega intraokularnega tlaka (IOT) pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali psevdooksfoliacijskim glavkomom, kadar zdravljenje z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta za lokalno uporabo ne zadostuje.

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

*Odmerjanje*

Odmerek je ena kapljica zdravila Dorzolamid/timolol Apta v konjunktivalno vrečico prizadetega očesa (prizadetih oči) dvakrat na dan.

Pri uporabi še kakšnega drugega lokalnega zdravila za okularno uporabo je potrebno zdravili vkapati z vsaj deset minutnim razmikom.

Bolnikom je treba naročiti, naj si pred uporabo zdravila umijejo roke ter da se z vrhom kapalnega vsebnika ne dotikajo očesa ali njegove okolice.

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

Bolnike je treba podučiti o pravilnem ravnanju s kapalnim vsebnikom.

*Način uporabe*

okularna uporaba

1. Pred prvo uporabo zdravila se mora bolnik prepričati, da je zaščitni obroč na zaporki kapalnega vsebnika nepretrgan. Pri še neodprtem kapalnem vsebniku je med kapalnim vsebnikom in zaporko reža. Pri prvi uporabi kapalnega vsebnika je potrebno odstraniti plastični zaščitni obroč.
2. Kapalni vsebnik bolnik odpre, tako da se s kapalnega vsebnika odstrani zaščitni obroč in zaporko.
3. Glavo bolnik nagne nazaj in rahlo potegne spodnjo veko navzdol, da nastane žepek med veko in očesom, kamor bo vkapal kapljico.
4. Kapalni vsebnik obrne in ga rahlo stisne, da se v oko sprosti ena kapljica, kot mu je naročeno.

S KONICO KAPALNEGA VSEBNIKA SE NE SME DOTAKNITI OČESA, OČESNE VEKE, KOŽE OKOLI OČESA ALI PRSTOV.

5. Bolnik ponovi koraka 3 in 4 še pri drugem očesu, če mu je tako naročeno s strani zdravnika.

Takoj po uporabi mora kapalni vsebnik dobro zapreti z zaporko.

**Z nazolakrimalno okluzijo ali zaprtjem vek za 2 minuti se zmanjša sistemska absorpcija. To lahko zmanjša sistemske neželene učinke in poveča lokalno delovanje.**

#### Pediatrična populacija

Učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih niso preučevali.

Varnosti pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 2 leti, niso preučevali. Za informacije glede varnosti pri pediatričnih bolnikih, starih  $\geq 2$  in  $< 6$  let, glejte poglavje 5.1.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Dorzolamid/timolol Apta je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na eno ali obe učinkovini ali katerokoli 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 (0,5 ml/s)) ali hiperkloremično acidozo,
- Vse kontraindikacije temeljijo na kontraindikacijah posameznih učinkovin in niso posledica kombinacije učinkovin.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Tako kot druga lokalno uporabljena zdravila za zdravljenje očesnih bolezni, se tudi timolol absorbira sistemsko. Zaradi učinkovine timolola, ki je antagonist adrenergičnih receptorjev beta, se lahko pojavijo enake vrste srčnožilnih, 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.

*Srčne bolezni:*

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

Zaradi negativnega vpliva na čas srčnega prevajanja je antagonist adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje dovoljeno uporabljati le previdno.

#### *Žilne bolezni:*

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

#### *Bolezni dihal:*

Pri bolnikih z astmo so po uporabi nekaterih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za okularno uporabo poročali o učinkih na dihalo, vključno s smrtnim izidom zaradi bronhospazma.

Zdravilo Dorzolamid/timolol Apta 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.

#### Imunologija in preobčutljivost

Kot druge učinkovine za zdravljenje očesnih bolezni za lokalno uporabo, se tudi to zdravilo 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 neželeni učinki na očeh, podobni tistim, opaženim pri kapljicah za oko z dorzolamidjevim 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

Učinek na intraokularni 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 spremljati. Uporaba dveh antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za lokalno uporabo 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 nestabilno sladkorno boleznijo je treba antagonist adrenergičnih receptorjev beta uporabljati previdno, ker lahko prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

##### *Hipertiroidizem*

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

##### *Bolezni roženice*

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta za okularno uporabo lahko povzročijo suhe oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

##### *Anestezija pri kirurških posegih*

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta za okularno uporabo lahko zavrejo sistemske učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta, npr. adrenalina. Anesteziolog mora biti seznanjen s tem, da bolnik prejema timolol.

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

#### Dodatni učinki inhibicije karboanhidraze

Zdravljenje s peroralnimi zaviralci karboanhidraze so povezali z urolitiazami kot posledico motenj kislinsko-bazičnega ravnovesja, še posebej pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične kamne. Čeprav pri tem zdravilu motenj kislinsko-bazičnega ravnovesja niso opazili, so o urolitiazah redko poročali. Ker zdravilo Dorzolamid/timolol Apta 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.

#### Ostalo

Zdravljenje bolnikov z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem zahteva poleg zdravil za znižanje očesnega tlaka 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 Dorzolamid/timolol Apta 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.

Kot pri uporabi drugih zdravil za zdravljenje glavkoma, so tudi pri nekaterih bolnikih pri podaljšanem zdravljenju s timololijevim maleatom za okularno uporabo, poročali o zmanjšani dovzetnosti. 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.

#### *Pediatrična populacija*

Glejte poglavje 5.1.

#### Uporaba kontaktnih leč

Benzalkonijev klorid se lahko absorbira v mehke kontaktne leče in lahko spremeni barvo kontaktnih leč. Pred uporabo zdravila si morate odstraniti kontaktne leče, po uporabi pa počakajte 15 minut, preden si jih spet vstavite.

Poročali so, da benzalkonijev klorid povzroča draženje oči, simptome suhega očesa, vpliva pa lahko tudi na solzni film in površino roženice. Previdno ga je treba uporabljati pri bolnikih s simptomi suhega očesa in tistih, ki imajo težave z roženico. Pri dolgotrajni uporabi je treba bolnike spremljati.

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

Z zdravilom Dorzolamid/timolol Apta niso izvedli specifičnih raziskav medsebojnega delovanja zdravil.

V kliničnih raziskavah so to zdravilo uporabljali hkrati s sledečimi sistemskimi zdravili, brez pojava neželenih interakcij: 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 raztopina antagonista adrenergičnih receptorjev beta za okularno uporabo uporablja sočasno s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, učinkovinami, ki sproščajo kateholamine, ali antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amjodaronom), 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 zdravilo Dorzolamid/timolol Apta le majhen učinek ali pa sploh nima učinka na velikost zenice, so občasno poročali o midriazi, kot posledici sočasne uporabe antagonista adrenergičnih receptorjev beta za okularno uporabo in adrenalina (epinefrina).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo hipoglikemični učinek antidiabetikov.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta za peroralno uporabo lahko poslabšajo hipertenzijo, ki se lahko pojavi po prenehanju jemanja klonidina.

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

#### Nosečnost

Zdravila Dorzolamid/timolol Apta se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

#### Dorzolamid

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

## Timolol

O uporabi timolola pri nosečnicah je malo 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 zdravilo Dorzolamid/timolol Apta uporablja do poroda, je treba novorojenčka v prvih dneh življenja skrbno nadzorovati.

### Dojenje

Ni znano, ali se dorzolamid izloča v materino mleko. Pri podganah v laktaciji, ki so dobivale dorzolamid, so opazili zmanjšano pridobivanje telesne mase mladičev. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Vendar pa je pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oko malo 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 Dorzolamid/timolol Apta, dojenja ne priporočamo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Možni neželeni učinki, kot je zamegljen vid, lahko vplivajo na sposobnost nekaterih bolnikov za vožnjo in/ali upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

V kliničnih študijah so 1035 bolnikov zdravili z dorzolamidijevim kloridom in timololijevim maleatom. 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).

Tako kot druga zdravila za lokalno očesno uporabo se tudi timolol 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 dorzolamidijevega klorida in timololijevega maleata ali ob uporabi posamezne učinkovine: [Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)]

| Organski sistem (MedDRA)  | Oblika   | Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Redki  | Neznana** |
|---------------------------|--|--------------|---------|---------|--|-----------|
| Bolezni imunskega sistema | kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom in timololijevim maleatom, |              |         |         | znaki in simptomi sistemskih alergijskih reakcij, vključno z |           |

|                                       |  |                           |  |                    |  |               |
|---------------------------------------|--|---------------------------|--|--------------------|--|---------------|
|                                       | raztopina  |                           |  |                    | angioedemom, urtikarijo, pruritusom, izpuščajem, anafilaksijo  |               |
|                                       | kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina                              |                           |  |                    | znaki in simptomi alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, urtikarijo, lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem, anafilaksijo | pruritus      |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b> | kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina                              |                           |  |                    |  | hipoglikemija |
| <b>Psihiatrične motnje</b>            | kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina                              |                           |  | depresija*         | nespečnost*, nočne more*, izguba spomina   |               |
| <b>Bolezni živčevja</b>               | kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina                           |                           | glavobol*  |                    | omotica*, parestezija*   |               |
|                                       | kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina                              |                           | glavobol*  | omotica*, sinkopa* | parestezija*, okrepitev znakov in simptomov miastenije gravis, cerebrovaskularni insult*, cerebralna ishemija                        |               |
| <b>Očesne bolezni</b>                 | kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom in timololijevim maleatom, raztopina | pekoč občutek in zbadanje | rdečina očesne veznice, zamegljen vid, erozija roženice, srbenje očesa, solzenje |                    |  |               |
|                                       | kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina                           |                           | vnetje očesne veke*, draženje očesne veke*                                       | iridociklitis*     | draženje, vključno z rdečino*, bolečina*, kraste na očesnih  |               |

|  |  |  |   |  |  |   |
|--|--|--|---|--|--|---|
|  |  |  |   |  | vekah*, prehodna miopija (ki po prenehanju zdravljenja izgine), edem roženice*, očesna hipotonija*, odstop žilnice (po filtracijskih posegih)* |   |
|  | <u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u> |  | znaki in simptomi draženja očesa, vključno s pekočim občutkom in zbadanjem, blefaritis*, keratitis*, zmanjšana občutljivost roženice in suhe oči* | motnje vida, vključno s sprememba mi refrakcije (v nekaterih primerih zaradi prekinitve zdravljenja z miotikom)* | povešanje očesne veke, diplopija, odstop žilnice po filtracijskih posegih* (glejte poglavje 4.4)   | srbenje, solzenje, rdečina, zamegljen vid, erozija roženice |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b> | <u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u> |  |   |  | tinitus*   |   |
| <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                               | atrioventr ikularni blok, srčno popuščanje                  |
|  | kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina     |  |   |  |  | palpitacije* tahikardija                                    |
| <b>Žilne bolezni</b>                                 | <u>kapljice za oko s timololijevim maleatom,</u>           |  |   |  | hipotenzija*, klavdikacije, Raynaudov fenomen*,  |   |



|  |  |             |           |                      |  |   |
|--|--|-------------|-----------|----------------------|--|---|
|  | <u>raztopina</u>   |             |           |                      | mrzle dlani in stopala*  |   |
|  | kapljice za oko z dorzolamidije vim kloridom, raztopina                          |             |           |                      |  | hipertenzija                              |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> | kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom in timololijevim maleatom, raztopina |             | sinusitis |                      | kratka sapa, odpoved dihanja, rinitis, redko bronhospazem  |   |
|  | <u>kapljice za oko z dorzolamidije vim kloridom, raztopina</u>                   |             |           |                      | epistaksa*   |   |
|  | <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>  | kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom in timololijevim maleatom, raztopina | disgevizija |           |                      |  |   |
|  | <u>kapljice za oko z dorzolamidije vim 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>                                | kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom in timololijevim maleatom, raztopina |             |           |                      | kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza                          |   |

|  |  |  |                                   |                                   |  |                    |
|--|--|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------|
|  | kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina                           |  |                                   |                                   | izpuščaj*  |                    |
|  | kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina                              |  |                                   |                                   | alopecija*, psoriaziformni izpuščaj ali poslabšanje luskavice* | izpuščaj na koži   |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> | kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina                              |  |                                   |                                   | sistemski eritematozni lupus                                   | mialgija           |
| <b>Bolezni sečil</b>   | kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom in timololijevim maleatom, raztopina |  |                                   | urolitiazia                       |  |                    |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                           | kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina                              |  |                                   |                                   | Peyronijeva bolezen*, zmanjšan libido                          | spolna disfunkcija |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       | kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina                           |  | splošna oslabeled/st/ utrujenost* |                                   |  |                    |
|  | kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina                              |  |                                   | splošna oslabeled/st/ utrujenost* |  |                    |

\*O naštetih neželenih učinkih so poročali tudi v obdobju trženja zdravila.

\*\*Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za okularno uporabo in se lahko pojavijo pri kapljicah za oko z dorzolamidijevim kloridom in timololijevim maleatom.

#### 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 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco Slovenčeva ulica 22 SI-1000 Ljubljana Tel: +386 (0) 8 2000 500 Faks: +386 (0) 8 2000 510 e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

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

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh zaradi slučajnega ali namernega zaužitja zdravila z dorzolamidijevim kloridom in timololijevim maleatom ni na voljo nobenih podatkov.

##### Simptomi

Poročali so o nenamernem prevelikem odmerjanju z okularno 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 ravnovesja, razvoj acidotičnega stanja in možni učinki na centralni živčni sistem.

Na voljo je malo podatkov o namernem ali naključnem prekomernem uživanju dorzolamidijevega klorida. Pri peroralni uporabi so poročali o somnolenci. Pri lokalni 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 pH vrednost krvi. Raziskave so pokazale, da se timolol slabo odstrani z dializo.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitve zenice, antagonist adrenergičnih receptorjev beta – timolol, kombinacije, oznaka ATC: S01ED51

##### Mehanizem delovanja

Zdravilo Dorzolamid/timolol Apta vsebuje 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, ki je vzrok zmanjšanemu transportu natrija in tekočine.

Timololijev maleat je neselektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Točen mehanizem delovanja timololijevega maleata za zmanjševanje intraokularnega tlaka trenutno še ni jasno raziskan, 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 vodke. Kombiniran učinek obeh učinkovin povzroči dodatno zmanjšanje intraokularnega tlaka v primerjavi z uporabo ene same učinkovine.

Po lokalni aplikaciji to zdravilo 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 učinkov, ki so značilni za miotike, npr. nočna slepota, akomodacijski spazem in zoženje zenice.

## Farmakodinamični učinki

### *Klinični učinki*

Da bi primerjali učinek kombinacije dorzolamida in timolola na zniževanje IOT pri odmerjanju dvakrat na dan (zjutraj in zvečer pred spanjem) in samostojnega ali sočasnega zdravljenja z 0,5 odstotno raztopino (0,5 %) timolola in 2 odstotno raztopino (2 %) dorzolamida 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 kombinaciji dorzolamida in timolola pri odmerjanju dvakrat na dan večji kot pri monoterapiji z 2 odstotno raztopino (2 %) dorzolamida trikrat na dan ali z 0,5 odstotno raztopino (0,5 %) timolola dvakrat na dan. Učinek zniževanja IOT na kombinacijo dorzolamida in timolola dvakrat na dan je bil ekvivalenten učinku sočasnega zdravljenja z dorzolamidom dvakrat dnevno in timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT pri kombinaciji dorzolamida in timolola dvakrat na dan se je pokazal pri merjenjih ob različnih časih skozi cel dan in se je pri dolgotrajni uporabi vzdrževal.

### Pediatrična populacija

Izvedli so 3-mesečno kontrolirano študijo, katere primarni cilj je bil določitev varnosti 2 % očne 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 kombinacijo dorzolamida in timolola v odprti fazi študije. Učinkovitosti pri teh bolnikih niso preučevali. V tej majhni skupini, ki je kombinacijo dorzolamida in timolola 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 kirurškega posega, zamenjave zdravljenja ali drugih razlogov.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Dorzolamidijev klorid

V nasprotju z zaviralci karboanhidraze (CA) za peroralno uporabo, 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 ravnovesja ali sprememb v elektrolitih, kar je značilno za zaviralce karboanhidraze za peroralno uporabo.

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 zelo 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 ravnovesja doseženo v 13 tednih. V stanju dinamičnega ravnovesja 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 ml/min - 60 ml/min (0,5 ml/s – 1 ml/s)) so imeli večjo koncentracijo metabolita v eritrocitih, vendar nobenih pomembnih razlik v inhibiciji karboanhidraze in nobenih klinično pomembnih sistemskih neželenih učinkov, neposredno povezanih s tem odkritjem.

### Timololijev maleat

V raziskavi koncentracije učinkovine v plazmi pri šestih osebah so sistemsko izpostavitve timolola ocenili po lokalni uporabi 0,5 odstotne raztopine (0,5 %) timololijevega maleata za okularno uporabo dvakrat na dan. 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**

Okularni in sistemski varnostni profil posamezne učinkovine je dobro preučen.

#### Dorzolamid

Pri kuncih, ki so prejeli odmerek dorzolamida toksičen za breje samice, 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 učinkov na očeh. *Z in vitro* in *in vivo* raziskavami z vsako od teh učinkovin mutagenosti niso odkrili. Zato pri terapevtskih odmerkih kombinacije dorzolamida in timolola ni pričakovati nobenega pomembnega tveganja za varnost človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol (E421)  
natrijev citrat (E331)  
hidroksietilceluloza  
natrijev hidroksid (E524) za uravnavanje pH vrednosti  
benzalkonijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Dorzolamid/timolol Apta se lahko uporablja največ 4 tedne po prvem odprtju kapalnega vsebnika.

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

Bel neprosojen 10 ml kapalni vsebnik iz polietilena srednje gostote (MDPE) s kapalno konico in zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo (zaščitni obroč). Ob prvem odprtju kapalnega vsebnika je potrebno zaščitni obroč ločiti od zaporce. Kapalni vsebnik vsebuje 5 ml raztopine.

Pakiranja: škatle z 1, 3 ali 6 kapalnimi vsebniki s po 5 ml raztopine.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likožarjeva ulica 6  
1000 Ljubljana  
Slovenija

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

H/19/02660/001-003

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

Datum prve odobritve: 5. 12. 2019

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24. 1. 2023