

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zortam 20 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 20 mg dorzolamida (v obliki dorzolamidijevega klorida) in 5 mg timolola (v obliki timololijevega maleata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml raztopine kapljic za oko vsebuje 0,15 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

bistra, rahlo viskozna, brezbarvna vodna raztopina s pH med 5,4 in 5,8 ter osmolarnostjo 242 – 323 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zortam je indicirano za zdravljenje zvišanega intraokularnega tlaka (IOT) pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali psevdoeksfoliacijskim glavkomom, kadar zdravljenje z lokalnim zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta ne zadostuje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je ena kapljica zdravila Zortam v konjunktivalno vrečico prizadetega očesa dvakrat dnevno.

Pri uporabi še kakšnega drugega lokalnega zdravila za oko je potrebno zdravili dati z vsaj desetminutnim razmikom.

Sistemska absorpcijo zdravila lahko zmanjšamo z uporabo nazolakrimalne okluzije ali z zaprtjem očesne veke za 2 minuti. S tem zmanjšamo pojavnost sistemskih neželenih učinkov in povečamo 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 ≥ 2 in < 6 let, glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

okularna uporaba

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

Za zagotavljanje odmerjanja pravilnega odmerka zdravila se velikosti odprtine konice ne sme povečati.

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

Bolnike je treba podučiti o pravilnem ravnanju z zdravilom Zortam.

Navodila za uporabo:

1. Pred prvo uporabo zdravila mora biti zaščitni trak na vratu plastenke nepretrgan. Reža med platenko in pokrovček je pri še neodprti platenki običajna.
2. Potrebno je odstraniti pokrovček plastenke.
3. Bolnik mora glavo nagniti nazaj in rahlo potegniti spodnjo veko navzdol, da nastane žepek med veko in očesom.
4. Platenko je potrebno obrniti in jo stisniti, dokler se v oko ne sprostí ena kapljica. **S KONICO PLASTENKE SE NE SME DOTAKNITI OČESA ALI OČESNE VEKE.**
5. Če je potrebno, se ponovita koraka 3 in 4 še pri drugem očesu.
6. Takoj po uporabi namestite pokrovček nazaj na platenko in jo zaprite.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Zortam je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- z reaktivno boleznijo zračnih poti, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v anamnezi, ali hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo,
- s sinusno bradikardijo, sindromom bolnega sinusa, sinoatrialnim blokom druge ali tretje stopnje, ki ga s srčnim spodbujevalcem ni mogoče nadzirati, z očitnim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom,
- s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali hiperkloremično acidozo.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Tako kot druge lokalno uporabljene učinkovine za zdravljenje očesnih bolezni, se tudi kombinacija dorzolamid/timolol lahko absorbira sistemsko. Timolol je zaviralec adrenergičnih receptorjev beta, zato se pri njegovi lokalni uporabi pojavijo enake vrste kardiovaskularnih, pljučnih in ostalih neželenih učinkov, kot so jih opazili pri sistemski uporabi zaviralcev receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po lokalni očesni uporabi je manjša kot pri sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino in srčnim popuščanjem) in hipotenzijo je treba zdravljenja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta kritično pretehtati in razmisliti o zdravljenju z drugimi učinkovinami. Bolnike s kardiovaskularnimi boleznimi je treba skrbno spremljati glede morebitnega pojava znakov poslabšanja bolezni ali neželenih učinkov. Zaradi negativnega vpliva na čas prevajanja je zaviralce adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih s srčnim blokom 1. stopnje treba uporabljati previdno.

Žilne bolezni

Pri zdravljenju bolnikov s hudimi perifernimi motnjami/boleznimi cirkulacije (t.j. hude oblike Raynaudove bolezni ali Raynaudovega sindroma) je potrebna previdnost.

Bolezni dihal

Po zdravljenju očesnih bolezni z nekaterimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta za lokalno uporabo so pri bolnikih z astmo poročali o respiratornih reakcijah zaradi bronhospazma, vključno s primeri s smrtnim izidom.

Za zdravljenje bolnikov z blago do zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) se odločamo samo, če potencialne koristi zdravljenja odtehtajo možno tveganje, ob uporabi zdravila Zortam pa je potrebna previdnost.

Okvara jeter

Kombinacije dorzolamida in timolola pri bolnikih z okvaro jeter niso preizkušali, zato je pri uporabi potrebna previdnost.

Imunologija in preobčutljivost

Kot druge učinkovine za zdravljenje očesnih bolezni za lokalno uporabo, se tudi to zdravilo lahko absorbira sistemsko. Dorzolamid je sulfonamid. 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 resnih reakcij ali preobčutljivosti, je potrebno uporabo zdravila prekiniti.

Pri kombinaciji dorzolamida in timolola so opazili lokalne očesne neželene učinke, podobne opaženim pri kapljicah za oko z dorzolamidijskim kloridom. Če se pojavijo take reakcije, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zortam.

Anafilaktične reakcije

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

Sočasno zdravljenje

Sočasno zdravljenje s sledečimi zdravili ni priporočljivo:

- dorzolamid in peroralni zaviralci karboanhidraze,
- lokalni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.

Uporaba ostalih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta

Ob sočasni uporabi timolola in drugih sistemskih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta se lahko okrepi učinka na intraokularni tlak ali na znane učinke sistema zaviranja receptorjev beta. Odziv bolnikov je potrebno skrbno spremljati. Uporaba dveh zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, ki se uporabljata lokalno, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Ukinitev zdravljenja

Tako kot velja za sistemske zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, je treba tudi v primeru, ko je potrebno ukiniti timolol v pripravkih za oko, pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo zdravljenje ukinjati postopno.

Dodatni učinki blokade adrenergičnih receptorjev beta

Hipoglikemija/sladkorna bolezen:

Zaviralce adrenergičnih receptorjev beta je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih s spontano hipoglikemijo ali bolnikih z labilno sladkorno boleznijo, saj lahko zaviralci adrenergičnih receptorjev beta zakrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko zakrijejo simptome hipertiroidizma. Nenadna ukinitve zdravljenja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči poslabšanje simptomov.

Bolezni roženice:

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

Kirurška anestezija:

Pripravi z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko blokirajo sistemske učinke agonistov beta npr. adrenalina. Anesteziologa obvestite, če uporabljate timolol.

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

Dodatni učinki zaviranja karboanhidraze

Zdravljenje s peroralnimi zaviralci karboanhidraze so povezali 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/timolola motenj kislinsko-bazičnega ravnovesja niso opazili, so o ledvičnih kamnih redko poročali. Ker zdravilo Zortam vsebuje lokalni zaviralec karboanhidraze, ki se sistemsko absorbira, je pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične kamne, med uporabo zdravila Zortam tveganje za razvoj ledvičnih kamnov večje.

Ostalo

Zdravljenje bolnikov z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem zahteva poleg očesnih hipotenzivnih sredstev še druge terapevtske posege. Kombinacija dorzolamida in timolola pri bolnikih z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem ni bila preizkušena.

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 manjšim številom endotelijskih celic obstaja večja možnost za nastanek edema roženice. Pri takih bolnikih je treba dorzolamid za lokalno uporabo uporabljati previdno.

Odstop žilnice

Po filtracijskih posegih so pri uporabi zdravil, ki zavirajo nastanek prekatne vodice v očesu (npr. timolola, acetazolamida), poročali o odstopu žilnice.

Kot pri uporabi drugih zdravil proti glavkomu, so tudi pri nekaterih bolnikih pri podaljšanem zdravljenju z očesnim timololijevim maleatom poročali o zmanjšani dovzetnosti. 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

Zdravilo Zortam vsebuje konzervans benzalkonijev klorid, ki lahko povzroči draženje oči. Benzalkonijev klorid spremeni barvo mehke kontaktne leče. Odstranite kontaktne leče pred uporabo in počakajte vsaj 15 minut, preden jih znova vstavite.

Pediatrična populacija

Glejte poglavje 5.1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S kombinacijo dorzolamida/timolola niso izvedli specifičnih študij medsebojnega delovanja zdravil.

V kliničnih študijah so brez pojava neželenih interakcij kombinacijo dorzolamida in timolola uporabljali sočasno z naslednjimi sistemskimi zdravili: zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), zaviralci kalcijevih kanalčkov, diuretiki, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (vključno z acetilsalicilno kislino) in hormoni (npr. estrogen, insulin, tiroksin).

Obstaja možnost aditivnih učinkov, ki se kaže kot hipotenzija in/ali opazne bradikardije, kadar se raztopina kapljic za oko z zaviralci 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.

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

Dorzolamid je v zdravilu Zortam zaviralec karboanhidraze, ki se kljub lokalni uporabi sistemsko absorbira. V kliničnih študijah raztopina kapljic za oko z dorzolamidijevim kloridom ni bila povezana z motnjami kislinsko-bazičnega ravnovesja. Vendar pa so poročali o teh motnjah v povezavi s peroralnimi zaviralci karboanhidraze in v nekaterih primerih je prišlo do medsebojnega delovanja zdravil (npr. toksičnost, povezana z jemanjem salicilatov v velikih odmerkih). Zato je potrebno pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zortam, upoštevati tveganje za takšno medsebojno delovanje.

Čeprav kombinacija dorzolamida in timolola sama nima vpliva ali je njen učinek na velikost zenice zanemarljiv, so občasno poročali o midriazi kot posledici sočasne uporabe očesnega timololijevega maleata in adrenalina (epinefrina).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo hipoglikemični učinek antidiabetikov.

Peroralni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo povratni porast krvnega tlaka, ki se lahko pojavi po nenadnem prenehanju jemanja klonidina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Zortam se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dorzolamid

Ustrezni klinični podatki za uporabo med nosečnostjo niso na voljo. Pri kuncih je imel dorzolamid pri maternotoksičnih odmerkih teratogeni učinek (glejte poglavje 5.3).

Timolol

O uporabi timolola pri nosečnicah ni na voljo zadostnih podatkov. Uporaba timolola med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če je jasno potrebna. Za zmanjšanje sistemske absorpcije odmerka zdravila glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke študije niso pokazale teratogenih učinkov, vendar pa kažejo na tveganje za pojav intrauterinega zastoja v rasti ob peroralni uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Ob uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta do poroda, so pri novorojenčkih poročali o naslednjih znakih in simptomih (npr. bradikardiji, hipotenziji, dihalni stiski in hipoglikemiji). Če se zdravilo Zortam uporablja do poroda, je treba novorojenčka v prvih dneh življenja skrbno nadzorovati.

Dojenje

Ni znano, ali se dorzolamid izloča preko materinega mleka. Pri doječih podganah, ki so dobivale dorzolamid, so opazili zmanjšano pridobivanje telesne teže mladičev. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta se izločajo preko materinega mleka. Verjetnost, da bi se terapevtski odmerki timolola v zadostni meri izločali preko materinega mleka za povzročitev kliničnih simptomov zaviranja adrenergičnih receptorjev beta pri novorojenčkih, je majhna. Za zmanjšanje sistemske absorpcije odmerka glejte poglavje 4.2.

Če je potrebno zdravljenje z zdravilom Zortam, se dojenje odsvetuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah niso opazili nobenih neželenih učinkov, specifičnih za kombinacijo z dorzolamidom in timololom; neželeni učinki so bili omejeni na tiste, o katerih so poročali predhodno pri dorzolamidjevem kloridu in/ali timololijevem maleatu. V splošnem so bili neželeni učinki blagi in niso bili vzrok ukinitve zdravljenja.

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 neželenih učinkov, ki kažejo na alergijo ali preobčutljivost (kot je vnetje veke in vnetje očesne veznice).

Tako kot ostala zdravila za zdravljenja bolezni oči za lokalno uporabo se kombinacija dorzolamida in timolola absorbira v sistemski krvni obtok, kar lahko povzroči pojavnost podobnih neželenih učinkov, kot so jih opazili pri sistemsko delujočih zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta. Po lokalni aplikaciji zdravila v oko je pojavnost sistemskih neželenih učinkov nižja kot pri sistemski aplikaciji zdravila. Spodaj navedeni neželeni učinki vključujejo reakcije, ki so jih opazili v skupini očesnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

V času kliničnih študij ali med trženjem zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih ob uporabi kombinacije dorzolamida in timolola ali ob uporabi posamezne učinkovine:

[Zelo pogosti: ($\geq 1/10$), pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)].

Motnje v delovanju imunskega sistema:

Kapljice za oko z dorzolamidom in timololom, raztopina

Redke: znaki in simptomi sistemske alergijske reakcije, vključno z angioedemom, urtikarijo, pruritusom, izpuščajem, anafilaktično reakcijo.

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina:

Redke: znaki in simptomi sistemske alergijske reakcije, vključno z angioedemom, urtikarijo, lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem, anafilaktično reakcijo, sistemski eritematozni lupus

Neznana pogostnost:** pruritus

Metabolične in prehranske motnje:

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Neznana pogostnost:** hipoglikemija

Psihiatrične motnje:

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Občasne: depresija*

Redke: nespečnost*, nočne more*, izguba spomina

Bolezni živčevja:Kapljice za oko z dorzolamidom in timololom, raztopina:

Zelo pogoste: spremenjen okus

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina

Pogoste: glavobol*

Redke: omotica*, parestezija*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Pogoste: glavobol*

Občasne: omotica*, sinkopa*

Redke: parestezija*, poslabšanje znakov in simptomov miastenije gravis, možganska kap*, cerebralna ishemija

Neznana pogostnost**: disgevizija

Očesne bolezni:Kapljice za oko z dorzolamidom in timololom, raztopina

Zelo pogoste: pekoč občutek in zbadanje

Pogoste: prizadetost očesne veznice, zamegljen vid, erozija roženice, srbenje očesa, solzenje

Neznana pogostnost: občutek tujka v očesu

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina

Pogoste: vnetje očesne veke*, draženje očesne veke*

Občasne: iridociklitis*

Redke: draženje, vključno z rdečino*, bolečina*, krmežljivost*, prehodna miopija (ki po prenehanju zdravljenja izgine), edem roženice*, očesna hipotonija*, odstop žilnice (po filtracijskih posegih)*

Neznana pogostnost: občutek tujka v očesu

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Pogoste: znaki in simptomi draženja očesa (npr. pekoča bolečina, zbadanje, srbenje, solzenje, pordelost), vključno z blefaritisom*, keratitisom*, zmanjšano občutljivostjo roženice in suhostjo oči*

Občasne: motnje vida, vključno s spremembami refrakcije (v nekaterih primerih zaradi prekinitve zdravljenja z miotikom)*

Redke: povešanje očesne veke, diplopija, odstop žilnice (po filtracijskih posegih)* (glejte poglavje 4.4)*

Neznana pogostnost**: srbenje, draženje, pordelost, zamegljen vid, erozija roženice

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Redke: tinitus*

Srčne in žilne bolezni:Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Občasne: bradikardija*

Redke: bolečina v prsih*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivno srčno popuščanje*, zastoj srca*, srčni blok

Neznana pogostnost**: atrioventrikularni blok, odpoved srca

Žilne bolezni:

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Redke: hipotenzija*, klavdikacija, Raynaudov fenomen*, mrzle dlani in stopala*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:Kapljice za oko z dorzolamidom in timololom, raztopina

Pogoste: sinuzitis

Redke: zasoplost, odpoved dihanja, rinitis, redko bronhospazem

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina

Redke: krvavitev iz nosu*

Neznana pogostnot: dispneja

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Občasne: dispneja*

Redke: bronhospazem (predvsem pri bolnikih z obstoječo bronhospastično boleznijo)*, odpoved dihanja, kašelj*

Bolezni prebavil:Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina

Pogoste: navzea*

Redke: draženje grla, suha usta*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Občasne: navzea*, dispepsija*

Redke: diareja, suha usta*

Neznana pogostnost**: bolečina v trebuhu, bruhanje

Bolezni kože in podkožja:Kapljice za oko z dorzolamidom in timololom, raztopina

Redke: kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina

Redke: izpuščaj*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Redke: plešavost*, psoriaziformen izpuščaj ali poslabšanje luskavice*

Neznana pogostnost**: kožni izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Neznana pogostnost**: mialgija

Bolezni ledvic in sečil:Kapljice za oko z dorzolamidom in timololom, raztopina

Občasne: urolitiza

Motnje reprodukcije in dojk:Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Redke: peyronijeva bolezen*, zmanjšan libido*

Neznana pogostnost**: spolna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:**Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina**

Pogoste: astenija/utrujenost*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

Občasne: astenija/utrujenost*

- * O naštetih neželeni učinkih so poročali tudi med trženjem kombinacije dorzolamida in timolola.
** Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta za zdravljenje očesnih bolezni in se lahko pojavijo pri zdravlilu Zortam.

Laboratorijski izvidi

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

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 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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Simptomi

Poročali so o nenamernem prevelikem odmerjanju z raztopino kapljic za oko timololijevega maleata, pri katerem je prišlo do sistemskih učinkov, podobnih neželenim učinkom sistemskih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, kot so: omotica, glavobol, zaspolost, bradikardija, bronhospazem in zastoj srca. Najpogostejši znaki in simptomi, ki jih pričakujemo pri prevelikih odmerkih dorzolamida, so porušenje elektrolitskega ravnovesja, razvoj acidoze 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 zaspanosti. Pri lokalni uporabi so poročali o naslednjem: navzei, omotici, glavobolu, utrujenosti, nenavadnih sanjah in disfagiji.

Zdravljenje

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

5. FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.

Oznaka ATC: S01E D51

Mehanizem delovanja

Zdravilo Zortam sestavljata dve učinkovini: dorzolamidjev klorid in timololijev maleat. Obe substanci znižujeta povišani intraokularni tlak (IOT), tako da zmanjšujeta izločanje očesne vodice, vendar vsaka s svojim mehanizmom delovanja.

Dorzolamidjev klorid je močan zaviralec humane karboanhidraze II. Zaviranje karboanhidraze v ciliarnih grebenih v očesu zmanjša izločanje očesne vodice, verjetno zaradi upočasnjevanja nastajanja bikarbonatnih ionov, ki je vzrok zmanjšanemu transportu natrija in tekočine. Timololijev maleat je neselektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev beta. Točen mehanizem delovanja timololijevega maleata za zmanjševanje intraokularnega tlaka trenutno še ni jasno dognan, vendar pa študije s fluoresceinom in tonografske študije kažejo, da je prevladujoče delovanje lahko povezano z zmanjšanim nastajanjem vodice. V nekaterih študijah 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 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. Kombinacija dorzolamida in timolola znižuje intraokularni tlak brez običajnih neželenih učinkov, ki so značilni za miotike, npr. slab vid ponoči, akomodacijski spazem in zoženje zenice.

Farmakodinamski učinki

Klinični učinki

Odrasli bolniki

Da bi primerjali učinek raztopine kapljic za oko z dorzolamidom in timololom na zniževanje IOT pri dvakrat dnevnem odmerjanju (zjutraj in zvečer pred spanjem) in samostojnega ali sočasnega zdravljenja z 0,5 % timololom in 2,0 % 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 z nezadostnim znižanjem tlaka z monoterapijo s timololom. Večina bolnikov se je pred vključitvijo v študijo zdravila z lokalnim zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta (kot monoterapijo). V analizi kombiniranih študij je bil učinek znižanja IOT pri raztopini kapljic za oko z dorzolamidom in timololom pri dvakrat dnevnem odmerjanju večji kot pri monoterapiji z 2 % dorzolamidom trikrat dnevno ali z 0,5 % timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT raztopine kapljic za oko z dorzolamidom in timololom dvakrat dnevno je bil ekvivalenten učinku sočasnega zdravljenja z dorzolamidom dvakrat dnevno in s timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT raztopine kapljic za oko z dorzolamidom in timololom dvakrat dnevno 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 % raztopine kapljic za oko 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, prejelo raztopino kapljic za oko z dorzolamidom in timololom v odprti fazi študije. Učinkovitosti pri teh bolnikih niso preučevali. V tej majhni skupini, ki je kombinacijo dorzolamida in timolola prejela 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

Dorzolamidjev klorid:

V nasprotju s peroralnimi zaviralci karboanhidraze (CA) lokalna uporaba dorzolamidijevega klorida 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 elektrolitih, kar je značilno za peroralne zaviralce karboanhidraze.

Po lokalni uporabi doseže dorzolamid sistemsko cirkulacijo. Za oceno zmožnosti sistema za zaviranje karboanhidraze po lokalni uporabi so merili koncentracije učinkovine in presnovka 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 majhne koncentracije proste učinkovine. Prvotna učinkovina tvori edini N-desetil presnovek, ki CA-II zavira manj močno kot prvotna učinkovina, vendar pa zavira tudi manj aktivni izoencim (CA-I). Presnovek se prav tako akumulira v eritrocitih, kjer se primarno veže na CA-I. Dorzolamid se zmerno veže na plazemske proteine (približno 33 %). Primarno se dorzolamid izloča nespremenjen v urin; presnovek 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 štiri mesece.

Da so posnemali maksimalno sistemsko izpostavljenost po dolgotrajni lokalni uporabi v očesu, so dorzolamid dajali peroralno. Pri tem je bilo stanje dinamičnega ravnovesja (steady state) doseženo v 13 tednih. V stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi ni bilo skoraj nič proste učinkovine ali presnovka. Zavrtje CA v eritrocitih je bilo manjše od tistega, za katerega pričakujemo, da je potreben za farmakološki učinek na funkcijo ledvic ali dihanje. Podobne farmakokinetične rezultate so opazili po kronični lokalni uporabi dorzolamidijevega klorida. Nekateri starejši bolniki z okvaro ledvic (ocenjen očistek kreatinina 30–60 ml/min) so imeli večjo koncentracijo presnovka v eritrocitih, vendar nobenih pomembnih razlik v zaviranju karboanhidraze in nobenih klinično pomembnih sistemskih neželenih učinkov, neposredno povezanih s tem izsledkom.

Timololijev maleat:

V raziskavi koncentracije učinkovine v plazmi pri šestih osebah so sistemsko izpostavljenost timolola ocenili po dvakrat dnevni lokalni uporabi 0,5 % raztopine kapljic za oko 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 metabolo acidozo, so opazili nepravilnosti vertebralnih teles.

Timolol

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka.

Poleg tega na živalih, ki so jih lokalno zdravili z raztopino kapljic za oko s dorzolamidijevim kloridom in timololijevim maleatom ali sočasno z raztopinama kapljic za oko z dorzolamidijevim kloridom in timololijevim maleatom, niso opazili nobenih neželenih učinkov na oči. Z *in vitro* in *in vivo* študijami 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
hidroksietilceluloza
natrijev citrat
natrijev hidroksid
benzalkonijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju: 28 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne potrebuje posebnih pogojev za shranjevanje. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Bela neprosojna kapalna plastenka iz polietilena srednje gostote z zataljeno kapalno konico iz polietilena majhne gostote (LDPE) in pokrovčkom HDPE z zaščitnim trakom v kartonski škatlici.

Velikost pakiranja: 1, 3 ali 6 plastenkov po 5 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Ireland Limited
35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

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

H/11/01723/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 6. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 6. 12. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9.1.2019