

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

OFTIDORIX 20 mg/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 20 mg dorzolamida (u obliku dorzolamidklorida) i 5 mg timolola (u obliku timololmaleata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 1 ml kapi za oko, otopine sadrži 0,075 mg benzalkonijevog klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, blago viskozna, bezbojna vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oftidorix je indiciran za liječenje povišenoga očnog tlaka (intraokularni tlak, IOT) u bolesnika s glaukomom otvorenoga kuta ili s pseudoeksfolijacijskim glaukomom, u slučaju kad lokalna primjena samih beta-blokatora nije dovoljna.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza je jedna kap lijeka Oftidorix u konjunktivnu vrećicu zahvaćenog oka (očiju) dvaput na dan.

Ako se primjenjuje još jedan lokalni oftalmološki lijek, između primjene lijeka Oftidorix i drugog pripravka treba proći najmanje deset minuta. Masti za oči se trebaju primijeniti posljednje.

Bolesnike je potrebno upozoriti da operu ruke prije primjene i da paze da vrh spremnika ne dođe u dodir s okom ili okolnim tkivom.

Bolesnike također treba upozoriti da se otopine za oči, ako se njima ne rukuje ispravno, mogu kontaminirati čestim bakterijama za koje se zna da uzrokuju infekcije očiju. Primjena kontaminirane otopine može izazvati ozbiljno oštećenje oka i rezultirati gubitkom vida.

Kod primjene nazolakrimalne okluzije ili zatvaranja vjeđa na 2 minute, sistemska apsorpcija je smanjena.

To može smanjiti sistemske nuspojave i povećati lokalno djelovanje.

Bolesnike je potrebno upoznati s pravilnim rukovanjem lijekom Oftidorix.

Pedijatrijska populacija

Učinkovitost u pedijatrijskih bolesnika nije utvrđena.

Sigurnost primjene u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nije utvrđena. (Za informacije o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika ≥ 2 i ≤ 6 godina starosti, vidjeti dio 5.1.)

Način primjene

Okularna primjena.

Upute za uporabu

1. Prije prve uporabe lijeka provjerite je li zaštitna traka na prednjem dijelu bočice neoštećena. Kod neotvorene bočice postoji procijep između poklopca i bočice.
 2. Prvo operite ruke, zatim povucite zaštitnu traku kako biste otvorili pakiranje.
 3. Kako biste otvorili bočicu, odvrnite poklopac okrećući ga u smjeru koji pokazuju strelice koje se nalaze na vrhu poklopca. Ne povlačite poklopac prema gore da biste ga odvojili od bočice. Povlačenje poklopca prema gore spriječit će pravilno otvaranje bočice.
 4. Nagnite glavu prema natrag i donju vjeđu lagano povucite dolje tako da nastane džep između donje vjeđe i oka.
 5. Okrenite bočicu prema dolje i lagano palcem ili kažiprstom pritisnite dok u oko ne kapne jedna kap kao što Vas je uputio liječnik.
- PAZITE DA VRHOM KAPALJKE NE DODIRNETE VJEĐU ILI OKO.**
6. Kod primjene nazolakrimalne okluzije ili zatvaranja oka na 2 minute, sistemska apsorpcija je smanjena. To može smanjiti sistemske nuspojave i povećati lokalno djelovanje.
 7. Korake 4 i 5 ponovite i s drugim okom, ako Vas je tako uputio liječnik.
 8. Vratite poklopac zavrćući ga dokle god čvrsto ne prione uz bočicu. Strelica na lijevoj strani poklopca mora biti u ravnini sa strelicom na lijevoj strani naljepnice na bočici kako bi se osiguralo pravilno zatvaranje bočice. Nemojte previše zatezati poklopac jer možete oštetiti bočicu i poklopac.
 9. Vrh kapaljke prilagođen je za otpuštanje jedne kapi lijeka; stoga NE povećavajte rupicu na vrhu kapaljke.
 10. Nakon što ste primijenili propisanu količinu lijeka, u bočici će ostati još malo lijeka. To Vas ne treba zabrinjavati jer je količina lijeka namjerno nešto veća, tako da možete primijeniti punu količinu lijeka Oftidorix koju Vam je liječnik propisao. Ne pokušavajte iz bočice ukloniti višak lijeka.

4.3. Kontraindikacije

Oftidorix je kontraindiciran u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- reaktivnom bolešću dišnih putova, uključujući bronhalnu astmu ili povijest pojave bronhalne astme te tešku kroničnu opstruktivnu bolest pluća.
- sinusnom bradikardijom, bolešću sinusnog čvora, sinus-atrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom drugog i trećeg stupnja koji nije kontroliran elektrostimulatorom srca (*pace-maker*), očitim zatajenjem srca, kardiogenim šokom,
- teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili hiperkloremijskom acidozom.

Spomenuti se podaci odnose na djelatne tvari lijeka, a ne samo na njihovu kombinaciju.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularne/Respiratorne reakcije

Kao i ostali oftalmološki lijekovi koji se primjenjuju lokalno, i timolol se može sistemski apsorbirati. Zbog prisutnosti beta-adrenergičkog sastojka, timolola, moguće su sve vrste kardiovaskularnih, pulmonarnih i ostalih nuspojava koje se javljaju i pri sistemskoj primjeni blokatora beta adrenergičkih receptora. Učestalost sistemskih nuspojava nakon lokalne okularne primjene niža je nego nakon sistemske primjene. Za smanjenje opsega sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji:

U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom potrebno je kritički procijeniti liječenje beta blokatorima i razmotriti moguće liječenje drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima potrebno je nadzirati zbog znakova pogoršanja tih bolesti i nuspojava.

Zbog svog negativnog učinka na provodljivost, beta blokatori se u bolesnika s atrioventrikularnim blokom prvog stupnja smiju primjenjivati samo s oprezom.

Krvožilni poremećaji:

Bolesnike s teškim smetnjama/poremećajem perifernog krvotoka (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) treba liječiti s oprezom.

Poremećaji dišnog sustava:

Nakon primjene nekih oftalmičkih beta blokatora zabilježene su reakcije dišnog sustava, uključujući smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom.

Oftidorix treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivskom plućnom bolešću (KOPB) i to samo ako je moguća korist od liječenja veća od mogućeg rizika.

Oštećenje funkcije jetre

Dorzolamid/timolol kapi za oči, otopina nije istražena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre te ga stoga u takvih bolesnika treba primijeniti s oprezom.

Imunologija i preosjetljivost

Kao i svi oftalmološki lijekovi primjenjeni topički, i ovaj se lijek može sistemski apsorbirati. Dorzolamid sadrži sulfonamidnu skupinu, koja je također pristuna u sulfonamidima. Stoga su pri lokalnoj primjeni sulfonamida moguće iste nuspojave koje se susreću i pri sistemskoj primjeni sulfonamida, uključujući teške reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako se pojave znaci teških reakcija ili preosjetljivosti, primjenu lijeka treba prekinuti.

Lokalne okularne nuspojave, slične onima koje se javljaju pri uporabi dorzolamidklorid kapi za oko, uočene su i kod ovoga lijeka. Ako se pojave takve reakcije, valja razmotriti prekid primjene ovoga lijeka.

Bolesnici s poviješću atopije ili poviješću teške anafilaktičke reakcije na različite alergene mogu pri uzimanju beta-blokatora biti osjetljiviji na ponovljenu primjenu tih alergena te mogu ne reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se koriste za liječenje anafilaktičke reakcije.

Istodobno uzimanje drugih lijekova

Primjena timolola u bolesnika koji već uzimaju sistemski beta blokator može pojačati učinak na intraokularni tlak ili poznate učinke sistemskih beta blokatora. U ovih je bolesnika potrebno pažljivo nadzirati terapijski odgovor. Ne preporučuje se istodobna lokalna primjena dvaju blokatora beta adrenergičkih receptora (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena dorzolamida i peroralnih inhibitora karboanhidraze.

Prekid terapije

Kao i u slučaju sistemski primjenjivanih beta-blokatora, ako je nužno obustaviti okularnu primjenu timolola u bolesnika s koronarnom bolesti srca, to treba učiniti postupno.

Dodatni učinci beta-blokatora

Hipoglikemija/dijabetes

Beta blokatore treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sklonih spontanij hipoglikemiji ili bolesnika s nestabilnim dijabetesom zbog toga što beta blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Beta blokatori mogu prikriti i znakove hipertireoze. Nagli prekid terapije beta blokatorima može uzrokovati pogoršanje simptoma.

Bolesti rožnice

Oftalmički beta blokatori mogu izazvati suhoću očiju. Bolesnike s bolestima rožnice treba liječiti s oprezom.

Kirurška anestezija

Pripravci beta blokatora za okularnu primjenu mogu blokirati učinke sistemskih beta agonista, primjerice adrenalina. Anesteziolog treba biti obaviješten ako bolesnik prima timolol.

Liječenje beta blokatorima može pogoršati simptome mijastenije gravis.

Dodatni učinci inhibicije karboanhidraze

Peroralno uzimanje inhibitora karboanhidraze povezano je s urolitijazom zbog poremećaja acido-bazne ravnoteže, osobito u bolesnika s anamnezom bubrežnih kamenaca. Iako pri uporabi ovog lijeka nisu uočeni poremećaji acido-bazne ravnoteže, postoje rijetka izvješća o pojavi urolitijaze. S obzirom da Oftidorix sadrži inhibitor karboanhidraze za lokalnu primjenu, koji se apsorbira sistemski, u bolesnika s anamnezom bubrežnih kamenaca može postojati veći rizik pojave urolitijaze za vrijeme primjene ovog lijeka.

Ostalo

Liječenje bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta zahtjeva terapijske intervencije uz primjenu okularnih antihipertenzivnih lijekova. Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta.

Ima izvješća o pojavi edema rožnice i ireverzibilne dekompenzacije rožnice u bolesnika s već postojećim kroničnim nedostacima rožnice i/ili poviješću kirurških zahvata oka, a tijekom primjene dorzolamida. Mogućnost razvoja edema rožnice povećana je u bolesnika s malim brojem endotelnih stanica. U tih se bolesnika ovaj lijek mora primjenjivati s oprezom.

Zabilježeno je odvajanje žilnice kod primjene lijekova za smanjenje proizvodnje očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) nakon filtracijske operacije.

Kao i pri primjeni ostalih lijekova za liječenje glaukoma, postoje izvješća o smanjenom odgovoru na timololmaleat pri njegovoj dugotrajnoj okularnoj primjeni. U kliničkim ispitivanjima, tijekom kojih su 164 bolesnika praćena najmanje tri godine, nije, međutim, uočena statistički značajna razlika u vrijednosti srednjega očnog tlaka nakon njegove početne stabilizacije.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio 5.1.

Oftidorix sadrži benzalkonijev klorid

Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Potrebno je ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća.

Na temelju dostupnih, ograničenih podataka, nema razlike u profilu štetnih događaja u djece u usporedbi s odraslima.

Općenito, oči u djece ipak pokazuju jaču reakciju na dani podražaj nego oči odraslih osoba. Iritacija može imati utjecaj na adherenciju djece u liječenju.

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju (nadražaj) oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena.

Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija drugih lijekova i Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopine.

U kliničkim se ispitivanjima ovaj lijek primjenjivao istodobno sa sljedećim, sistemski primijenjenim lijekovima, ali bez dokaza o neželjenim interakcijama: ACE inhibitorima, blokatorima kalcijevih kanala, diureticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući acetilsalicilnu kiselinu i hormonima (npr. estrogen, inzulin i tiroksin).

Postoji mogućnost dodatnih učinaka što rezultira hipotenzijom i/ili izrazitom bradikardijom kad se oftalmička otopina beta blokatora primjenjuje istodobno s peroralno uzetim blokatorima kalcijevih kanala, lijekovima koji smanjuju sadržaj kateholamina ili beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmecima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, gvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO).

Prijavljeni su slučajevi pojačane sistemske beta-blokade (npr. usporenje pulsa, depresija) pri istodobnoj primjeni inhibitora CYP2D6 (primjerice kinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolola.

Iako sama Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopina ima mali ili nikakav učinak na veličinu zjenice, postoje povremena izvješća o pojavi midrijaze pri istodobnoj primjeni oftalmičkih beta blokatora i adrenalina (epinefrina).

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika.

Peroralna primjena beta-adrenergičkih blokatora može dodatno pogoršati hipertenziju uzrokovanu

prestankom uzimanja klonidina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Oftidorix se ne smije uzimati u trudnoći.

Dorzolamid

Nema odgovarajućih kliničkih podataka o primjeni dorzolamida u trudnica. U kunića, dorzolamid je izazvao teratogene učinke u dozama toksičnima za majku (vidjeti dio 5.3).

Timolol

Nema odgovarajućih podataka o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako nije uistinu neophodno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila malformacijske učinke, ali pokazuju da postoji rizik od intrauterinog zastoja rasta pri oralnoj primjeni beta blokatora. Osim toga, u novorođenčadi su opaženi znakovi i simptomi blokade beta receptora (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorna bol i hipoglikemija) kad su se beta blokatori primjenjivali prije porođaja. Ako se ovaj lijek primjenjuje prije porođaja, treba pažljivo pratiti novorođenčad prvih dana nakon porođaja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dorzolamid u majčino mlijeko. Uočeno je da je potomstvo ženki štakora, koje su primale dorzolamid u vrijeme laktacije, sporije dobivalo na tjelesnoj težini. Beta blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko, u majčinom mlijeku najvjerojatnije neće biti prisutna dovoljna količina lijeka da bi izazvao kliničke simptome beta blokade u dojenčadi. Za smanjene sistemske apsorpcije, vidjeti 4.2.

Ako je potrebno liječenje lijekom Oftidorix, onda se ne preporučuje dojenje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika moguće nuspojave poput zamagljenog vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i/ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima za Dorzolamid/Timolol otopine kapi za oči, uočene nuspojave bile su u skladu s onima koje su već prije uočene pri uzimanju dorzolamidklorida i/ili timololmaleata.

Tijekom kliničkih ispitivanja, Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopinom je liječeno 1035 bolesnika. Približno 2,4 % svih bolesnika prekinulo je liječenje zbog lokalnih nuspojava na očima, a približno 1,2% svih bolesnika prekinulo je liječenje zbog lokalnih reakcija koje su upućivale na alergiju ili preosjetljivost (npr. upala očnih vjeđa i konjunktivitis).

Kao i drugi oftalmički lijekovi za lokalnu primjenu, timolol se apsorbira u sistemski krvotok. To može prouzročiti nuspojave slične onima koje se javljaju pri sistemskom liječenju beta blokatorima. Učestalost sistemskih nuspojava nakon topičke okularne primjene niža je nego nakon sistemske primjene.

Navedene nuspojave prijavljene su prilikom primjene Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopinom ili jedne od njenih sastojaka tijekom kliničkih ispitivanja ili tijekom postmarketinškog iskustva:

[Vrlo često: ($\geq 1/10$), često: ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često: ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko: ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)]

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
Poremećaji imunološkog sustava	Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopina				znakovi i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, pruritus, osip, anafilaksiju	
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				znakovi i simptomi alergijskih reakcija uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, anafilaksiju	pruritus
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>					hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>			depresija*	nesanica*, noćne more*, gubitak pamćenja	halucinacije***
Poremećaji živčanog sustava	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		glavobolja*		omaglica*, parestezija*	
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>		glavobolja*	omaglica*, sinkopa*	parestezija*, pojačanje simptoma maistenije gravis, smanjen libido*, cerebrovaskularni incident*, cerebralna ishemija	

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
Poremećaji oka	<u>Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopina</u>	peckanje i bockanje	konjunktivalna infekcija, zamagljen vid, erozija rožnice, svrbež oka, suženje oka			
	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		upala kapka*, iritacija kapka*	iridociklitis*	iritacija uključujući crvenilo*, bol*, stvaranje krmelja*, prolazna miopija (koja nestaje prestankom liječenja), edem rožnice*, hipotonija oka*, odvajanje žilnice (nakon filtracijskog operativnog zahvata)*	
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>		znakovi i simptomi iritacije oka uključujući blefaritis*, keratitis*, smanjena osjetljivost žilnice, suhe oči*	poremećaji vida uključujući promjene refrakcije (u nekim slučajevima zbog prestanka primjene miotika)*	ptoza, diplopija, odvajanje žilnice nakon filtracijskog operativnog zahvata* (vidjeti dio 4.4.)	svrbež, suženje, crvenilo, zamagljen vid, erozija rožnice
Poremećaji uha i labirinta	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				tinitus*	
Srčani poremećaji	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>			bradikardija*	bol u prsištu*, palpitacije*, edem*, artimija*, kongestivno zatajenje srca*, srčani arrest*, srčani blok	atrioventrikularni blok, zatajenje srca
	<u>dorzolamiklorid kapi za oko, otopina</u>					palpitacije***
Krvožilni poremećaji	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				hipotenzija*, klaudikacija, Raynaudov fenomen*, hladne šake i stopala*	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<u>Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopina</u>		sinusitis		nedostatak zraka, respiratorno zatajenje, rinitis, rijetko bronhospazam	

HALMED

04 - 03 - 2022

ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>				epistaksa*	
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>			dispneja*	bronhospazam (pretežno u bolesnika s već postojećom bronhospastičkom bolešću)*, respiratorno zatajenje, kašalj*	
Poremećaji probavnog sustava	<u>Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopina</u>	disgeuzija				
	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		mučnina*		nadraženost grla, suha usta*	
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>			mučnina*, dispepsija*	proljev, suha usta*	disgeuzija, bol u abdomenu, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopina</u>				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>				osip*	
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				alopecija*, psoriaziformni osip ili pogoršanje psorijaze*	kožni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				sistemski eritematozni lupus	mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<u>Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopina</u>			urolitijaza		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				Peyronijeva bolest*, smanjeni libido	poremećaj seksualne funkcije
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		astenija/umor*			
	timololmaleat kapi za oko, otopina			astenija/umor*		

HALMED

04 - 03 - 2022

ODOBRENO

*Ove nuspojave bile su također primijećene uz Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopinu u razdoblju nakon stavljanja u promet.

** Dodatne nuspojave koje su opažene uz oftalmološke beta-blokatore, a mogu nastati i uz Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopinu.

*** Ove nuspojave su zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o slučajnom ili namjernom predoziranju peroralnim uzimanjem ovog lijeka u ljudi.

Simptomi

Postoje izvješća o nenamjernom predoziranju kapima za oko s timololmaleat oftalmološkom otopinom pri čemu su uočeni sistemski učinci slični onima pri sistemskoj primjeni beta-adrenergičkih blokatora, poput omaglice, glavobolje, nedostatka zraka, bradikardije, bronhospazama i zastoja srca. Najčešći znakovi i simptomi koji se mogu očekivati pri predoziranju dorzolamidom su neravnoteža elektrolita, pojava acidotičnog stanja i mogući učinci na središnji živčani sustav.

Postoje samo ograničeni podaci o nenamjernom ili namjernom predoziranju peroralno uzetim dorzolamidkloridom u ljudi. Pri peroralnom uzimanju uočena je pospanost. Pri lokalnoj primjeni uočene su mučnina, omaglica, glavobolja, umor, nenormalni snovi i disfagija.

Liječenje

Liječenje pri predoziranju mora biti simptomatsko i suportivno. Potrebno je pratiti razinu elektrolita u serumu (osobito kalija) i pH krvi. Ispitivanja su pokazala da se timolol ne uklanja lako dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Beta-blokatori; pripravci za liječenje glaukoma
ATK oznaka: S01ED51

Mehanizam djelovanja

Oftidorix sadrži dvije djelatne tvari: dorzolamidklorid i timololmaleat. Obje djelatne tvari snižuju povišeni očni tlak tako što smanjuju lučenje očne vodice, ali to čine različitim mehanizmima djelovanja.

Dorzolamidklorid je u ljudi snažan inhibitor karboanhidraze II. Inhibicijom karboanhidraze u ciljarnim procesima smanjuje se lučenje očne vodice, vjerojatno usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona, uz posljedično smanjenje koncentracije natrija i protoka tekućine. Timololmaleat neselektivni je blokator

beta- adrenergičkih receptora. Točan mehanizam kojim timololmaleat snizuje očni tlak još nije posve jasan, premda istraživanja s pomoću fluoresceina i tonografska istraživanja upućuju na pretpostavku da bi prvenstveno mogao djelovati na smanjenje stvaranja očne vodice. U nekim je istraživanjima, međutim, uočen i blagi porast istjecanja očne vodice. Zajedničkim učinkom tih dvaju djelatnih tvari postiže se jače sniženje intraokularnog tlaka nego svakim od njih zasebno.

Lokalnom primjenom ovog lijeka snizuje se povišeni intraokularni tlak, bez obzira na to je li njegov porast povezan s glaukomom ili nije. Povišeni intraokularni tlak glavni je čimbenik rizika u patogenezi oštećenja ocnoga živca i gubitku vidnog polja zbog glaukoma. Ovaj lijek snizuje intraokularni tlak bez uobičajenih miotičkih nuspojava poput noćnog sljepila, akomodacijskog spazma i pupilarne konstrikcije.

Farmakodinamički učinci

Klinički učinci:

Provedena su klinička ispitivanja u trajanju do 15 mjeseci kako bi se usporedio učinak Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopine primijenjene dvaput na dan (ujutro i navečer) na snižavanje IOT, s učinkom zasebno i istodobno primijenjenog 0,5% timolola i 2,0% dorzolamida u bolesnika s glaukomom ili povišenim očnim tlakom, u kojih se istodobno uzimanje tih lijekova smatralo primjerenim. Ispitivanja su obuhvatila dotad neliječene bolesnike, kao i one čija se bolest nije primjerenom mogla nadzirati samo timololom. Većina je bolesnika prije uključivanja u ispitivanje liječena lokalno beta-blokatorima. Analiza rezultata kombiniranog liječenja pokazala je da se Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopinom primijenjenom dvaput na dan postiže veće sniženje IOT negoli samo 2% dorzolamidom primijenjenim triput na dan ili 0,5% timololom primijenjenim dvaput na dan. Učinak Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopine primijenjene dvaput na dan na sniženje IOT bio je jednak onome pri istodobnoj primjeni dorzolamida dvaput na dan i timolola dvaput na dan. Učinak Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopine primijenjene dvaput na dan na sniženje IOT dokazano je mjerenjem tlaka više puta tijekom dana i taj se učinak održao pri dugotrajnoj primjeni.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 3 mjeseca s primarnim ciljem dokumentiranja sigurnosti primjene 2% oftalmološke otopine dorzolamidklorida u djece u dobi do 6 godina. U tom otvorenom kliničkom ispitivanju Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopina je primijenjen u 30-ero djece u dobi od 2 do 6 godina čiji IOT nije bio odgovarajuće kontroliran monoterapijom dorzolamidom ili timololom. Učinkovitost u tih bolesnika nije dokazana. U tako maloj skupini bolesnika, primjena Dorzolamid/Timolol kapi za oko, otopine dvaput na dan uglavnom se dobro podnosila te je 19 bolesnika završilo period liječenja, a 11 ih je prekinulo liječenje zbog kirurškog zahvata, promjene terapije ili drugih razloga.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Dorzolamidklorid

Za razliku od inhibitora karboanhidraze koji se uzimaju peroralno, lokalna primjena dorzolamidklorida omogućava da djelatna tvar djeluje izravno na oko i u manjim dozama, čime se smanjuje sistemska izloženost lijeku. Kliničkim ispitivanjima utvrđeno je sniženje IOT bez poremećaja acido-bazne ravnoteže i elektrolita karakterističnih za peroralnu primjenu inhibitora karboanhidraze.

Apsorpcija, distribucija i biotransformacija

Pri lokalnoj primjeni, dorzolamid dospijeva i u sistemski krvotok. Kako bi se procijenio opseg sistemske inhibicije karboanhidraze pri lokalnoj primjeni lijeka, mjerena je koncentracija lijeka i njegovih metabolita u plazmi i eritrocitima (ER) te inhibicija aktivnosti karboanhidraze u ER. Dorzolamid se

nakuplja u ER tijekom dugotrajne uporabe zbog selektivnog vezanja na izoenzim karboanhidraza II (CA-II), dok je u plazmi slobodni lijek u vrlo niskim koncentracijama. Lijek se metabolizira u samo jedan N-dezetilni metabolit koji slabije inhibira aktivnost CA-II od matičog lijeka, ali inhibira i aktivnost manje djelatnog izoenzima karboanhidraze I (CA-I). Metabolit se također nakuplja u ER gdje se veže ponajprije na CA-I. Dorzolamid se umjereno veže na proteine plazme (oko 33%). Dorzolamid se prvenstveno izlučuje urinom, i to u nepromijenjenu obliku; njegov se metabolit također izlučuje urinom. Nakon prestanka liječenja, dorzolamid se uklanja nelinearno iz ER, zbog čega mu se koncentracija najprije naglo smanjuje, a potom slijedi razdoblje sporije eliminacije s vremenom poluživota od oko četiri mjeseca.

Pri oralnoj primjeni dorzolamida u svrhu simulacije maksimalne sistemske izloženosti lijeku kakva postoji nakon njegove dugotrajne lokalne okularne primjene, ravnotežno stanje je postignuto nakon 13 tjedana. Pri ravnotežnom stanju, u plazmi nije bilo slobodne djelatne tvari ni njenih metabolita; stupanj inhibicije CA u ER bio je manji od onog koji se drži nužnim za postizanje farmakološkog učinka na funkciju bubrega ili disanje. Slični su farmakokinetički rezultati uočeni i pri dugotrajnoj lokalnoj primjeni dorzolamidklorida. Međutim, u nekih starijih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (procijenjen klirens kreatinina 30-60 ml/min) uočene su više koncentracije metabolita u ER, ali nisu uočene nikakve značajne razlike u stupnju inhibicije karboanhidraze ni klinički značajne sistemske nuspojave koje bi se mogle pripisati tom zapažanju.

Timololmaleat

U istraživanju plazmatskih koncentracija lijeka u 6 ispitanika određena je sistemska izloženost timololu nakon lokalne primjene 0,5% oftalmičke otopine timololmaleata dvaput na dan. Srednja vršna koncentracija u plazmi nakon jutarnje doze iznosila je 0,46 ng/ml, a nakon poslijepodnevnice doze 0,35 ng/ml.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Profil oftalmološke i sistemske neškodljivosti pojedinih sastojaka dobro je ispitan.

Dorzolamid

Pri primjeni dorzolamida u dozama toksičnim za majku, u kunića uočene su anomalije kralježaka povezane s metaboličkom acidozom.

Timolol

Istraživanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak.

Nadalje, nisu uočene nuspojave na očima u životinja liječenim lokalno oftalmološkom otopinom dorzolamidklorida i timololmaleata ili istodobnom primjenom otopine dorzolamidklorida i otopine timololmaleata. Istraživanja svake od djelatnih tvari *in vitro* i *in vivo* nisu uputila na mogućnost da bi mogle djelovati mutageno. Stoga se pri primjeni ovog lijeka u terapijskoj dozi u čovjeka ne očekuje nikakav znatniji rizik za njegovu sigurnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
hidroksietilceluloza
natrijev citrat (E331)

natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH)
benzalkonijev klorid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja bočice: 28 dana

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela, neprozirna bočica s plastičnim umetkom za kapanje i plastičnim zatvaračem s 5 ml otopine.

1 bočica s 5 ml otopine.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-719166270

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

08.01.2013./21.03.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. ožujka 2022.