

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Doglam[®], 5 mg/mL + 20 mg/mL, kapi za oči, rastvor
INN: timolol, dorzolamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora sadrži:
5 mg timolola (u obliku timolol-maleata) i
20 mg dorzolamida (u obliku dorzolamid-hidrohlorida)

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: benzalkonijum hlorid, 0,075 mg/mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.
Bistar, bezbojan do skoro bezbojan, blago viskoznan sterilni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Doglam je indikovano u lečenju povišenog intraokularnog pritiska kod pacijenata koji imaju glaukom otvorenog ugla ili pseudoeksfolijativni glaukom kod kojih lokalna monoterapija β -blokatorom nije dovoljno efikasna.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doza Doglam kapi za oči je jedna kap u konjunktivalnu kesicu obolelog oka dva puta dnevno.

Ako se koristi još neki oftalmološki preparat, primenu leka Doglam i drugog leka treba vremenski razdvojiti najmanje deset minuta.

Pacijentima treba reći da operu ruke pre upotrebe leka i da izbegavaju kontakt vrha bočice sa okom ili okolnim tkivima.

Pacijentima takođe treba objasniti da kapi za oči, ako se njima ne rukuje na predviđeni način, mogu da postanu kontaminirane (zagađene) raznim bakterijama koje mogu izazvati infekcije oka. Posle upotrebe kontaminiranih rastvora može doći do ozbiljnih oštećenja oka i kao posledica toga, gubitka vida.

Pacijentima treba objasniti kako da pravilno koriste bočice.

Uputstvo za upotrebu

1. Oprati ruke
2. Otvoriti bočicu. Voditi računa da vrh kapaljke bočice ne dodiruje Vaše oko, kožu oko očiju ili prste.
3. Nagnuti glavu unazad i držati bočicu u obrnutom položaju iznad oka.
4. Povuci donji kapak na dole i pogledati na gore. Držati i lagano stisnuti bočicu tako da se jedna kap ukapa u prostor između donjeg kapka i oka.
5. Pritisnuti prstom ugao oka oko nosa ili zatvoriti kapke na 2 minuta. Ovo pomaže u sprečavanju dospevanja leka u ostatak tela.
6. Ponoviti korake od 3 do 5 sa drugim okom ukoliko je tako rekao Vaš lekar.
7. Vratiti poklopac i čvrsto zatvoriti bočicu.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost kod pedijatrijskih pacijenata nije utvrđena.

Bezbednost leka kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od dve godine nije utvrđena. (Za podatke koji se odnose na bezbednost primene leka kod pedijatrijskih pacijenata starih od 2 do 6 godina, videti odeljak 5.1)

4.3. Kontraindikacije

Lek Doglam je kontraindikovan kod pacijenata koji imaju:

- reaktivna oboljenja disajnih puteva uključujući bronhijalnu astmu ili bronhijalnu astmu u anamnezi, ili ozbiljnu hroničnu opstruktivnu bolest pluća;
- sinus bradikardiju, sindrom bolesnog sinusa, sinoatrijalni blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stepena koji nije kontrolisan pejsmejkerom, simptomatsku srčanu insuficijenciju, kardiogeni šok;
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) ili hiperhloremijsku acidozu;
- preosetljivost na jednu ili obe aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

Navedene kontraindikacije su bazirane na pojedinačnim aktivnim supstancama leka, a ne na njihovoj kombinaciji.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Kao i drugi oftalmološki lekovi i timolol se može resorbovati sistemski. Zbog prisustva beta-adrenergičke komponente, timolola, može da dođe do pojave iste vrste kardiovaskularnih, pulmonalnih, i drugih neželjenih reakcija koje su zabeležene kod primene sistemskih beta-adrenergičkih blokatora. Učestalost sistemskih neželjenih reakcija nakon lokalne primene u oko manja je nego nakon sistemske primene. Videti odeljak 4.2 za podatke o smanjivanju sistemske resorpcije.

Kardiološki poremećaji:

Kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima (na primer koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i srčana insuficijencija) i hipotenzijom potrebno je da se ozbiljno proceni da li treba da se daje terapija beta-blokatorima i da se razmotri primena nekih drugih aktivnih supstanci. Pacijente sa kardiovaskularnim bolestima treba stalno nadgledati da bi se uočili znaci pogoršanja ovih bolesti, kao i znaci neželjenih reakcija.

Zbog negativnog efekta na vreme sprovođenosti, pacijentima sa srčanim blokom prvog stepena beta-blokatori treba da se daju samo uz oprez.

Vaskularni poremećaji:

Pacijente sa ozbiljnim poremećajima/bolestima periferne cirkulacije (na primer, teški oblici Rejnoove bolesti ili Rejnoovog sindroma) treba lečiti uz oprez.

Respiratorni poremećaji:

Nakon primene nekih oftalmoloških beta-blokatora zabeleženi su slučajevi neželjenih reakcija na respiratorni sistem, uključujući smrtni ishod usled bronhospazma kod pacijenata sa astmom.

Lek Doglam treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa blagom/umerenom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP), i to samo u situacijama kada je moguća korist od primene terapije veća od mogućeg rizika.

Oštećenje funkcije jetre

Lek dorzolamid-hidrochlorid/timolol-maleat nije ispitivan kod pacijenata koji imaju oštećenje funkcije jetre, pa ga treba pažljivo upotrebljavati kod ovih pacijenata.

Imunologija i preosetljivost

Kao i drugi oftalmološki lekovi i lek Doglam se može resorbovati sistemski. Dorzolamid sadrži sulfonamidsku grupu koja se takođe nalazi i kod sulfonamida. Mogu se očekivati ista neželjena dejstva posle sistemske i posle površinske primene sulfonamida, uključujući ozbiljne reakcije poput *Stevens-Johnson-ov* sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Ukoliko se pojave ozbiljne reakcije ili preosetljivost treba prekinuti primenu ovog leka

Lokalna neželjena dejstva na oko, koja su slična dejstvima kapi za oči dorzolamid hidrochlorida, viđena su posle primene leka dorzolamid-hidrochlorid/timolol-maleat. Ako dođe do takvih reakcija treba razmotriti prekidanje primene ovog leka.

U toku terapije beta-blokatorima pacijenti koji su imali atopiju i pacijenti koji su imali teške anafilaktičke reakcije na različite alergene mogu jače reagovati na ponovljeno izglaganje tim alergenima. Može se desiti da ovi pacijenti ne reaguju na uobičajene doze adrenalina koje se koriste u lečenju anafilaktičkih reakcija.

Istovremena terapija

Efekti na intraokularni pritisak ili poznati efekti sistemske beta-blokade mogu da se pojačaju kada se timolol daje pacijentima koji već primaju neki sistemski beta-blokator. Odgovor ovih pacijenata na terapiju treba pažljivo da se nadgleda. Ne preporučuje se istovremena upotreba dva beta-adrenergička blokatora za lokalnu primenu (videti odeljak 4.5).

Ne preporučuje se istovremena upotreba dorzolamida i oralnih inhibitora karboanhidraze.

Povlačenje terapije

Kao i posle sistemske primene beta-blokatora, ako je neophodan prekid oftalmološke primene timolola kod pacijenata koji imaju koronarnu bolest srca, terapiju treba postepeno prekidati.

Dodatni efekti beta-blokatora

Hipoglikemija/dijabetes

Beta-blokatori treba da se primenjuju uz oprez kod pacijenata koji su podložni nastanku spontane hipoglikemije ili kod pacijenata sa nestabilnim dijabetesom zato što beta-blokatori mogu da maskiraju znake i simptome akutne hipoglikemije.

Terapija beta-blokatorima može sakriti neke simptome hipertiroidizma. Nagli prekid terapije beta-blokatorima može pogoršati simptome.

Bolest kornee

Oftalmološki beta-blokatori mogu da izazovu suvoću očiju. Pacijente sa oboljenjima kornee treba lečiti uz oprez.

Hirurška anestezija

Oftalmološki preparati beta-blokatora mogu da blokiraju sistemske efekte beta-agonista, na primer, adrenalina. Anesteziolog mora da se obavesti ako pacijent uzima timolol.

Terapija beta-blokatorima može pogoršati simptome miastenije gravis.

Dodatni efekti inhibicije karboanhidraze

Terapija oralnim inhibitorima karboanhidraze praćena je urolitijazom kao rezultat poremećaja acido-bazne ravnoteže, posebno kod pacijenata koji su imali kamen u bubregu. Iako nije bilo poremećaja acido-bazne ravnoteže posle primene leka dorzolamid-hidrohlid/timolol-maleat, kapi za oči, retko je prijavljivana urolitijaza. Obzirom da lek Doglam sadrži inhibitor karboanhidraze koji se primenjuje lokalno i koji se sistemski resorbuje, kod pacijenata koji su imali kamen u bubregu može postojati povećan rizik za nastanak urolitijaze u toku primene ovog leka.

Ostalo

Lečenje pacijenata koji imaju akutni glaukom zatvorenog ugla, pored primene okularnih hipotenzivnih lekova, zahteva i druge terapijske mere. Lek dorzolamid-hidrohlid/timolol-maleat nije ispitivan kod pacijenata koji imaju akutni glaukom zatvorenog ugla.

Kornealni edem i ireverzibilna kornealna dekompenzacija opisani su kod pacijenata koji su predhodno imali hronična kornealna oštećenja i/ili intraokularnu hiruršku intervenciju u vreme kada su koristili dorzolamid. Kod pacijenata sa malim brojem endotelnih ćelija postoji veća mogućnost za pojavu kornealnog edema. Kod ovih pacijenata lek Doglam treba pažljivo upotrebljavati.

Ablacija sudovnjače opisana je kod primene terapije supresije stvaranja očne vodice (timolol, acetazolamid) posle filtracionih operacija.

Kao i posle primene drugih lekova protiv glaukoma, kod nekih pacijenata opisana je slabija reakcija na oftalmološke preparate timolol maleata posle dugotrajne terapije. U kliničkim ispitivanjima, koja su sprovedena kod 164 pacijenta, koji su praćeni najmanje tri godine, nije bilo značajnih razlika u intraokularnom pritisku posle njegove inicijalne stabilizacije.

Benzalkonijum hlorid

Lek Doglam sadrži benzalkonijum-hlorid, koji može izazvati iritaciju očiju, suvoću oka i može uticati na suzni film i površinu rožnjače. Potrebno je koristiti sa oprezom kod pacijenata koji imaju simptome suvoće očiju i kod kojih je rožnjača kompromitovana. Potrebno je praćenje pacijenata pri dugotrajnoj upotrebi.

Primena kontaktnih sočiva

Lek Doglam sadrži benzalkonijum-hlorid kao konzervans. Pre primene leka Doglam skinuti kontaktna sočiva i sačekati najmanje 15 minuta pre njihovog ponovnog stavljanja. Poznato je da benzalkonijum-hlorid menja boju mekih kontaktnih sočiva.

Pedijatrijska populacija

Videti odeljak 5.1.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu rađene posebne studije u kojima su ispitivane interakcije leka dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat sa drugim lekovima.

U kliničkim ispitivanjima lek dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat je istovremeno upotrebljavan sa sledećim sistemskim lekovima pri čemu nije bilo neželjenih interakcija: ACE inhibitori, blokatori kalcijumskih kanala, diuretici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina, hormoni (npr. estrogen, insulin, tiroksin).

Postoji mogućnost aditivnog dejstva i nastanka hipotenzije i/ili značajne bradikardije ako se oftalmološki rastvor beta-blokatora primeni zajedno sa oralnim blokatorima kalcijumskih kanala, lekovima koji snižavaju nivoe kateholamina ili beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmicima (uključujući amjodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, gvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoamino oksidaze (MAO).

Opisani su slučajevi potencirane sistemske beta-blokade (npr. smanjen broj otkucaja srca, depresija) za vreme kombinovane terapije timolola i inhibitora CYP2D6 (npr. kinidin, fluoksetin, paroksetin).

Iako sam lek dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat ispoljava slab ili nikakav efekat na veličinu zenica, povremeno je opisivana midrijaza posle istovremene primene oftalmoloških beta- blokatora i adrenalina.

Beta-blokatori mogu povećati hipoglikemičko dejstvo antidijabetičnih lekova.

Oralni beta-blokatori mogu pogoršati povratnu hipertenziju do koje može doći posle povlačenja klonidina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Doglam se ne sme primenjivati tokom trudnoće.

Dorzolamid

Na raspolaganju nema odgovarajućih kliničkih podataka iz ispitivanja na trudnicama. Kod kunića, koji su dobili doze dorzolamida koje su bile toksične za skotnu ženku došlo je do teratogenih efekata (videti odeljak 5.3).

Timolol

Na raspolaganju nema odgovarajućih podataka za primenu timolola kod trudnica. Timolol ne sme da se primenjuje tokom trudnoće osim ukoliko to nije apsolutno neophodno. Videti odeljak 4.2 za podatke o smanjenju sistemske resorpcije.

Epidemiološke studije nisu pokazale malformativne efekte, ali je uočen rizik za nastanak intrauterusnog zastoja u rastu ploda prilikom oralne primene beta-blokatora. Pored toga, uočeni su znaci i simptomi beta-blokade (na primer, bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) kod novorođenčeta kada su beta-blokatori primenjivani sve do porođaja. Ako se ovaj lek daje sve do porođaja, potrebno je pažljivo pratiti novorođenče tokom prvih dana života.

Dojenje

Nije poznato da li se dorzolamid izlučuje u majčino mleko. Kod pacova u laktaciji koji su dobijali dorzolamid utvrđeno je smanjenje telesna mase mladunaca. Beta blokatori se izlučuju u majčino mleko. Ipak, pri primeni terapijskih doza timolola u kapima za oči mala je verovatnoća da će se u humanom mleku naći dovoljna količina potrebna da izazove kliničke simptome beta-blokade kod odojčeta. Za smanjenje sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2.

Ako je terapija lekom Doglam neophodna, ne preporučuje se dojenje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Neželjena dejstva, kao što je nejasan vid, kod nekih pacijenata mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i/ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U kliničkim ispitivanjima primene leka dorzolamid-hidrochlorid/timolol-maleat, 20 mg/mL+5 mg/mL, kapi za oči uočene neželjene reakcije bile su konzistentne sa neželjenim reakcijama koje su prethodno zabeležene kod primene dorzolamid hidrochlorida i/ili timolol maleata.

U kliničkim ispitivanjima 1035 pacijenata je bilo lečeno lekom dorzolamid-hidrochlorid/timolol-maleat. Kod oko 2,4% pacijenata je prekinuta terapija zbog lokalnih neželjenih dejstava na oko, dok je kod oko 1,2% pacijenata prekinuta terapija zbog alergijskih reakcija ili preosetljivosti (kao što je inflamacija očnih kapaka i konjunktivitis).

Kao i drugi oftalmološki lekovi za lokalnu primenu u oko, timolol se resorbuje u sistemska cirkulaciju. Ovo može da izazove slične neželjene reakcije kao one uočene kod sistemskih beta blokatora. Učestalost sistemskih neželjenih reakcija nakon lokalne primene u oko manja je nego nakon sistemske primene.

Prijavljena su sledeća neželjena dejstva posle upotrebe leka dorzolamid-hidrochlorid/timolol-maleat ili neke od njegovih komponenti u toku kliničkih ispitivanja ili kao post-marketinško iskustvo:

[Veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), nepoznate (učestalost ne može da se utvrdi na osnovu raspoloživih podataka)]

Klasa sistema organa (MedDRA)	Formulacija	Veoma česte	Česte	Povremene	Retke	Nepoznata učestalost**
Poremećaj imunskog	Dorzolamid-hidrochlorid/timol				znaci i simptomi	

sistema	ol-maleat, 20 mg/mL + 5 mg/mL, kapi za oči, rastvor				sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, pruritus, osip, anafilaksu	
	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor				znaci i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, lokalizovani i generalizovani osip, anafilaksu	pruritus
Poremećaji metabolizma i ishrane	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor					hipoglikemija
Psijatrijski poremećaji	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor			depresija*	nesanica* noćne more* gubitak pamćenja	halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	Dorzolamid hidrohlorid, kapi za oči, rastvor		glavobolja*		vrtočlavica*, parestezija*	
	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor		glavobolja*	vrtočlavica* * sinkopa*	parestezija*, pojačanje znakova i simptoma miastenije gravis, smanjen libido*, cerebrovaskularni akcident*, cerebralna ishemija	
Poremećaji oka	Dorzolamid-hidrohlorid/timolol maleat, 20 mg/mL + 5 mg/mL, kapi za oči, rastvor	osećaj peckanja i probadanja u oku	konjunktivalna injekcija, zamućen vid, kornealna erozija, svrab u oku, suženje			
	Dorzolamid hidrohlorid, kapi za oči, rastvor		inflamacija očnog kapka*, iritacija očnog kapka*	iritociklitis*	iritacija sa crvenilom*, bol*, stvaranje pokorice očnog kapka*, prolazna miopija (koja	osećaj stranog tela u oku

					nestaje nakon prekida terapije), kornealni edem*, okularna hipotonija*, ablacija sudovnjače (posle filtracione operacije)*	
	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor		znaci i simptomi iritacije oka uključujući blefaritis*, keratitis*, smanjena osetljivost kornee i suve oči*	poremećaji vida sa refraktivnim promenama (u nekim slučajevima zbog obustavljanja terapije mioticima)*	ptoza, diplopija, ablacija sudovnjače posle filtracione operacije* (videti odeljak 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)	svrab, suzenje, crvenilo oka, zamućen vid, kornealna erozija
Poremećaji uha i labirinta	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor				tinitus*	
Kardiološki poremećaji	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor			bradikardija*	bol u grudima*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivna srčana insuficijencija*, srčani arrest*, srčani blok	atrioventrikularni blok, srčana insuficijencija
	Dorzolamid hidrohlorid, kapi za oči, rastvor					Palpitacije, tahikardija
	Dorzolamid hidrohlorid, kapi za oči, rastvor					hipertenzija
Vaskularni poremećaji	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor				hipotenzija*, klaudikacija, Rejnoov fenomen*, hladne šake i stopala*	

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat, 20 mg/mL + 5 mg/mL, kapi za oči, rastvor		sinuzitis		nedostatak vazduha, respiratorna insuficijencija, rinitis, retko bronhospazam	
	Dorzolamid hidrohlorid, kapi za oči, rastvor				epistaksa*	dispnea
	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor			dispnea*	bronhospazam (predominantno kod pacijenata koji su već imali bronhospastičnu oboljenja)*, respiratorna insuficijencija, kašalj*	
Gastrointestinalni poremećaji	Dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat, 20 mg/mL + 5 mg/mL, kapi za oči, rastvor	disgezija				
	Dorzolamid hidrohlorid, kapi za oči, rastvor		muka*		iritacija grla, suva usta*	
	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor			muka*, dispepsija*	dijareja, suva usta*	disgezija, abdominalni bol, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat, 20 mg/mL + 5 mg/mL, kapi za oči, rastvor				kontakti dermatitis, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	Dorzolamid hidrohlorid, kapi za oči, rastvor				osip*	
	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor				alopecija*, psorijaziformni i osip ili egzacerbacija psorijaze*	osip na koži
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor				sistemska lupus eritematozus	mialgija
Poremećaji	Dorzolamid-			urolitijaza		

bubrega i urinarnog sistema	hidrohlorid/timolol-maleat, 20 mg/mL + 5 mg/mL, kapi za oči, rastvor					
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor				Pejronijeva bolest*, smanjen libido	seksualna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Dorzolamid hidrohlorid, kapi za oči, rastvor		astenija/umor			
	Timolol maleat, kapi za oči, rastvor			astenija/umor *		

* Ove neželjene reakcije su takođe opisane za dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat kao post-marketinško iskustvo.

** Dodatne neželjene reakcije su zabeležene sa oftalmološkim beta-blokatorima i mogu se eventualno javiti pri primeni leka Doglam.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu dostupni podaci koji se odnose na predoziranje leka kod ljudi posle akcidentalne ili namerne upotrebe leka dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat.

Simptomi

Postoje izveštaji o nehotičnom predoziranju sa oftalmološkim rastvorom timolol maleata što je rezultiralo sistemskim efektima koji su opisani i kod sistemskih beta-adrenergičkih blokatora kao što su vrtoglavica, glavobolja, nedostatak vazduha, bradikardija, bronhospazam i zastoj srca. Najčešći znaci i simptomi koji se mogu očekivati kod predoziranja dorzolamida su neravnoteža elektrolita, razvoj acidoze, kao i mogući efekti na centralni nervni sistem.

Dostupan je mali broj podataka koji se odnose na akcidentalno ili namerno predoziranje ljudi dorzolamid hidrohloridom. Posle oralnog unošenja opisana je pospanost. Posle površinske primene opisana su sledeća dejstva: mučnina, vrtoglavica, glavobolja, zamor, abnormalni snovi, disfagija.

Terapija

Lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno. Treba pratiti nivoe elektrolita u serumu (posebno kalijuma) i pH krvi. Pokazano je da se timolol ne uklanja dobro dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na oko; beta - adrenergički blokatori

ATC šifra: S01ED51

Mehanizam dejstva

Lek Dogram se sastoji od dve komponente: dorzolamid hidrohlorida i timolol maleata. Svaka od ove dve komponente snižava povišen intraokularni pritisak tako što različitim mehanizmima smanjuje sekreciju očne vodice.

Dorzolamid hidrohlorid je snažan inhibitor humane karboanhidraze II. Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim nastavcima oka smanjuje se sekrecija očne vodice tako što se usporava formiranje bikarbonatnih jona i redukuje transport natrijuma i tečnosti. Timolol maleat je neselektivni beta-adrenergički blokator. Precizan mehanizam dejstva timolol maleata u snižavanju intraokularnog pritiska nije jasno utvrđen, iako su studije sa fluoresceinom i tonografske studije ukazale da je dominantno dejstvo na smanjenje formiranja očne vodice. Međutim, u nekim studijama je pokazano blago povećanje isticanja tečnosti. Kombinovano dejstvo ova dva leka rezultiralo je dodatnim smanjenjem intraokularnog pritiska u poređenju sa svakim lekom primenjenim posebno.

Posle površinske primene lek Dogram snižava povišeni intraokularni pritisak bez obzira da li je praćen glaukomom. Povišen intraokularni pritisak je glavni faktor rizika u patogenezi oštećenja optičkog nerva i gubitka vidnog polja uzrokovanog glaukomom. Ovaj lek redukuje intraokularni pritisak pri čemu se ne javljaju česta neželjena dejstva kao što je noćno slepilo, akomodativni spazam i pupilarna konstrikcija.

Farmakodinamsko dejstvo

Klinička efikasnost i bezbednost

Kliničke studije u trajanju do 15 meseci sprovedene su da bi se uporedilo dejstvo leka dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat, 20 mg/mL+5 mg/mL, kapi za oči (koji je doziran ujutru i uveče pred spavanje) na snižavanje intraokularnog pritiska sa individualnom ili istovremenom primenom 0,5% timolola i 2,0% dorzolamida kod pacijenata sa glaukomom ili okularnom hipertenzijom koji su izabrani za ova ispitivanja. Ispitivanje je uključivalo i pacijente koji nisu ranije lečeni kao i one kod kojih monoterapija timololom nije bila dovoljno efikasna. Većina pacijenata je pre uključivanja u studiju bila lečena lokalnom monoterapijom beta-blokatorom. Rezultati kombinovanih studija pokazali su da je efekat leka dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat (koji je doziran ujutru i uveče pred spavanje) na sniženje intraokularnog pritiska bio veći od efekta monoterapije 2% dorzolamidom tri puta dnevno ili 0,5% timololom dva puta dnevno. Dejstvo leka dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat, 20 mg/mL+5 mg/mL, kapi za oči na sniženje intraokularnog pritiska bilo je ekvivalentno dejstvu istovremene terapije dorzolamidom dva puta dnevno i timololom dva puta dnevno. Ovaj efekat leka dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat, 20 mg/mL+5 mg/mL, kapi za oči, posle primene dva puta dnevno, potvrđen je merenjem u nekoliko vremenskih tačaka u toku dana i održavao se u toku dugotrajne primene.

Pedijatrijska populacija

Glavni cilj kontrolisane studije koja je trajala tri meseca bio je da se ispita bezbednost oftalmološkog rastvora 2% dorzolamid hidrohlorida kod dece mlađe od 6 godina. U studiju je bilo uključeno 30 pacijenata starosti od 2 do 6 godina, kod kojih je intraokularni pritisak bio kontrolisan na neodgovarajući način monoterapijom dorzolamidom ili timololom, koji su dobili lek dorzolamid-hidrohlorid/timolol-

maleat, 20 mg/mL+5 mg/mL, kapi za oči. Efikasnost kod ovih pacijenata nije određena. U ovoj maloj grupi, pacijenti su dobro podnosili primenu leka dorzolamid-hidrohlorid/timolol-maleat, 20 mg/mL+5 mg/mL, kapi za oči dva puta dnevno, pri čemu je 19 pacijenata završilo predviđeni period lečenja, dok je kod 11 pacijenata prekinuta terapija zbog hirurške intervencije, promene leka ili drugih razloga.

5.2. Farmakokinetički podaci

Dorzolamid hidrohlorid

Za razliku od oralno primenjenih inhibitora karboanhidraze, lokalna primena dorzolamid hidrohlorida ispoljila je direktna dejstva na oko i to u mnogo manjim dozama u odnosu na sistemsku primenu, a time i sa manjom sistemskom izloženošću. U kliničkim ispitivanjima na ovaj način je dobijeno sniženje intraokularnog pritiska bez poremećaja acido-bazne ravnoteže ili promena karakteristika elektrolita, što je karakteristika oralne primene inhibitora karboanhidraze.

Kad se primeni lokalno dorzolamid ulazi u sistemsku cirkulaciju. Da bi se odredio potencijal za sistemsku inhibiciju karboanhidraze posle površinske primene određivana je koncentracija aktivne supstance leka i metabolita u eritrocitima i merena inhibicija karboanhidraze u plazmi i eritrocitima. Dorzolamid se akumulira u eritrocitima u toku hroničnog doziranja kao rezultat selektivnog vezivanja za karboanhidrazu II, dok se veoma male koncentracije slobodnog leka zadržavaju u plazmi. Dorzolamid formira jedan N-desetil metabolit koji slabije inhibira karboanhidrazu II u odnosu na dorzolamid, ali koji inhibira manje aktivan izoenzim karboanhidrazu I. Ovaj metabolit se takođe akumulira u eritrocitima u kojima se uglavnom vezuje za karboanhidrazu I. Dorzolamid se umereno vezuje za proteine plazme (oko 33%). Dorzolamid se uglavnom izlučuje nepromenjen preko urina, kao i njegov metabolit. Posle prestanka doziranja, dorzolamid se ispira iz eritrocita nelinearno tako da najpre dolazi do brzog smanjenja koncentracije leka, a zatim do faze sporije eliminacije sa poluvremenom od oko 4 meseca.

Kad se dorzolamid davao oralnim putem da bi se simulirala maksimalna sistemka ekspozicija posle dugotrajne lokalne okularne primene, ravnotežno stanje je postignuto posle 13 nedelja. U ravnotežnom stanju nije bilo slobodnog oblika aktivne supstance leka ili metabolita u plazmi, inhibicija karboanhidraze u eritrocitima bila je manja nego što se predpostavljalo da je neophodno za farmakološki efekat na funkciju bubrega ili respiraciju. Slični farmakokinetički rezultati dobijeni su i posle hronične površinske aplikacije dorzolamid hidrohlorida. Međutim, kod nekih starijih pacijenata koji su imali oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-60 mL/min) bila je veća koncentracija metabolita u eritrocitima, ali nije bilo značajnijih razlika u inhibiciji karboanhidraze kao ni klinički značajnih sistemskih neželjenih dejstava koji bi se direktno mogli pripisati ovom rezultatu.

Timolol maleat

U ispitivanju koncentracije aktivne supstance leka kod šest pacijenata sistemka ekspozicija timololu je određivana posle površinske aplikacije oftalmološkog rastvora 0,5% timolol maleata dva puta dnevno. Najveća srednja koncentracija u plazmi posle jutarnjeg doziranja bila je 0,46 nanograma/mL, a posle popodnevnog doziranja 0,35 nanograma/mL.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Bezbednosni profil pojedinačnih komponenti posle okularne i sistemske primene su dobro poznati.

Dorzolamid

Kod skotnih ženki kunića koje su primile toksične doze dorzolamida povezane s metaboličkom acizodom primećene su malformacije tela pršljenova.

Timolol

U studijama na životinjama nije uočen teratogeni efekat.

Kod životinja koje su lokalno tretirane oftalmološkim rastvorom dorzolamid hidrohlorida i timolol maleata ili posle istovremene primene ovih lekova nije bilo neželjenih efekata na oko. *In vitro* i *in vivo* studije sa svakom komponentom nisu ukazale na mutageni potencijal. Prema tome, ne očekuje se da će terapijske doze leka Dogram predstavljati značajan rizik za bezbednu primenu kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E 421);
Hidroksietilceluloza 6400-11900mPas;
Natrijum-citrat;
Benzalkonijum-hlorid;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 28 dana.
Čuvati na temperature do 25°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je plastična bočica od polietilena niske gustine (LDPE), sa kapaljkom od polietilena niske gustine (LDPE) i zatvaračem od polietilena visoke gustine (HDPE).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 5 mL rastvora i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461947 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.07.2024

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2024.