

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дорзасопт 2%/0,5% капки за очи, разтвор

Dorzasopt 2%/0.5% eye drops, solution

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Реа. № 20210026

Разрешение № В6/МММБ-53275

Одобрение № 05. 02. 2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 22,25 mg дорзоламидов хидрохлорид (*dorzolamide hydrochloride*), съответстващ на 20 mg дорзоламид (*dorzolamide*), и 6,83 mg тимололов малеат (*timolol maleate*), съответстващ на 5 mg тимолол (*timolol*).

Помощно вещество с известно действие: бензалкониев хлорид 0,075 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

1 ml разтвор съдържа 30 капки.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Бистър, безцветен до почти безцветен, леко вискозен разтвор.

Осмоалитет: 270 – 340 mOsmol/kg.

pH: 5,0 – 6,0

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Показан е за лечение на повишено вътреочно налягане (ВОН) при пациенти с откритоъгълна глаукома или псевдоексфолиативна глаукома, когато монотерапията с локален бета-блоккер не е достатъчна.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка



Дозировката е една капка Дорзасопт в конюнктивалния сак на засегнатото/ите око/очи два пъти дневно.

Ако се използва друго локално офталмологично средство, между приложението на Дорзасопт и това средство трябва да има интервал от поне 10 минути.

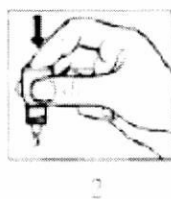
Пациентите трябва да бъдат инструктирани да измиват ръцете си преди употреба и да внимават върхът на капкомера да не допира окото или околните структури.

Пациентите трябва също да бъдат инструктирани, че при неправилно използване разтворите за очи могат да се замърсят с често срещани бактерии, за които е известно, че могат да причинят очни инфекции. Употребата на замърсени разтвори може да доведе до сериозно увреждане на окото и последваща загуба на зрението.

Пациентите трябва да бъдат информирани как се използва правилно бутилката.

Начин на приложение

Използвайте Дорзасопт като единствените капки за очи.



1. Вземете флакона Дорзасопт и огледало.
2. Измийте ръцете си.
3. Отворете капачката.
4. Дръжте флакона с помощта на палеца си и останалите пръсти така, че върхът му да сочи надолу.
5. Наклонете глава назад. Дръпнете долния си клепач надолу с чист пръст, за да се образува малък „джоб“ между клепача и окото Ви. В това поле се накапва капката (фигура 1).
6. Приближете върха на флакона близо до окото си. Използвайте огледало за помощ.



7. Не позволявайте на ръба на флакона да влиза в контакт със зоната около очите или клепачите. Това може да замърси капките.

8. С леко натискане с показалеца по дъното на обърнатия надолу флакон се образува и освобождава една капка Дорзасопт.

9. Не натискайте флакона по ръбовете му. Флаконът е направен така, че трябва да се натиска леко по дъното (фигура 2).

10. Ако Ви е предписано да прилагате лекарството и в двете очи, повторете същите стъпки и за другото око.

11. Затворете добре капачката на флакона веднага след употреба.

12. Всеки път използвайте един и същи флакон.

Ако капката не попадне в окото, опитайте отново.

НЕ ДОКОСВАЙТЕ ОКОТО ИЛИ КЛЕПАЧА СИ С ВЪРХА НА КАПКОМЕРА.

След употреба на Дорзасопт натиснете с пръст ъгъла на окото си до носа или затворете клепачите си за 2 минути. Това предпазва навлизането на Дорзасопт в слъзния канал.

Различни възрастови групи

Педиатрична популация

Има ограничен опит с Дорзасопт при кърмачета и деца.

Употреба при хора в старческа възраст

В проучвания, проведени с комбинация от дорзоламид и тимолол в Дорзасопт, ефектите на Дорзасопт са били сходни както при хора в старческа възраст, така и при по-млади пациенти.

Специални случаи на употреба

Няма специални случаи на употреба.



Бъбречна/чернодробна недостатъчност

Уведомете Вашия лекар за всякакви проблеми с бъбреците или черния дроб, които имате или от които сте страдали в миналото.

4.3 Противопоказания

Дорзасопт е противопоказан при пациенти с:

- реактивни заболявания на дихателните пътища, включително бронхиална астма, анамнеза за бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест;
- синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, сино-атриален блок, атриовентрикуларен блок втора и трета степен, който не се контролира с пейсмейкър, изявена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок;
- тежко бъбречно увреждане ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) или хиперхлоремична ацидоза;
- свръхчувствителност към някое от активните вещества или и към двете активни вещества, или към някое от помощните вещества.

Изброените по-горе противопоказания се отнасят за съставките и не са специфични за комбинацията.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции от страна на сърдечно-съдовата/дихателната система

Както и други локални офталмологични продукти, тимолол има системна абсорбция. Поради съдържащия се в него бета-блокатор – тимолол, могат да се развият същите типове сърдечно-съдови, белодробни и други нежелани реакции, както при приложение на системни бета-блокери. Честотата на системни НЛР след локално приложение в окото е по-ниска, отколкото при системно приложение. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Сърдечни нарушения

При пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. исхемична болест на сърцето, стенокардия на Prinzmetal и сърдечна недостатъчност) и артериална хипотония, лечението с бета-блокери трябва да бъде обмислено внимателно, като трябва да се има предвид и възможността за лечение с други активни субстанции. Пациентите със сърдечно-съдови заболявания трябва да са под наблюдение за признаци на влошаване на тези заболявания и на нежелани реакции.



Поради негативния им ефект върху проводното време, бета-блокери трябва да се предписват с повишено внимание на пациенти със сърдечен блок от I степен.

Съдови нарушения

Пациентите с тежки периферни циркулаторни нарушения/заболявания (напр. тежки форми на болест на Reynaud или синдром на Reynaud) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Респираторни нарушения

При пациенти с астма има съобщения за респираторни нежелани реакции, включително и смърт в резултат на бронхоспазъм, след приложение на някои офталмологични бета-блокери.

Дорзасопт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека/умерено тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Чернодробно увреждане

Този лекарствен продукт не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане и следователно трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти.

Имунология и свръхчувствителност

Както и други локални офталмологични продукти, и при този лекарствен продукт е възможна системна абсорбция. Дорзоламид притежава сулфонамидна група, каквато има и при сулфонамидните продукти. Поради това при локалното му приложение могат да се развият същите нежелани реакции, както при системно приложение на сулфонамиди, включително тежки реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Ако се появят признаци на сериозна нежелана реакция или реакция на свръхчувствителност, спрете приложението на този продукт

Локални нежелани реакции от страна на очите, сходни с наблюдаваните при приложение на дорзоламидов хидрохлорид капки за очи, са наблюдавани и при приложение на този лекарствен продукт. Ако подобни реакции се развият, трябва да се обмисли спиране на лечението с този лекарствен продукт.

Докато приемат бета-блокери, пациентите с анамнеза за атопия или тежка анафилактична реакция към различни алергени може да са с повишена реактивност при повторен контакт с такива алергени и да не се повлияят от обичайните дози адреналин, използвани за лечение на анафилактични реакции.



Съпътстващо лечение

При приложение на тимолол на пациенти, които вече приемат системен бета-блоккер, ефектът върху вътреочното налягане или известните системни ефекти на бета-блокадата може да бъдат потенцирани. При тези пациенти отговорът на лечението трябва да се следи стриктно. Не се препоръчва едновременната употреба на два локални бета-блоккера (вж. точка 4.5).

Спиране на лечението

Както при лечение със системни бета-блоккери, ако се налага спиране на локалния тимолол при пациенти с исхемична болест на сърцето, лечението трябва да се прекрати постепенно.

Допълнителни ефекти на бета-блокадата

Хипогликемия/диабет

Бета-блоккерите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, които са склонни към спонтанно развитие на хипогликемия или пациенти с нестабилен диабет, тъй като могат да маскират признаците и симптомите на острата хипогликемия.

Бета-блоккерите могат също да маскират признаците на хипертиреозидизъм. Внезапното спиране на лечението с бета-блоккери може да предизвика влошаване на симптомите.

Заболявания на роговицата

Офталмологичните бета-блоккери могат да предизвикат сухота в очите. Пациентите със заболявания на роговицата трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Хирургична анестезия

Офталмологичните бета-блоккери могат да потиснат системните бета-миметични ефекти, например на адреналина. Ако пациентът получава тимолол, анестезиологът трябва да бъде предупреден за това.

Лечението с бета-блоккери може да влоши симптомите на миастения гравис.

Допълнителни ефекти на инхибирането на карбоанхидразата

Лечението с перорални инхибитори на карбоанхидразата е свързано с уролитиаза вследствие на нарушения на алкално-киселинното равновесие, особено при пациенти с анамнеза за нефролитиаза. Въпреки че при приложение на този лекарствен продукт не са наблюдавани отклонения в алкално-киселинното равновесие, има нечести съобщения за уролитиаза. Тъй като в състава на Дорзасопт влиза локален инхибитор на карбоанхидразата, който има и системна абсорбция, по време на употребата на този



лекарствен продукт пациентите с анамнеза за нефролитиаза може да са с повишен риск за развитие на уролитиаза.

Други

Лечението на пациенти с остра закритоъгълна глаукома изисква и други терапевтични интервенции в допълнение на средствата, понижаващи вътреочното налягане. Този лекарствен продукт не е проучван при пациенти с остра закритоъгълна глаукома.

При пациенти с предшестващи хронични роговични дефекти и/или анамнеза за вътреочни операции има съобщения за оток на роговицата и необратима корнеална декомпенсация по време на употребата на дорзоламид. При пациенти с нисък брой на ендотелните клетки съществува повишен риск за развитие на оток на роговицата. При предписване на Дорзасопт на пациенти от тази група трябва да се вземат предпазни мерки. При прилагане на лекарства, потискащи продукцията на вътреочна течност (напр. тимолол, ацетазоламид) след филтрационни процедури има съобщения за отлепване на хориоидеята.

Както и при приложение на други лекарства за лечение на глаукома, след продължително локално лечение с тимололов малеат има съобщения за отслабване на отговора към него. В клинични проучвания обаче, в които са проследявани 164 пациенти в продължение на поне три години, след първоначалното стабилизиране не са установени значими разлики в средното вътреочно налягане.

Използване на контактни лещи

Този лекарствен продукт съдържа консервант бензалкониев хлорид, който може да предизвика дразнене на окото. Лещите трябва да се свалят преди накапване на лекарствения продукт и да се поставят обратно най-малко 15 минути след това. Бензалкониевият хлорид променя цвета на меките контактни лещи.

Педиатрична популация

Вижте точка 5.1.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специални проучвания за лекарствените взаимодействия с Дорзасопт.

В клинично проучване този лекарствен продукт е използван едновременно със следните системни лекарства без данни за нежелани лекарствени взаимодействия: АСЕ-инхибитори



калциеви антагонисти, диуретици, нестероидни противовъзпалителни средства, включително аспирин и хормони (напр. естроген, инсулин, тироксин).

Съществува вероятност за синергизъм, водещ до хипотония и/или изразена брадикардия при едновременно приложение на офталмологични бета-блокери с перорални калциеви антагонисти, антиадренергични лекарства с централно действие или бета-блокери, антиаритмични лекарства (включително амиодарон), сърдечни гликозиди, парасимпатикомиметици, гванетидин/опиоидни аналгетици и инхибитори на моноаминооксидазата (MAO).

Има съобщения за потенциране на системните прояви на бета-блокадата (напр. понижена сърдечна честота, депресия) при едновременно лечение с инхибитори на CYP2D6 (напр хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Въпреки че Дорзасопт сам по себе си не оказва никакъв ефект или оказва слаб ефект върху размера на зеницата, има спорадични съобщения за мидриаза в резултат на едновременно приложение на офталмологични бета-блокери и адреналин (епинефрин).

Бета-блокерите могат да потенцират хипогликемичния ефект на антидиабетните продукти. Пероралните бета-блокери могат да обострят рибанунд-хипертонията след спиране на приема на клонидин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Дорзасопт не трябва да се прилага по време на бременност.

Дорзоламид

Липсват достатъчно клинични данни за експозиция по време на бременност. При зайци дорзоламид има тератогенен ефект при токсични за майката дози (вж. точка 5.3).

Тимолол

Няма достатъчно данни за употребата на тимолол от бременни жени. Тимолол не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако това не е безусловно необходимо. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Епидемиологичните проучвания не показват наличието на малформативни ефекти, но при перорално приложение на бета-блокери показват риск за интраутеринна ретардация. В допълнение при новороденото може да се наблюдават признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, артериална хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия), ако преди раждането са прилагани бета-блокери. Ако този лекарствен



продукт се прилага преди раждането, новороденото трябва да е под строг контрол през първите дни от живота му.

Употреба по време на кърмене

Не е известно дали дорзоламид се екскретира в кърмата. При кърмещи плъхове, получаващи дорзоламид, е установено забавяне в наддаването на тегло на потомството. Бета-блокери се екскретират в кърмата. Въпреки това при терапевтични дози на тимолол в капки за очи няма вероятност в кърмата да присъстват количества, достатъчни да предизвикат клинични симптоми на бета-блокада при кърмачето. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Ако се налага лечение с Дорзасопт, кърменето не се препоръчва

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Възможните нежелани реакции като замъглено зрение могат да засегнат способността на някои пациенти да шофират и/или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинично проучване на Дорзасопт наблюдаваните лекарствени реакции са сходни със съобщаваните преди това при приложение на дорзоламидов хидрохлорид и/или тимололов малеат.

По време на клинични проучвания Дорзасопт е прилаган при 1 035 пациенти. При приблизително 2,4% от всички пациенти лечението с този лекарствен продукт е преустановено поради локални нежелани реакции от страна на очите, а при приблизително 1,2% от всички пациенти лечението е преустановено поради локални нежелани реакции от страна на очите, предполагащи алергия или свръхчувствителност (като възпаление на клепача или конюнктивит).

Следните нежелани реакции са съобщени при приложение на Дорзасопт или на някоя от съставките му по време на клинични проучвания или през постмаркетинговия период:

Както и други локални офталмологични продукти, тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да причини нежелани реакции, сходни с тези при приложение на системни бета-блокери. Честотата на системни НЛР след приложение на локални офталмологични продукти е по-ниска, отколкото при системно приложение.

Много чести: ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редки ($< 1/1\ 000$ до $< 1/1\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



| Системо- органен клас (MedDRA) | Лекарстве- на форма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота** |
|--|---|----------------|-------|-----------|--|---------------------------|
| Нарушения на имунната система | <u>Дорзасопт</u> | | | | признаци и симптоми на алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария, пруритус, обрив, анафилаксия | |
| | <u>Тимололов малеат капки за очи, разтвор</u> | | | | признаци и симптоми на системни алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария, локализиран и генерализиран обрив, анафилаксия | пруритус |
| Нарушения на метаболизма и храненето | <u>Тимололов малеат капки за очи, разтвор</u> | | | | | хипогликемия |
| Психични нарушения | <u>Тимололов малеат капки за очи, разтвор</u> | | | депресия* | безсъние*, кошмари*, загуба на паметта | |



| Системо- органичен клас (MedDRA) | Лекарстве- на форма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота** |
|---|---|------------------------|---|------------------------|--|---------------------------|
| Нарушения на нервната система | <u>Дорзолами- дов хидрохло- рид капки за очи, разтвор</u> | | главоболие* | | замайване*, парестезии* | |
| | <u>Тимололов малеат капки за очи, разтвор</u> | | главоболие* | замайване*, синкоп* | парестезии*, влошаване на признаците и симптомите на миастения гравис, понижено либидо*, мозъчно- съдов инцидент*, мозъчна исхемия | |
| Нарушения на очите | <u>Дорзасопт</u> | парене и смъдене | инфекция на конюнктива- та, замъглено виждане, ерозии на роговицата, сърбеж в очите, сълъзене | | | |
| | <u>Дорзолами- дов хидрохло- рид капки за очи, разтвор</u> | | възпаление на клепача*, дразнене на клепача* | иридо- циклит* | дразнене, включително зачервяване*, болка*, крусти по клепача*, преходна миопия | |



| Системо- органен клас (MedDRA) | Лекарстве- на форма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота** |
|---|---|----------------|--|--|---|---|
| | | | | | (която отзвучава след спиране на лечението), оток на роговицата*, хипотония на очната ябълка*, отлепване на хориоидеята (след филтрационна хирургия)* | |
| | <u>Тимололов малеат капки за очи, разтвор</u> | | признаци и симптоми на дразнене на очите, включително блефарит*, кератит*, понижена чувствител- ност на роговицата и сухота в очите* | зрителни нарушения, включител- но промени в рефракция- та, (в някои случаи поради спиране на миотичната терапия)* | птоза*, диплопия. отлепване на хориоидеята след филтрационна хирургия* (вж. Специални предупрежде- ния и предпазни мерки при употреба, 4.4) | сърбеж, сълзене, зачервяване, замъглено виждане, ерозии на роговицата |
| Нарушения на ухото и лабиринта | <u>Тимололов малеат капки за очи, разтвор</u> | | | | тинитус* | |



| Системо- органен клас (MedDRA) | Лекарстве- на форма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота** |
|--|--|----------------|---------|-------------------|--|---|
| Сърдечни нарушения | <u>Тимололов</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи,</u> <u>разтвор</u> | | | брадикар- дия* | болка в гърдите*, палпитации*, оток*, аритмия*, застойна сърдечна недоста- тъчност*, сърдечен арест*, сърдечен блок | атрио- вентрикула- рен блок, сърдечна недоста- тъчност |
| Съдови нарушения | <u>Тимололов</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи,</u> <u>разтвор</u> | | | | артериална хипотония*, клаудикацио, феномен на Reynaud*, студени ръце и крака* | |
| Респираторни, гърдни и медиастинал- ни нарушения | <u>Дорзасопт</u> | | синусит | | задух, дихателна недоста- тъчност, ринит, рядко - bronхоспазм | |
| | <u>Дорзолами</u> <u>дов</u> <u>хидрохло-</u> <u>рид капки</u> <u>за очи,</u> <u>разтвор</u> | | | | епистаксис | |
| | <u>Тимололов</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи,</u> <u>разтвор</u> | | | диспнея* | bronхоспазм (предимно при пациенти със съществува- | |



| Системо- органен клас (MedDRA) | Лекарстве- на форма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота** |
|---|--|----------------|---------|------------------------|--|---|
| | | | | | шо спастично заболяване)*, дихателна недостатъч- ност, кашлица* | |
| Стомашно- чревни нарушения | <u>Дорзасопт</u> | дисгеу- зия | | | | |
| | <u>Дорзолами дов хидрохло- рид капки за очи, разтвор</u> | | гадене* | | дразнене на гърлото, сухота в устата* | |
| | <u>Тимололов малеат капки за очи, разтвор</u> | | | гадене*, диспепсия* | диария, сухота в устата* | дисгеузия. болки в корема, повръщане |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | <u>Дорзасопт</u> | | | | контактен дерматит, синдром на Stevens- Johnson, токсична епидермална некролиза | |
| | <u>Дорзолами дов хидрохло- рид капки за очи, разтвор</u> | | | | обрив* | |



| Системо-органен клас (MedDRA) | Лекарствена форма | Многочести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота** |
|--|--|------------|--------------------|--------------------|--|-------------------------|
| | <u>Тимололов</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи,</u> <u>разтвор</u> | | | | алопеция*, псориази- формен обрив или обостряне на псориазис* | кожен обрив |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | <u>Тимололов</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи,</u> <u>разтвор</u> | | | | системен лупус еритематодес | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | <u>Дорзасопт</u> | | | уролитиаза | | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | <u>Тимололов</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи,</u> <u>разтвор</u> | | | | болест на Reynolds*, понижено либидо | сексуална дисфункция |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | <u>Дорзолами</u> <u>дов</u> <u>хидрохло-</u> <u>рид капки</u> <u>за очи,</u> <u>разтвор</u> | | астения/ умора* | | | |
| | <u>Тимололов</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи,</u> <u>разтвор</u> | | | астения/ умора* | | |

*Тези нежелани реакции са наблюдавани и при приложение на Дорзасопт по време на постмаркетинговия период



****Допълнителни нежелани реакции са наблюдавани при употребата на други офталмологични бета-блокери и е възможно да се развият и при Дорзасопт**

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Липсват данни по отношение на случайно или умишлено поглъщане на Дорзасопт при хора.

Симптоми

Има съобщения за предозиране на тимололов малеат разтвор за очи по невнимание, което води до развитие на системни ефекти, сходни с наблюдаваните при предозиране на системни бета-блокери като например замаяност, главоболие, задух, брадикардия, бронхоспазъм и асистолия. Най-честите признаци и симптоми, които могат да се очакват при предозиране на дорзоламид са: електролитни нарушения, развитие на ацидоза и евентуално ефекти от страна на централната нервна система.

Данните относно случайно или умишлено предозиране на дорзоламидов хидрохлорид при хора са ограничени. При поглъщане през устата има съобщения за сомнолентност. При локално приложение има съобщения за следните ефекти: гадене, замаяност, главоболие, умора, необичайни сънища и дисфагия.

Лечение

Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Трябва да се проследяват нивата на серумните електролити (особено на калия) и рН на кръвта. Проучванията показват, че тимолол не се диализира лесно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиглаукомни препарати и миотици, бета-адренергични блокери, тимолол, комбинации, АТС код: S01ED51



Механизъм на действие

Дорзасопт се състои от два компонента: дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат. Всеки един от тези компоненти понижава повишеното вътреочно налягане чрез потискане секрецията на вътреочна течност, но постига това по различен механизъм.

Дорзоламидовият хидрохлорид е мощен инхибитор на човешката карбоанхидраза II. Инхибирането на карбоанхидразата в цилиарното тяло на окото намалява продукцията на вътреочна течност вероятно чрез забавяне на образуването на бикарбонатни йони, което води до последващо ограничаване на транспорта на натрий и вода. Тимололовият малеат е неселективен бета-адренергичен блокер. За момента точният механизъм на действие, по който тимололовият малеат намалява вътреочното налягане, не е напълно изяснен, въпреки че флуоресцеиновата ангиография и тонографските изследвания показват, че основното му действие се изразява в намаляване на образуването на вътреочна течност. В някои проучвания обаче се отбелязва леко увеличаване на нейното оттичане. Комбинираният ефект на тези две средства води до допълнително понижаване на вътреочното налягане (ВОН) в сравнение с това, което се постига при прилагането на всяка една от двете съставки поотделно.

След локално приложение този лекарствен продукт намалява повишеното вътреочно налягане, независимо дали то е свързано с глаукома. Повишеното вътреочно налягане е значим рисков фактор в патогенезата на увреждането на зрителния нерв и загубата на зрително поле при глаукома. Този лекарствен продукт намалява вътреочното налягане без да предизвиква честите нежелани ефекти на миотиците като нощна слепота, спазъм на акомодацията и свиване на зениците.

Фармакодинамични ефекти

Клинични ефекти

Проведени са клинични проучвания с продължителност до 15 месеца, за да се сравни ефектът на Дорзасопт два пъти дневно (прилаган сутрин и вечер преди лягане) по отношение на понижаването на ВОН с ефектите на отделно и едновременно прилагани тимолол 0,5% и дорзоламид 2% при пациенти с глаукома или очна хипертония, за които комбинираното лечение е преценено като удачно. В това число влизат както нелекувани пациенти, така и пациенти, при които само с тимолол като монотерапия не е бил постигнат задоволителен контрол. Повечето пациенти са лекувани с монотерапия с локален бета-блокатор преди включване в проучването. Анализът на проучванията показва, че ефектът на Дорзасопт два пъти дневно по отношение на понижаването на ВОН е по-голям от този на монотерапията както с дорзоламид 2% три пъти дневно, така и с тимолол 0,5% два пъти дневно. Ефектът на Дорзасопт два пъти дневно по отношение на понижаването на ВОН е еквивалентен на този на едновременното приложение на дорзоламид два пъти дневно и тимолол два пъти дневно. Ефектът на Дорзасопт два пъти дневно по отношение на



понижаването на ВОН е доказан чрез измерване на ВОН в различни часове на деня, като при дългосрочно приложение този ефект се запазва.

Педиатрична популация

Проведено е тримесечно контролирано проучване с главна цел документиране на безопасността на капки за очи дорзоламидов хидрохлорид 2% при деца на възраст под 6 години. В това отворено проучване 30 пациенти на възраст под 6 години и по-голяма или равна на 2 години, при които ВОН не се контролира в достатъчна степен чрез монотерапия с дорзоламид или тимолол, са лекувани с Дорзасопт. При тези пациенти ефикасността не е установена. В тази малка група пациенти, Дорзасопт два пъти дневно като цяло се понася добре, като 19 пациенти са завършили проучването, а 11 са отпаднали поради операция, промяна на лечението или поради друга причина.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дорзоламидов хидрохлорид

За разлика от пероралното приложение на инхибитори на карбоанхидразата, локалното приложение на дорзоламидов хидрохлорид му позволява да прояви ефектите си директно в окото в значително по-ниска доза и следователно по-ниска системна експозиция. В клиничните проучвания това води до понижаване на ВОН без алкално-киселинните или електролитни нарушения, характерни за пероралните инхибитори на карбоанхидразата.

При локално приложение дорзоламид достига системната циркулация. За да се оцени потенциалът за системно инхибиране на карбоанхидразата след локално приложение, са измерени концентрациите на активното вещество и метаболитите му в еритроцитите и плазмата, както и инхибирането на еритроцитната карбоанхидраза. При продължително приложение дорзоламид кумулира в еритроцитите в резултат на селективно свързване с карбоанхидраза II (КА-II), като в плазмата концентрацията на свободното активно вещество се поддържа изключително ниска. Изходното активно вещество се превръща в единствен N-дезетил метаболит, който е по-слаб инхибитор на КА-II в сравнение с изходното активно вещество, но инхибира и един от по-слабо активните изоензими (КА-I). Този метаболит също кумулира в еритроцитите, където се свързва предимно с КА-I. Дорзоламид се свързва с плазмените протеини в умерена степен (приблизително 33%). Дорзоламид се екскретира основно непроменен с урината; метаболитът също се екскретира с урината. След преустановяване на прием еритроцитите се очистват от дорзоламид нелинейно, което води до първоначално бързо намаляване на концентрацията на активното вещество, последвано от по-бавна фаза на елиминиране с полуживот около 4 месеца.



При перорално приложение на дорзоламид с цел симулиране на максимална системна експозиция след дългосрочно локално приложение в окото, стационарно състояние се постига в рамките на 13 седмици. В стационарно състояние в плазмата на практика няма свободно активно вещество или метаболит; инхибирането на КА в еритроцитите е по-слабо изразено от очакваното, което е необходимо за проявата на фармакологичен ефект върху бъбречната функция или дишането. Сходни фармакокинетични резултати са получени след продължително локално приложение на дорзоламидов хидрохлорид. Въпреки това някои възрастни пациенти с бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс 30-60 ml/min) са с по-висока концентрация на метаболита в еритроцитите, но без значими разлики в инхибирането на карбоанхидразата и без клинично значими системни нежелани ефекти, които да могат да се отдадат пряко на тази находка.

Тимололов малеат

При проучване на плазмената концентрация на активното вещество при 6 участници е определена системната експозиция на тимолол при двукратно дневно локално приложение на 0,5% тимололов малеат разтвор за очи. Средната пикова плазмена концентрация след сутрешно приложение е 0,46 ng/ml, а след вечерно приложение е 0,35 ng/ml.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Очните и системните профили на безопасност на отделните компоненти са добре известни.

Дорзоламид

При зайци, на които е прилаган дорзоламид в токсични за майката дози, свързани с метаболитна ацидоза, са наблюдавани малформации на телата на прешлените.

Тимолол

Проучванията върху животни не показват наличие на тератогенен ефект.

В допълнение, не са наблюдавани нежелани ефекти от страна на очите при животни, на които са прилагани локално разтвор за очи дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат, нито при такива, на които дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат са прилагани заедно. Проучванията *in vitro* и *in vivo* на всеки един от компонентите не показват наличие на мутагенен потенциал. Поради това при прилагане на Дорзасопт в терапевтични дози не се очаква особен риск за хора.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид

Хидроксиетилцелулоза

Натриев хидроксид (E524)

Манитол (E421)

Лимонена киселина монохидрат

Натриев хидроксид или хлороводородна киселина, концентрирана (за корекция на рН)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

48 месеца

Да се използва в рамките на 4 седмици след първото отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Дорзасопт представлява бистър, безцветен, до почти безцветен, леко вискозен разтвор.

5 ml капки за очи в непрозрачна бутилка от LDPE, с капкомер от LDPE и капачка на винт от HDPE със защитен пръстен, в картонена кутия с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ВОРЛД МЕДИСИНЕ ЕВРОПА ЕООД

Бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3

1700 София

България



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2020

