

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дорзолол SD 20 mg/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор  
Dorsolol SD 20 mg/ml + 5 mg/ml eye drops, solution

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от разтвора съдържа 20 mg дорзоламид (*dorzolamide*) като дорзоламидов хидрохлорид и 5 mg тимолол (*timolol*) като тимололов малеат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор  
Еднодозова опаковка  
Безцветен, прозрачен, вискозен разтвор без видими частици.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е показан за лечение на повишено вътреочно налягане (ВОН) при пациенти с откритоъгълна глаукома или псевдоексфолиативна глаукома, в случаите когато локалното приложение на бета-блокери като монотерапия е неефективно.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Дозата е една капка Дорзолол SD в (конюнктивалния сак) на засегнатото око (очи) два пъти дневно.

Ако се използва друг офталмологичен продукт, Дорзолол SD и другият продукт трябва да се прилагат през интервал не по-малък от 10 минути.

Дорзолол SD представлява стерилен разтвор, който не съдържа консерванти. Разтворът от една индивидуална опаковка за еднократна употреба трябва да се приложи веднага след първо отваряне в засегнатото око (очи). Тъй като не може да се поддържа стерилност след отваряне на индивидуалната опаковка за еднократна употреба, всяко останало количество разтвор трябва да се изхвърли веднага след приложение.

Моля, вижте точка 6.6 *Инструкции за употреба*

При използване на назолакримална оклузия или затваряне на клепачите за 2 минути се понижава системната абсорбция. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и увеличаване на локалната активност.

#### Педиатрична популация

Ефикасността на Дорзолол SD при деца на възраст от 0 до 18 години не е установена. Не съществуват налични данни.

Безопасността на Дорзолол SD при деца на възраст от 0 до 18 години не е установена. Наличните данни са описани в точка 5.1, но не могат да се направят препоръки за дозировка.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2011260
Разрешение №	25253 / 25-03-2014
Одобрение №	/



### 4.3 Противопоказания

Този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти с:

- свръхчувствителност към едното или двете активни вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- реактивно заболяване на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, или тежка хронична обструктивна белодробна болест
- синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, синуатриален блок, втора или трета степен на атриовентрикуларен блок, който не е контролиран с пейсмейкър, изявена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок
- тежко бъбречно заболяване ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) или хиперхлоремична ацидоза

Горните се дължат на активните вещества и не са уникални за тази комбинация.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### *Сърдечно-съдови/респираторни реакции*

Както останалите продукти за локално приложение в офталмологията, този лекарствен продукт се абсорбира в системното кръвообращение. Компонент тимоло е бета-блокатор. Поради това, може да се появят същите нежелани реакции наблюдавани при системно приложение на бета блокери при локално приложение, включващи ангина на Prinzmetal, влошаване на тежки периферни или циркулаторни нарушения и хипотензия. Честотата на системни нежелани реакции след локално офталмологично приложение е по-малка в сравнение с тази при системна абсорбция. За намаляване на системната абсорбция, вж. точка 4.2.

Поради наличието на компонента тимололов малеат, сърдечната недостатъчност трябва да бъде адекватно контролирана преди началото на терапия с Дорзолол SD. При пациенти с анамнеза тежко сърдечно-съдово заболяване трябва да бъдат наблюдавани признаци на сърдечна недостатъчност и да се проверява пулсовата честота. Пациенти с тежки периферни циркулаторни смущения/нарушения (напр. Тежки форми на синдрома на Рейно) трябва да бъдат лекувани внимателно.

Поради негативния ефект върху времето на кондукция, бета-блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти с първа степен на сърдечен блок.

Докладвани са респираторни и сърдечни реакции, включително смърт вследствие на бронхоспазм при пациенти с астма, след прилагането на тимололов малеат.

Поради наличието на компонента тимололов малеат, този лекарствен продукт трябва да се прилага с внимание при пациенти с лека/умерено тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само в случай, че потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

#### *Увредена чернодробна функция*

Дорзоламид/Тимолол не е бил проучван при пациенти с увредена чернодробна функция и затова при такива пациенти трябва да се прилага с внимание.

#### *Имунология и реакции на свръхчувствителност*

Както другите локално приложени офталмни вещества, този лекарствен продукт може да се абсорбира в системното кръвообращение. Дорзолол SD съдържа сулфонамидна група, която също съдържа сулфонамиди. По тази причина, при локално приложение може да се наблюдават същите видове нежелани лекарствени реакции както и при системно приложение на сулфонамиди, включително тежки реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Ако се появят признаци на сериозни реакции на свръхчувствителност, употребата на продукта трябва да бъде прекратена.



С комбинацията дорзоламид/тимолол са били наблюдавани локални зрителни нежелани реакции сходни с тези наблюдавани при употребата на дорзоламидов хидрохлорид капки за очи. Ако се появят такива реакции, трябва да се обмисли прекратяване на употребата на дорзоламид/тимолол.

#### *Анафилактични реакции*

Докато приемат  $\beta$ -блокери, пациенти с анамнеза за атопия или тежки анафилактични реакции към различни алергени може да са по-чувствителни към случайни, диагностични или терапевтични повтарящи се дози с тези алергени. Тези пациенти може би са резистентни към обичайните дози адреналин (епинефрин), използвани при анафилактични реакции.

#### *Съпътстваща терапия*

Не се препоръчва следната съпътстваща терапия:

- дорзоламид и перорални карбоанхидразни инхибитори
- локални бета-адренергични блокери.

Ефектът на вътреочно налягане или известните ефекти на системната бета-блокада може да бъдат потенцирани когато тимолол се прилага на пациенти, които вече приемат системни бета-блокери. Клиничният отговор на такива пациенти трябва да бъде внимателно проследяван.

#### *Прекратяване на терапията*

Както и при бета-блокерите за системно приложение, ако е необходимо спиране на тимолол за очно приложение при пациенти с исхемична болест на сърцето, терапията трябва да бъде спряна постепенно.

#### *Допълнителни ефекти на бета-блокадата*

##### *Хипогликемия/диабет*

Лечение с бета-блокери може да маскира признаците и симптомите на тежка хипогликемия при пациенти със захарен диабет или хипогликемия.

Лечение с бета-блокери може да маскира някои симптомина хипертиреозидизъм. Внезапното спиране на лечението с бета-блокери може да ускори влошаването на симптомите.

Терапията с бета-блокери може да влоши симптомите на миастения гравис.

##### *Допълнителни ефекти на карбоанхидразното инхибиране*

Терапията с перорални карбоанхидразни инхибитори е била свързана с уролитиоза като следствие на алкално-киселинен дисбаланс, предимно при пациенти с анамнеза за бъбречна калкулоза. Въпреки че при употреба на дорзоламид/тимолол не е било наблюдавано нарушение на алкално-киселинното равновесие, нечесто е била съобщавана уролитиоза. Тъй като дорзоламид/тимолол съдържа инхибитор на карбоанхидразата за локално приложение, който се абсорбира в системното кръвообращение, пациенти с анамнеза за нефролитиоза може да са с повишен риск от уролитиоза докато са на лечение с дорзоламид/тимолол.

##### *Други*

Лечението на пациенти с остра закритоъгълна глаукома изисква терапевтични интервенции в допълнение към хипотензивните продукти за очно приложение. Дорзоламид/тимолол не е бил проучван при пациенти с остра закритоъгълна глаукома.

##### *Заболявания на роговицата на окото*

Съществува повишен потенциал за развитие на корнеален едем при пациенти с малък ендотелиални клетки и/или с предшестващи хронични корнелни дефекти. Необходимо е внимание, когато се изписва Дорзолон SD на тази група пациенти.



Офтальмологичните бета-блокери може да причинят сухота в очите. Пациенти с корнеални заболявания трябва да бъдат лекувани предпазливо.

#### *Отлепване на хориоидеята*

Докладвано отлепване на хориоидеята и очна хипотония при прилагането на лекарствени продукти, потискащи образуването на течност (напр. тимолол, ацетазоламид) след филтрационни процедури.

Както и при останалите антиглаукомни продукти, след продължителна терапия е било докладвано за намален отговор към тимололов малеат за очно приложение. Все пак, по време на клинични проучвания, в които 164 пациенти са били проследявани в продължение на поне 3 години, не е била наблюдавана значителна промяна в средното вътреочно налягане след първоначалното стабилизиране.

#### *Хирургична анестезия*

Офтальмологичните продукти, съдържащи бета-блокери могат да блокират системните бета-агонистични ефекти, напр. На адреналина. Анестезиологът трябва да бъде информиран, когато пациентът е използвал тимолол.

#### *Употреба на контактни лещи*

Дорзоламид/Тимолол не е проучван при пациенти, които носят контактни лещи.

*Педиатрична популация* Вижте точка 5.1.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействия с дорзоламид/тимолол.

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействия с тимолол.

В клиничните проучвания дорзоламид/тимолол е бил използван едновременно със следните системни вещества без данни за нежелани взаимодействия: АЦЕ-инхибитори, калциеви антагонисти, диуретици, нестероидни противовъзпалителни средства, включващи аспирин и хормони (напр. Естроген, инсулин, тироксин).

Все пак има вероятност от появата на адитивни ефекти, които да доведат до хипотония и/или подчертана брадикардия, ако очен разтвор на бета-блокери се прилага едновременно с блокери на калциевите канали за перорално приложение, лекарствени продукти, предизвикващи изчерпване на депата на катехоламини, лекарствени продукти с бета-адреноблокиращо действие, антиаритмици (включително амиодарон), дигиталисови гликозиди, парасимпатикомиметици, наркотици, инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори).

При комбинирано лечение с инхибитори на CYP2D6 (напр. флуоксетин, пароксетин), хинидин и тимолол е било докладвано за прояви на усилена системна бета-блокада (напр. понижен сърдечен ритъм, депресия).

Дорзоламид в този лекарствен продукт е карбоанхидразен инхибитор и въпреки че се прилага локално, той се абсорбира в системното кръвообращение. В клинични проучвания дорзоламид хидрохлорид, разтвор за очно приложение не е бил причина за нарушения в алкално-киселинния баланс. Все пак, такива нарушения са били докладвани при перорално приложени карбоанхидразни инхибитори и в някои случаи са били причина за взаимодействия (като токсичност при високодозова терапия със салицилати). Поради това потенциалът за подобни взаимодействия трябва да се има предвид при пациенти, получаващи дорзоламид/тимолол.

Въпреки че дорзоламид/тимолол използвани самостоятелно нямат никакъв или имат незначителен ефект върху размера на зеницата, понякога се съобщава за мидриаза, дължаща се на епинефринната употреба на тимололов малеат и епинефрин (адреналин).



Бета-блокери може да усилят хипогликемизиращия ефект на антидиабетните продукти.

Пероралните бета-блокери може да влошат rebound-хипертонията, която може да е следствие на спиране на клонидин.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Дорзолол SD не трябва да се използва по време на бременност.

##### *Дорзоламид*

Няма адекватни клинични данни за случаи на експозиция по време на бременност. В проучванията при зайци дорзоламид е довел до появата на тератогенни ефекти при дози токсични за майката. (вж. точка 5.3).

##### *Тимолол*

Контролираните епидемиологични проучвания със системни бета-блокери не показват тератогенни ефекти, но някои фармакологични ефекти като брадикардия са били наблюдавани при фетуса или новородените. Ако дорзоламид/тимолол се прилага преди раждане, новороденото трябва да бъде внимателно наблюдавано през първите дни от живота им.

За намаляване на системната абсорбция, вж. т. 4.2.

Не е известно дали дорзоламид се екскретира в кърмата. При кърмещи плъхове получавали дорзоламид е било наблюдавано по-бавно увеличаване на телесното тегло на поколението. Тимолол преминава в кърмата. За намаляване на системната абсорбция, вж. т. 4.2.

Ако лечението с дорзоламид/тимолол се счита за необходимо, продължаване на 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. Възможни нежелани реакции като замъглено виждане може да повлияят способността на някои пациенти за шофиране и/или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### **Обобщение на профила на безопасност**

В клинични проучвания с дорзоламид/тимолол наблюдаваните нежелани реакции са били еднакви с тези докладвани преди с дорзоламидов хидрохлорид и/или тимололов малеат. Като цяло честите нежелани реакции са били леки и не се е наложило прекратяване на лечението. Както и други лекарствени продукти за локално очно приложение, тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да доведе до появата на нежелани реакции, които са подобни на наблюдаваните при приложение на бета-блокери. Честотата на системни нежелани реакции след локално очно приложение е по-ниска в сравнение с тази след системно приложение. Съобщените нежелани реакции включват реакции, наблюдавани при класа бета-блокери за очно приложение.

По време на клинични проучвания 1 035 пациенти са били лекувани с дорзоламид/тимолол. Приблизително 2,4% от всички пациенти са прекратили терапията с дорзоламид/тимолол поради локални нежелани реакции, приблизително 1,2% от всички пациенти са прекратили лечението поради локални реакции, дължащи се вероятно на алергия или свръхчувствителност (като възпаление на клепачите и конюнктивит).



По време на клинични проучвания или от опита след пускане на пазара на дорзоламид/тимолол или някоя от двете съставки прилагани самостоятелно, са били докладвани следните нежелани реакции:

### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите събития са подредени според конвенцията: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Системо-органна класификация (MedDRA)	Състав	Честота на нежеланите лекарствени реакции				С неизвестна честота
		Много чести	Чести	Нечести	Редки	
Гарушения на нервната система	Дорзоламидов хидрохлорид капки за очи, разтвор		Глагоболие*		замаяност*, парестезия*	
	Тимололов малеат капки за очи, разтвор		Главоболие*	Замаяност*, Синкоп*, Депресия*	Безсъние*, Кошмари*, Загуба на паметта, Парестезия*, Увеличаване на признаците и симптомите на миастения гравис, Намалено либидо*, Церебро-васкуларен инцидент*, Церебрална исхемия	Сексуална дисфункция
Гарушения на очите	Дорзоламид/тимолол	Парене и смъдене	Конюнктивална инфекция, замъглено виждане, ерозии на роговицата, сърбеж в окото, сълзене			
	Дорзоламидов хидрохлорид капки за очи, разтвор		Възпаление на клепачите*, Зачервяване на клепачите*	Иридоциклит*	Раздразнение, включително зачервяване*, болка*, образуване на коричка по клепача*, преходна миопия (която изчезва след спиране на терапията), оток на роговицата*, очна хипотония*, отлепване на хориоидеята (след филтрационна хирургия)*	



Системо-органна класификация (MedDRA)	Състав	Честота на нежеланите лекарствени реакции				
		Много често	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
	Тимололов малеат капки за очи, разтвор		Признаци и симптоми на дразнене на очите (напр. парене, смъдене, сърбеж, сълзене, зачервяване)*, блефарит*, кератит*, намалена чувствителност на роговицата и сухи очи*	Зрителни нарушения, включващи промени в рефракцията (след спиране на миотичната терапия в някои случаи)*	Птоза, диплопия, отлепване на хориоидеята (след филтрационна хирургия, вж. т.4.4)*	Замъглено виждане, ерозия на роговицата на окото
Нарушения на ухото лабиринта	Тимололов малеат капки за очи, разтвор				Тинитус*	
Сърдечни и съдови нарушения	Тимололов малеат капки за очи, разтвор			Брадикардия*, Синкоп*	Хипотония*, болка в гърдите, палпитации*, оток*, аритмия*, застойна сърдечна недостатъчност*, атриовентрикуларен блок*, сърдечен арест*, клаудикацио, феномен на Raynaud*, студени ръце и стъпала*	Сърдечна недостатъчност
Респираторни, ръдни и едиастинални нарушения	Дорзоламид/Тимолол		Синузит		Задъхване, дихателна недостатъчност, ринит	
	Дорзоламидов хидрохлорид капки за очи, разтвор				Епистаксис*	
	Тимололов малеат капки за очи, разтвор			Диспнея*	Бронхоспазъм (предимно при пациенти с предшестващо бронхоспастично заболяване)*, кашлица*	
Гастроинтестинални нарушения	Дорзоламид/Тимолол	Дисгуезия				
	Дорзоламидов хидрохлорид капки за очи, разтвор		Гадене*		Раздразнено гърло, сухота в устата*	
	Тимололов малеат капки за очи, разтвор			Гадене*, Диспепсия*	Диария, сухота в устата*	Адоминална болка, повръщане, дисгуезия



Системо-органична класификация (MedDRA)	Състав	Честота на нежеланите лекарствени реакции				
		Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и одкожната тъкан	Дорзоламид/Тимолол				Контактен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза	
	Дорзоламидов хидрохлорид капки за очи, разтвор				Обрив*	
	Тимололов малеат капки за очи, разтвор				аАопеция*, псориазиформен обрив или изостряне на псориазис*	Кожен обрив
Нарушения на метаболизма и раненето	Тимололов малеат капки за очи, разтвор					Хипогликемия
Нарушения на мускулно-келетната система съединителната тъкан	Тимололов малеат капки за очи, разтвор				Болест на Пейрони	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дорзоламид/Тимолол			Уролитиаза		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Дорзоламид/Тимолол				Признаци и симптоми на системни алергични реакции, включващи ангиоедем, уртикария, прурит, обрив, анафилаксия, рядко бронхоспазъм	
	Дорзоламидов хидрохлорид капки за очи, разтвор		Астения/умора*			
	Тимололов малеат капки за очи, разтвор			Астения/умора*		

\*Тези нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и при дорзоламид/тимолол в периода след пускането му на пазара.

#### Лабораторни находки:

В клиничните проучвания приложението на дорзоламид/тимолол не е било свързано с клинично значими нарушения в електролитния баланс.

#### 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 националната система за съобщаване, посочена в Приложение V\*

#### 4.9 Предозиране



Няма данни за предозиране вследствие на случайно или преднамерено поглъщане на дорзоламид/тимолол при хора.

Докладвани са случаи на неумишлено предозиране с тимололов малеат, водещи до системни реакции подобни на тези наблюдавани при системно приложение на бета-блокери като замаяност, главоболие, задух, брадикардия, бронхоспазъм и сърдечен арест. Най-честите признаци и симптоми, които може да се очакват при предозиране с дорзоламид са електролитен дисбаланс, развитие на ацидоза и възможни ефекти от страна на централната нервна система.

Има ограничени данни за предозиране вследствие на случайно или умишлено поглъщане на дорзоламидов хидрохлорид при хора. При перорален прием е съобщено за сомнолентност. При локално приложение са докладвани: гадене, замаяност, главоболие, умора, патологични сънища и дисфагия.

Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Да се мониторира нивата на серумните електролити (особено калий) и рН. Проучванията са показали, че тимолол не се диализира.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиглаукомни продукти и миотици – Бета-блокери  
АТС код: S01E D51

#### Механизъм на действие

Дорзоламид/тимолол е комбинация от два компонента: дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат. Всяка от двете съставки понижава повишеното вътреочно налягане като намалява секрецията на вода, но по различен механизъм.

Дорзоламидов хидрохлорид е мощен инхибитор на човешката карбоанхидраза II. Инхибирането на карбоанхидразата в цилиарните израстъци на окото намалява секрецията на вътреочна течност предимно чрез забавяне на образуването на бикарбонатни йони, с последващо потискане на транспорта на натрий и течности. Тимололов малеат е неселективен блокер на бета-адренергичните рецептори. Точният механизъм на действие на тимололов малеат за понижаване на вътреочното налягане не е напълно изяснен, въпреки че проучвания с флуоросцеин и тонография са показали, че главното действие може да е свързано с намалена продукция на течност. Все пак, в някои проучвания е било наблюдавано и лекостепенно подобряване на оттока. Комбинираният ефект на тези два продукта води до допълнително понижаване на вътреочното налягане в сравнение със самостоятелното им приложение.

След локално приложение дорзоламид/тимолол понижава повишеното вътреочно налягане свързано или не с глаукома. Повишеното вътреочно налягане е главният рисков фактор в патогенезата на увреждане на зрителния нерв и загубата на зрителни полета при глаукома. Дорзоламид понижава вътреочното налягане без честите нежелани реакции на миотиците като загуба на нощно виждане, спазъм на акомодацията и констрикция на зеницата.

#### Фармакодинамични ефекти

##### Клинични ефекти

Клинични проучвания с продължителност до 15 месеца са били проведени с цел да се сравни понижавания ВОН ефект на дорзоламид/тимолол два пъти дневно (сутрин и преди лягане) спрямо индивидуалното и съпътстващо приложение на 0,5% тимолол и 2,0% дорзоламид при пациенти с глаукома или очна хипертония, за които се счита, че е подходяща комбинирана терапия. Това е включвало както нелекувани досега пациенти, така и пациенти, които са били вече лекувани.



контролирани с монотерапия с тимолол. По-голямата част от пациентите са били лекувани с монотерапия с бета-блокери за локално приложение преди включването им в проучването. В анализ на комбинирани проучвания е било установено, че понижаващият ВОН ефект на дорзоламид/тимолол два пъти дневно е бил по-висок в сравнение с този наблюдаван при монотерапия с 2% дорзоламид или 0,5% тимолол. Понижаващият ВОН ефект на дорзоламид/тимолол два пъти дневно е бил еквивалентен на този установен при комбинираната терапия с дорзоламид два пъти дневно и тимолол два пъти дневно. Този ефект на дорзоламид/тимолол е бил доказан чрез измервания в различно време от деня и е бил стабилен по време на дългосрочно приложение.

*Педиатрична популация* Проведено е клинично проучване с продължителност три месеца, с основна цел да се документира безопасността на 2% дорзоламидов хидрохлорид разтвор за очно приложение при деца под 6-годишна възраст. В това проучване 30 включени пациенти под 6 години и не по-малки от 2 години, чието ВОН не е било адекватно контролирано с монотерапия с дорзоламид или тимолол, са получавали дорзоламид/тимолол в открита фаза. Ефикасността при тези пациенти не е била установена. В тази малка група пациенти, двукратното дневно приложение на дорзоламид/тимолол е било понесено като цяло добре, като 19 пациенти са приключили терапевтичния период, а 11 пациенти са преустановили лечението поради операция, промяна в терапията или други причини.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Дорзоламидов хидрохлорид*

За разлика от оралните инхибитори на карбоанхидразата, локалното приложение на дорзоламидов хидрохлорид позволява на активното вещество да постигне ефект директно в окото в значително по-ниски дози и поради това с по-малка степен на системна експозиция. В клиничните проучвания това е довело до понижаване на ВОН без нарушения в алкално-киселинното равновесие или отклонения в електролитния баланс, както при пероралните инхибитори на карбоанхидразата.

Когато се прилага локално, дорзоламид достига системната циркулация. За да се установи възможността за системно потискане на карбоанхидразата след локално приложение, са били измерени концентрациите на активното вещество и метаболитите му в еритроцитите и плазмата, и потискането на карбоанхидразата в еритроцитите. Дорзоламид се натрупва в еритроцитите по време на многократно приложение в резултат на селективно свързване с КА-II, докато в плазмата концентрацията на свободното активно вещество остава изключително ниска. Изходното активно вещество образува единичен N-дезетил метаболит, който инхибира КА-II в по-слаба степен в сравнение с изходното съединение, но също така инхибира и по-слабо активния изоензим (КА-I). Метаболитът също се натрупва в еритроцитите, където се свързва предимно с КА-I. Дорзоламид се свързва в умерена степен с плазмените протеини (приблизително в 33%). Екскретира се предимно непроменен с урината; метаболитът му също се екскретира с урината. След приключване на приложението му дорзоламид се отстранява от еритроцитите нелинейно, като това води до бързо първоначално понижаване на концентрацията на активното вещество, последвано от по-бавна елиминационна фаза с полуживот от около четири месеца.

Когато дорзоламид е прилаган перорално, за да се симулира максималната системна експозиция след продължително локално очно приложение, стационарното състояние е било достигнато в рамките на 13 седмици. В стационарно състояние свободното активно вещество или неговия метаболит не са се намирили в плазмата; инхибирането на КА в еритроцитите е било по-слабо отколкото е необходимо за появата на фармакологичен ефект върху бъбречната функция или дишането. Подобни фармакологични резултати са били наблюдавани след хронично локално приложение на дорзоламидов хидрохлорид. Все пак, някои пациенти в старческа възраст с увредена бъбречна функция (ClCr 30-60 ml/min) са били с по-висока концентрация на метаболита в еритроцитите, но без значима разлика в инхибирането на карбоанхидразата и без клинично значими системни нежелани реакции, които да се дължат директно на този факт.

### *Тимололов малеат*



В проучване на концентрацията на активното вещество в плазмата на шест индивида, системната експозиция на тимолол е била определена след двукратно локално приложение на тимололов малеат 0,5% разтвор за очно приложение. Средната пикова плазмена концентрация след сутрешната доза е била 0,46 ng/ml, а след следобедната доза е била 0,35 ng/ml.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Очният и системен профил на безопасност на отделните съставки е добре установен.

#### *Дорзоламид*

При зайци на които са били прилагани токсични за майката дози дорзоламид свързани с метаболитна ацидоза, са били наблюдавани малформации на прешлените.

#### *Тимолол*

Проучванията при животни не са показали тератогенни ефекти.

Освен това, при животни на които са били прилагани локално дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат очен разтвор или едновременно дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат, не са били наблюдавани нежелани лекарствени реакции от страна на очите. *In vitro* и *in vivo* проучванията с всяка от съставките не са показали мутагенен потенциал. По тази причина не се очаква значителен риск за хората при терапевтични дози дорзоламид/тимолол.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксиетилцелулоза  
Манитол  
Натриев цитрат дихидрат  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3 Срок на годност

2 години

След първо отваряне на пликчето: 15 дни. Всяка неизползвана едnodозова опаковка да се изхвърли след този срок.

Отворената едnodозова опаковка да се изхвърли веднага след първо приложение.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

### 6.5 Данни за опаковката

0,5 ml опаковки за еднократна употреба от полиетилен с ниска плътност, съдържащи 0,5 ml разтвор  
5 или 15 едnodозови опаковки са опаковани във фолиево пликче.



Опаковки от: 5, 20, 30, 60 и 120 еднодозови опаковки.  
Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати за продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че върха на опаковката не трябва да докосва окото или околните структури.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани също, че дори и да се използват правилно, разтворите за очно приложение може да се замърсят с различни бактерии, за които е известно, че причиняват инфекции на очите. При използването на замърсени разтвори може да се получат сериозни увреждания на очите с последваща загуба на зрението.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

1. Отворете фолиевото пликче, което съдържа индивидуални еднодозови опаковки.
2. Първо измийте ръцете си и след това отчупете една еднодозова опаковка от лентата и завъртете върха на еднодозовата опаковката както е показано.
3. Наведете главата си назад и леко дръпнете долния клепач надолу, така че да се образува джобче между клепача и окото.
4. Поставете една капка в засегнатото око (очи) както е указано от Вашия лекар. Всяка опаковка за еднократна употреба съдържа достатъчно количество разтвор за двете очи.
5. След поставяне на капка в окото, изхвърлете еднодозовата опаковка, дори ако има останало количество разтвор.
6. Съхранявайте останалите еднодозови опаковки в пликче; останалите еднодозови опаковки трябва да се използват в рамките на 15 дни след отваряне на пликчето.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. "Н. В. Гогол" № 15, ет. 1  
София 1124  
България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20110260

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

18.04.2011

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

