

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДУОКОПТ 20 mg/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор
DUOKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 22,25 mg дорзоламидов хидрохлорид, съответстващи на 20 mg дорзоламид, и 6,83 mg тимололов малеат, съответстващи на 5 mg тимолол.

За пълни списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Бистър безцветен до леко жълт разтвор, с рН между 5.3 и 5.9, и осмолалитет 240-300 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

ДУОКОПТ е предназначен за лечение на повишено вътреочно налягане (ВОН) при пациенти с широкоъгълна глаукома или псевдоексфолиативна глаукома, когато локалната монотерапия с бета-блокери не е достатъчна.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата е една капка ДУОКОПТ в (конюктивалния сак на) засегнатото око/очи два пъти дневно.

Този лекарствен продукт е стерил разтвор, който не съдържа консервант.

Педиатрична популация

Ефикасността на комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура при деца на възраст от 0 до 18 години не е установена. Безопасността при деца на възраст от 0 до 2 години не е установена. (За информация относно безопасността при педиатрични пациенти ≥ 2 и < 6 годишна възраст, вижте точка 5.1).

Начин на приложение

Ако използвате друг локален лекарствен продукт за очи, ДУОКОПТ и другия лекарствен продукт трябва да се прилагат на интервал от поне 10 минути.

Пациентите трябва да са инструктирани да избягват контакта на върха на бутилката с окото или околните структури.

Пациентите трябва да са инструктирани също така че разтворите за очи, ако се манипулират неправилно, могат да се замърсят от общи бактерии, известни че причиняват очни инфекции. Сериозно увреждане на окото и последваща загуба на зрение може да се получи от използване на замърсени разтвори.

Пациентите трябва да са инструктирани както следва:

Преди първата употреба, моля проверете дали капачката на винт със защитен пръстен не е счупена. Тогава отвийте здраво капачката на винт със защитния пръстен, за да отворите бутилката.

1. Преди всяка употреба, измийте ръцете внимателно и свалете капачката от върха на бутилката. Избягвайте контакт на върха на бутилката с пръстите.

Натиснете няколко пъти обърнатата надолу бутилка, за да активирате помпения механизъм, докато се покаже първата капка. Този процес е само за първата употреба и няма да бъде необходим за следващите приложения.

2. Поставете палеца върху наконечника отгоре на бутилката и показалеца върху основата на бутилката. Тогава поставете средния си пръст върху втория наконечник в основата на бутилката. Задръжте бутилката обърната надолу.

3. За да използвате, наведете главата си леко назад и задръжте върха на бутилката вертикално над окото си. С показалеца на другата ръка, дръпнете долния клепач леко надолу. Полученото пространство се нарича долен конюнктивален сак. Избягвайте контакта на върха на бутилката с Вашите пръсти или очи.

За да поставите една капка в долния конюнктивален сак на засегнатото око/очи, **натиснете за кратко и здраво** върху бутилката. Поради автоматичното дозиране, при всяко напмпване се отделя точно една капка.

Ако капката не падне, леко разклатете бутилката, за да премахнете останалата капка от върха. В този случай повторете стъпка 3.

4. Когато се използва назолакримална оклузия или затваряне на клепачите за 2 минути, системната абсорбция се намалява. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани ефекти и да се увеличи локалната активност.

5. Веднага след употреба затворете върха на бутилката с капачката.

4.3. Противопоказания

ДУОКОПТ е противопоказан при пациенти с:

- свръхчувствителност към едната или двете активни вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1;
- реактивно заболяване на въздушните пътища, включително бронхиална астма или история на бронхиална астма, или остра хронична обструктивна белодробна болест;
- синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, синоатриален блок, втора или трета степен на атриовентрикуларен блок, който не се контролира с пейс-мейкър, изявена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок;
- остра бъбречна недостатъчност ($CrCl < 30$ ml/min) или хиперхлоремична ацидоза.

Горните се базират на активните вещества и не са уникални за комбинацията.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Системни ефекти

Въпреки че се прилага локално, тимолол се абсорбира системно. Поради бета-адренергичната съставка, тимолол, могат да възникнат същите видове сърдечносъдови, белодробни и други нежелани реакции, наблюдавани при системните бета-адренергични блокиращи агенти. Разпространението на системните нежелани реакции след локална очна употреба е по-малка, отколкото за системното прилагане. За намаляване на системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Сърдечносъдови/респираторни реакции

Сърдечни нарушения

При пациенти със сърдечносъдови заболявания (напр. коронарно сърдечно заболяване, ангина на Принцметал и сърдечна недостатъчност) и хипотензивна терапия с бета-блокери, тя трябва да се оцени критично и да се прецени терапия с други активни вещества. Пациенти със сърдечносъдови болести трябва да се наблюдават за признаци за влошаване на тези болести и за нежелани реакции.

Поради отрицателния си ефект върху времето за проводимост, бета-блокери трябва да се прилагат само с внимание при пациенти със сърдечен блок първа степен.

Васкуларни нарушения

Пациенти с остро смущение/нарушение на периферната циркулация (напр. остри форми на болест на Рейно или синдром на Рейно) трябва да се лекуват с внимание.

Респираторни нарушения

Респираторни реакции, включително смърт поради бронхоспазъм при пациенти с астма, са докладвани след прилагане на някои очни бета-блокери.

ДУОКОПТ трябва да се използва с внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенциалната полза превъзхожда потенциалния риск.

Чернодробни нарушения

Този лекарствен продукт не е бил проучван при пациенти с чернодробни нарушения и затова трябва да се прилага с внимание при такива пациенти.

Бъбречни нарушения

Този лекарствен продукт не е бил проучван при пациенти с бъбречни нарушения и затова трябва да се прилага с внимание при такива пациенти. Вижте точка 4.3.

Имунология и свръхчувствителност

Въпреки че се прилага локално, този лекарствен продукт може да се абсорбира системно. Дорзоламид съдържа сулфонамидна група, която се съдържа в сулфонамидите. Ето защо, при локално приложение може да възникнат същия вид нежелани реакции, откривани в системното приемане на сулфонамиди, включително

остри реакции като синдром Стивънс-Джонсън и токсичната епидермална некролиза. Ако възникнат признаци на сериозни реакции или свръхчувствителност, прекратете употребата на този препарат.

Локални очни нежелани ефекти, подобни на тези, наблюдавани при дорзоламид хидрохлорид капки за очи, са наблюдавани с този лекарствен продукт. Ако възникнат такива реакции, трябва да се прецени прекъсване на ДУОКОПТ.

Анафилактични реакции

Докато приемат бета-блокери, пациенти с история на атопия или история на остра анафилактична реакция към различни алергени, могат да бъдат по-реактивни към многократното предизвикателство на такива алергени, и могат да не реагират към нормалните дози на адреналин, използвани за лечение на анафилактични реакции.

Съпътстваща терапия

Допълнителни ефекти на инхибирането на карбоанхидразата

Терапията с орални инхибитори на карбоанхидраза е свързана с уролитиаза в резултат на киселинно-основни смущения, особено при пациенти с предишна история на бъбречни камъни. Въпреки че не са наблюдавани киселинно-основни смущения с комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура с консервант, нечесто е докладвана уролитиаза. Тъй като ДУОКОПТ съдържа локален инхибитор на карбоанхидразата, който се абсорбира системно, пациенти с предишна история на бъбречни камъни могат да са в повишен риск за уролитиаза, докато използват този лекарствен продукт.

Други бета-блокери агенти

Ефектът върху вътреочното налягане или известни ефекти на системна бета-блокада могат да бъдат потенциални, когато тимолол се прилага на пациенти, които вече получават системен бета-блокери. Реакцията на тези пациенти трябва да се наблюдава отблизо. Използването на два локални бета-адренергични блокиращи агенти не се препоръчва (вижте точка 4.5).

Използването на дорзоламид и орални инхибитори на карбоанхидразата не се препоръчва.

Прекъсване на терапията

Както при системните бета-блокери, ако прекъсването на очния тимолол е необходимо при пациенти с коронарна болест на сърцето, терапията трябва да се прекъсне постепенно.

Допълнителни ефекти на бета-блокадата

Хипогликемия/диабет

Бета-блокери трябва да се прилагат с внимание при пациенти, предразположени на спонтанна хипогликемия или пациенти с лабилен диабет, тъй като бета-блокери могат да замаскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

Бета-блокери могат да маскират също така признаци на хипертироидизъм. Внезапното прекъсване на терапията с бета-блокери може да ускори влошаването на симптомите.

Хирургична анестезия

Очни препарати на бета-блокери могат да блокират системни ефекти на бета-агонисти, напр. адреналин. Анестезиологът трябва да бъде информиран, когато пациента приема тимолол.

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

Очни ефекти

Контролът на пациенти с остра тесногълна глаукома изисква терапевтични интервенции в допълнение към очните хипотензивни агенти. Този лекарствен продукт не е проучван при пациенти с остра тесногълна глаукома.

Корнеален оток и необратима корнеална декомпенсация са докладвани при пациенти с преди това съществуващи хронични корнеални дефекти и/или история на вътреочна хирургия, когато използват дорзоламид. Има увеличен потенциал от развитие на корнеален оток при пациенти с нисък брой на ендотелни клетки. Трябва да се предприемат предпазни мерки, когато се предписва ДУОКОПТ на тези групи пациенти.

Отлепване на хориодеята

Отлепване на хориодеята е докладвано при прилагане на течна супресантна терапия (напр. тимолол, ацетазоламид) след филтрационни процедури.

Корнеални заболявания

Очни бета-блокери могат да предизвикат сухота на очите. Пациенти с корнеални заболявания трябва да се лекуват с внимание.

Както при използването на други антиглаукомни лекарства, при някои пациенти се докладва намалена реактивност към очния тимолол малеат след продължителна терапия. При клинични проучвания, обаче, в които 164 пациенти са били проследени в продължение на поне три години, не се наблюдава значителна разлика в средното вътреочно налягане след първоначална стабилизация.

Употреба на контактни лещи

Този лекарствен продукт не е бил проучван при пациенти, които носят контактни лещи.

Спортисти

Употребата на ДУОКОПТ може да даде положителни резултати при допинг контрола.

Педиатрична популация

Вижте точка 5.1.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия на ДУОКОПТ.

В клинично проучване, дорзоламид/тимолол рецептура е използвана едновременно със следните системни лечения, без доказателство на нежелани взаимодействия: АСЕ-инхибитори, блокери на калциевия канал, диуретици, нестероидни

противовъзпалителни средства, включително аспирин, и хормони (напр. естроген, инсулин, тироксин).

Има потенциал за адитивни ефекти в резултат на хипотензия и/или изразена брадикардия, когато очен разтвор на бета-блокери се прилага едновременно с орални блокери на калциевия канал, лекарства изтощаващи катехоламините депа или бета-адренергични блокиращи агенти, антиаритмични лекарства (включително амиодарон), дигитални глюкозиди, парасимпатикомиметици, гванетидин, наркотици и инхибитори на моноаминоксидазата (MAO).

Потенцирана системна бета-блокада (напр. намален сърдечен ритъм, депресия) са докладвани при комбинираното лечение с CYP2D6 инхибитори (напр. хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Въпреки че комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура с консервант самостоятелно има малък или няма ефект върху размера на зеницата, понякога се докладва миадраза в резултат на едновременната употреба на очни бета-блокери и адреналин (епинефрин).

Бета-блокери могат да увеличат хипогликемичния ефект на антидиабетичните агенти.

Орални бета-адренергични блокери могат да изострят rebound хипертензия, която може да следва прекъсването на клонидин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

ДУОКОПТ не трябва да се използва по време на бременност.

Дорзоламид

Няма адекватни клинични данни за експонирани бременности. При зайци, дорзоламид води до тератогенни ефекти в матернотоксични дози (вижте точка 5.3)

Тимолол

Няма адекватни данни за употребата на тимолол при бременни жени. Тимолол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е ясно необходимо. За намаляване на системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Епидемиологичните проучвания не са открили ефекти на малформация, но показват риск от интраутеринно изоставане в растежа, когато бета-блокери се приемат по орален път. В допълнение, признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, хипотензия, респираторен дистрес и хипогликемия) са наблюдавани в новороденото, когато бета-блокери са приемани до раждането. Ако този лекарствен продукт се прилага до раждането, новороденото трябва да бъде наблюдавано внимателно през първите дни от живота.

Кърмене

Не е известно дали дорзоламид се отделя с човешката кърма. Намаляване на нарастването на телесното тегло на приплодите се наблюдава при кърмещи плъхове, приемащи дорзоламид.

Бета-блокери се отделят с кърмата. При терапевтични дози на тимолол в очни капки, обаче, не е вероятно да има достатъчни количества в кърмата, за да предизвикат клинични симптоми на бета-блокада при детето. За да се намали системната абсорбция,

вижте точка 4.2. Ако е необходимо лечение с ДУОКОПТ, тогава не се препоръчва кърмене.

Фертилитет

Има данни за всяка една от активните съставки, но не и за фиксираната комбинация на дорзоламид хидрохлорид и тимолол малеат. При терапевтични дози на този лекарствен продукт в капките за очи, обаче, не се очаква ефект върху фертилитета.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършвани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. ДУОКОПТ има нищожно влияние върху способността за шофиране и работа с машини: общо с други очни препарати, накапването на капки за очи може да предизвика преходно помътняване на зрението. Докато това отзвучи, пациентите не трябва да шофират или работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В клинично проучване на комбинираната рецептура без консерванти дорзоламид/тимолол, наблюдаваните нежелани реакции са в съгласие с онези, които са докладвани преди това за комбинираната рецептура с консерванти дорзоламид/тимолол, дорзоламид хидрохлорид и/или тимолол малеат.

По време на клинични проучвания, 1035 пациенти са лекувани с комбинираната рецептура с консерванти дорзоламид/тимолол. Приблизително 2.4% от всички пациенти прекъснаха терапията с комбинираната рецептура с консерванти дорзоламид/тимолол поради локални очни нежелани реакции; приблизително 1.2% от всички пациенти прекъснаха поради локални нежелани реакции, предполагащи алергия или свръхчувствителност (като възпаление на клепача и конюнктивит).

Комбинираната рецептура без консерванти дорзоламид/тимолол се оказва че има подобен профил на безопасност на комбинираната рецептура с консерванти дорзоламид/тимолол при повторно дозиращо, двойно-маскирано сравнително проучване.

Следните нежелани реакции са докладвани при комбинираната рецептура без консерванти дорзоламид/тимолол или една от нейните съставки при клинично проучване или в опита след пускане на пазара:

Тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да предизвика подобни нежелани ефекти, каквито се наблюдават при системните бета-блокери. Инцидентността от системни нежелани лекарствени реакции след локално очно приложение е по-малка, отколкото системното приложение.

Нежеланите реакции се категоризират по честота както следва: Много чести: ($\leq 1/10$), Чести: ($\leq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести: ($\leq 1/1000$ до $< 1/100$), и Редки: ($\leq 1/10000$ до $< 1/1000$), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

| Системен органен клас (MedDRA) | Рецептура | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота** |
|--------------------------------|------------------|-------------|-------|---------|------------|------------------------|
| Нарушения на | <u>Комбинира</u> | | | | признаци и | |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|--|------------------|--|---------------------|--|--------------|
| имунната система | <u>на дорзоламид/ тимолол рецептура без консервант и</u> | | | | симптоми на системни алергични реакции, включително ангиоедема, уртикария, пруритус, обрив, анафилаксия | |
| | <u>Тимолол малеат капки за очи, разтвор</u> | | | | признаци и симптоми на системни алергични реакции, включително ангиоедема, уртикария, локализиран и генерализиран обрив, анафилаксия | пруритус |
| Нарушения на метаболизма и храненето | <u>Тимолол малеат капки за очи, разтвор</u> | | | | | хипогликемия |
| Психични нарушения | <u>Тимолол малеат капки за очи, разтвор</u> | | | депресия* | безсъние*, нощни кошмари*, загуба на памет | халюцинации |
| Нарушения на нервната система | <u>Дорзоламид хидрохлорид капки за очи, разтвор</u> | | главоболие* | | замайване*, парестезия* | |
| | <u>Тимолол малеат капки за очи, разтвор</u> | | главоболие* | замайване*, синкоп* | парестезия*, увеличени признаци и симптоми на миастения гравис, намалено либидо*, цереброваскуларен инцидент*, церебрална исхемия | |
| Нарушения на очите | <u>Комбинира на дорзоламид/ тимолол рецептура без консервант</u> | парене и смъдене | конюнктивална инжекция, замъглено виждане, ерозия на корнеята, | | | |

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|--|---|--|---|---|
| | <u>и</u> | | сърбеж на очите, сълзене | | | |
| | <u>Дорзоламид</u> <u>хидрохлорид</u> <u>капки за</u> <u>очи, разтвор</u> | | възпаление на очния клепач*, раздразнение на очния клепач* | иридоциклит* | раздразнение включващо зачервяване*, болка*, образуване на крусти*, преходна миопия (която отшумява при прекъсване на терапията), подуване на корнеята*, очна хипотензия*, отлепване на хороидеята (след филтрационна хирургия) * | усещане за чуждо тяло в окото |
| | <u>Тимолол</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи, разтвор</u> | | признаци и симптоми на очно възпаление, включващо блефарит*, кератит*, намалена чувствителност на корнеята, и сухи очи* | визуални смущения включително рефрактивни промени (поради прекъсване на миотичната терапия в някои случаи) | птоза, диплопия, отлепване на ретината след филтрационна хирургия* (вижте специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба в точка 4.4) | сърбеж, сълзене, зачервяване, замъглено виждане, ерозия на корнеята |
| Нарушения на ухото и лабиринта | <u>Тимолол</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи, разтвор</u> | | | | шум в ушите* | |
| Сърдечни нарушения | <u>Тимолол</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи, разтвор</u> | | | брадикардия* | гърдна болка*, сърцебиене*, едема*, аритмия*, застойна сърдечна недостатъчност*, сърдечен арест*, сърдечен блок | атриовентрикуларен блок, сърдечна недостатъчност |
| | <u>Дорзоламид</u> <u>ов</u> | | | | | сърцебиене |

| | | | | | | |
|--|--|-----------|---------|------------------------|---|--|
| | <u>хидрохлорид капки за очи, разтвор</u> | | | | | |
| Съдови смущения | <u>Тимолол малеат капки за очи, разтвор</u> | | | | хипотензия*, накуцване, феномен на Рейно*, студени ръце и крака* | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | <u>Комбинира на дорзоламид/ тимолол рецептура без консервант и</u> | | синусит | | недостиг на въздух, дихателна недостатъчност, ринит, рядко бронхоспазм | |
| | <u>Дорзоламид хидрохлорид капки за очи, разтвор</u> | | | | епистаксис* | диспнея |
| | <u>Тимолол малеат капки за очи, разтвор</u> | | | диспнея* | бронхоспазм (предимно при пациенти с предишно бронхоспастично заболяване) *, дихателна недостатъчност, кашлица* | |
| Стомашно-чревни смущения | <u>Комбинира на дорзоламид/ тимолол рецептура без консервант и</u> | дисгеузия | | | | |
| | <u>хидрохлорид капки за очи, разтвор</u> | | гадене* | | възпаление на гърлото, сухота в устата* | |
| | <u>Тимолол малеат капки за очи, разтвор</u> | | | гадене*, диспепсия* | диария, сухота в устата* | дисгеузия, стомашна болка, повръщане |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | <u>Комбинира на дорзоламид/ тимолол рецептура без консервант</u> | | | | контактен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална | |

| | | | | | | |
|---|--|--|--------------------|--------------------|---|------------------------|
| | <u>и</u> | | | | некролиза | |
| | <u>Дорзоламид</u> <u>хидрохлори</u> <u>д капки за</u> <u>очи, разтвор</u> | | | | обрив* | |
| | <u>Тимолол</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи, разтвор</u> | | | | алопеция*, псориазиформ ен обрив или екзацербация на псориазис* | кожен обрив |
| Нарушения на мускулно-скелетна система и съединителната тъкан | <u>Тимолол</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи, разтвор</u> | | | | системен лупус еритематозус | миалгия |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | <u>Комбинира</u> <u>на</u> <u>дорзоламид/</u> <u>тимолол</u> <u>рецептура</u> <u>без</u> <u>консервант</u> <u>и</u> | | | уролитиаза | | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | <u>Тимолол</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи, разтвор</u> | | | | болест на Пейрони*, намалено либидо | сексулна дисфункция |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | <u>Дорзоламид</u> <u>хидрохлори</u> <u>д капки за</u> <u>очи, разтвор</u> | | астения/ умора* | | | |
| | <u>Тимолол</u> <u>малеат</u> <u>капки за</u> <u>очи, разтвор</u> | | | астения/ умора* | | |

* тези нежелани реакции се наблюдават също така при опита след пускане на пазара на комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура с консерванти

** Допълнителни нежелани реакции с наблюдават при очни бета-блокери и могат потенциално да възникнат с комбинананата дорзоламид/тимолол рецептура без консерванти

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:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. Дамян Груев № 8
1303 София
тел. +359 2 890 34 34
www.bda.bg

4.9. Предозиране

Няма данни за хора по отношение на предозиране чрез неволно или умишлено поглъщане на комбинараната дорзоламид/тимолол рецептура без консерванти.

Симптоми

Има съобщения за невнимателни предозирания с тимололов малеат разтвор за очи, водещи до системни ефекти, подобни на онези, наблюдавани при системни бета-адренергични блокери, като световъртеж, главоболие, недостиг на въздух, брадикардия, бронхоспазъм и сърдечен арест. Най-общите признаци и симптоми, които могат да са очакват при предозиране на дорзоламид са електролитен дисбаланс, развитие на ацидотично състояние и възможно ефекти върху централната нервна система.

Има само ограничена информация по отношение на предозиране при хората при неволно или умишлено поглъщане на дорзоламид хидрохлорид. Сънливост е докладвано при орално поглъщане. При локално приложение се докладва следното: гадене, световъртеж, главоболие, умора, аномални сънища и дисфагия.

Лечение

Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Трябва да се наблюдават серумните електролитни нива (особено калиевите) и нивото на рН в кръвта. Изследванията са показали че тимолол не се диализира лесно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиглаукомни препарати и миотици, бета блокиращи агенти, Тимолол, комбинации, АТС код: S01ED51

Механизъм на действие

ДУОКОПТ съдържа две съставки: дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат. Всяка една от тези две съставки намалява повишеното вътреочно налягане като намалява секрецията на вътреочната течност, но го правят с различен механизъм на действие.

Дорзоламид хидрохлорид е мощен инхибитор на човешката карбоанхидраза II. Инхибирането на карбоанхидразата в цилиарните телца на окото намалява секрецията на вътреочна течност, навярно чрез забавяне образуването на бикарбонатни йони с последваща редукция в натриевия и флуиден транспорт. Тимолол малеат е не селективен адренергичен блокер. Точният механизъм на действие на тимолол малеат за намаляване на вътреочното налягане не е ясно установен за сега, въпреки че изследвания с флуорофотометрия и тонография допускат, че неговото доминиращо действие е свързано с намаляване на образуването на вътреочна течност. При някои проучвания, обаче, се наблюдава слабо повишаване на увеосклералния отток. Комбинираният ефект на тези два агента води до допълнително намаляване на вътреочното налягане (ВОН) в сравнение със самостоятелното прилагане на всяка една съставка.

След локално приложение, ДУОКОПТ намалява увеличеното вътреочно налягане, независимо дали е свързано с глаукома или не. Увеличеното вътреочно налягане е главния рисков фактор в патогенезата на увреждането на оптичния нерв и загуба на визуалното поле поради глаукома. Този лекарствен продукт намалява вътреочното налягане без общите нежелани ефекти на миотиците като нощта слепота, спазъм на акомодацията и констрикция на папилата.

ДУОКОПТ са капки без консервант, разтвор който се доставя в многодозова бутилка, включително безвъздушна помпа.

Фармакодинамични ефекти

Клинични ефекти

Клинични проучвания с времетраене до 15 месеца са проведени, за да се сравни намаляващ-ВОН ефект на комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура без консерванти два пъти дневно (дозировка сутрин и вечер) на самостоятелно и едновременно прилагане на 0.5% тимолол и 2.0% дорзоламид при пациенти с глаукома или очна хипертензия, за които едновременната терапия се смята подходяща в опитите. Това включва не лекувани пациенти и пациенти контролирани неадекватно с монотерапия с тимолол. Мнозинството от пациентите са лекувани с локални бета-блокерна монотерапия преди включване в проучването. В анализ на комбинирани проучвания, намаляващ-ВОН ефект на комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура без консерванти два пъти дневно е по-голям от този на монотерапията с 2% дорзоламид три пъти дневно или 0.5% тимолол два пъти дневно. Намаляващият-ВОН ефект на комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура с консерванти два пъти дневно е еквивалентен на този на едновременната терапия с дорзоламид два пъти дневно и тимолол два пъти дневно. Намаляващият-ВОН ефект на комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура с консерванти два пъти дневно е демонстриран, когато се измерва в различни точки от времето през деня и този ефект се поддържа при дългосрочно приложение.

В активно лечебно контролирано, паралелно, двойно маскирано проучване на 261 пациенти с повишено вътреочно налягане ≥ 22 mm Hg в едното или двете очи, комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура без консерванти притежава намаляващ-ВОН ефект, еквивалентен на този на комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура с консерванти. Профилът на безопасност на комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура без консерванти е подобен на комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура с консерванти.

Педиатрична популация

Проведено е 3-месечно контролирано проучване, с първична цел да документира безопасността на 2% дорзоламид хидрохлорид разтвор за очи при деца под 6 годишна възраст. В това проучване, 30 пациенти под 6 и повече или равно на 2 годишна възраст, чието ВОН не е контролирано адекватно с монотерапия с дорзоламид или тимолол, получиха комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура с консерванти в открита фаза. Ефективността при тези пациенти не е установена. В малка група от пациенти, двукратното дневно приложение на комбинираната дорзоламид/тимолол рецептура с консерванти по принцип се толерира добре при 19 пациенти, които за завършили лечебния период и 11 пациенти които са прекъснали за хирургична намеса, промяна в лекарството или по други причини.

5.2. Фармакокинетични свойства

Дорзоламидов хидрохлорид

Обратно на оралните инхибитори на карбоанхидразата, локалното прилагане на дорзоламидов хидрохлорид позволява активните вещества да упражнят ефекта си директно в окото при значително по-ниски дози и от там и по-малко системно въздействие. В клинични опити, това води до намаляване на ВОН без киселинно-основни смущения или промени в електролитната характеристика на оралните инхибитори на карбоанхидразата.

Когато се прилага локално, дорзоламид достига системното кръвообръщение. За оценка на потенциала за инхибиране на системната карбоанхидраза след локално приложение са измерени активното вещество и метаболитните концентрации в червените кръвни клетки (RBCs) и плазмата и карбоанхидразно инхибиране в RBCs. Дорзоламид се акумулира в RBCs при хронично дозиране в резултат на селективното свързване към CA-II, докато се поддържат екстремно ниски концентрации на свободно активно вещество в плазмата. Матерното активно

вещество образува единствен N-дезетил метаболит, който инхибира СА-II по-слабо, отколкото матерното активно вещество, но инхибира също така по-малко активния изоензим (СА-I). Метаболитът се акумулира също така в RBCs, където се свързва предимно към СА-I. Дорзоламид се свързва умерено към плазмените протеини (приблизително 33%). Дорзоламид се отделя главно непроменен в урината; метаболитът също се отделя в урината. След края на дозировките, дорзоламид се освобождава от RBCs нелинейно, водещо до бързо намаляване на първоначалната концентрация на активното вещество, последвано от по-бавна фаза на елиминиране с $t_{1/2}$ от около четири месеца.

Когато дорзоламид се прилага орално, за да симулира максимално системното въздействие след дългосрочно локално очно приложение, стационарно състояние (steady state) се постига до 13 седмици. При стационарно състояние, виртуално няма свободно активно вещество или метаболит в плазмата; инхибирането карбоанхидразата в RBCs е по-малко от очакваното, което е необходимо за фармакологичен ефект върху бъбречната функция или дишането. Подобни фармакокинетични ефекти се наблюдават след хронично локално прилагане на дорзоламид хидрохлорид. При някои възрастни пациенти, обаче, с бъбречни нарушения (преценен CrCl 30-60 ml/min) имат по-високи метаболитни концентрации в RBCs, но важни разлики в инхибирането на карбоанхидразата и клинично значими системни нежелани ефекти не се приписват директно на това откритие.

Тимололов малеат

В проучване на плазмената концентрация на активното вещество при шест лица, системното въздействие на тимолол е определено след два пъти дневно локално приложение на тимолол малеат разтвор за очи 0.5%. Средната пикова плазмена концентрация след сутрешна дозировка е 0.46 ng/ml, а тази след следобедна дозировка е 0.35 ng/ml.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Дорзоламид

При зайци с приложени матернотоксични дози от дорзоламид, свързано с метаболитна ацидоза, се наблюдават малформации на телата на прешлените

Тимолол

Проучванията при животни не показват тератогенен ефект.

Освен това, не се наблюдават нежелани очни ефекти при животни, третирани локално с дорзоламид хидрохлорид и тимолол малеат разтвор за очи или с едновременно приложени дорзоламид хидрохлорид и тимолол малеат. Проучвания *in vitro* и *in vivo* с всяка една от съставките не открива мутагенен потенциал. Ето защо, не се очаква значителен риск за безопасност при хората с терапевтични дози от ДУОКОПТ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Хидроксиетилцелулоза
Манитол (E421)
Натрев цитрат (E331)
Натриев хидроксид (E524) за корекция на рН
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години.

След първото отваряне на бутилката: 2 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml (поне 125 капки без консервант) или 10 ml (поне 250 капки без консервант) бутилка (от полиетилен с висока плътност) снабдена с помпа със спомагателен механизъм на системата за доставяне и с капачка със защитен от отваряне пръстен.

Размер на опаковките:

1 кутия с 1 бутилка от 5 ml

1 кутия с 1 бутилка от 10 ml

1 кутия с 3 бутилки от 5 ml

3 кутии с 1 бутилка от 5 ml, обвити с фолио

1 кутия с 2 бутилки от 10 ml

2 кутии с 1 бутилка от 10 ml, обвити с фолио

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LABORATOIRES THEA
12, RUE LOUIS BLERIOT
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2
Франция

8. НОМЕР(а) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20140347

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

Дата на първо разрешаване: 17.11.2014

Дата на първо подновяване: 15.11.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2020

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата