

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Glaumax, 5 mg/mL + 20 mg/mL, kapi za oči, rastvor  
INN: timolol, dorzolamid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL kapi za oči, rastvora, sadrži 5 mg timolola (u obliku timolol-maleata) i 20 mg dorzolamida (u obliku dorzolamid- hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: benzalkonijum hlorid 0,075 mg/mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Bistar i bezbojan ili skoro bezbojan rastvor, praktično bez čestica (osmolalitet=260-323 mosmol/kg, pH=5,3-5,8).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lek je indikovano u lečenju povišenog intraokularnog pritiska (IOP) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla ili pseudoeksfolijativnim glaukomom kada lokalna monoterapija beta-blokatorom nije dovoljna.

#### 4.2. Doziranje i način primene

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

Ako se koristi još neki oftalmološki preparat nanošenjem u ili na oko, primenu leka Glaumax i drugog leka treba vremenski razdvojiti najmanje deset minuta.

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

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

Pacijentima treba objasniti kako da pravilno koriste bočice.

#### Uputstvo za upotrebu

##### 1. Oprati ruke

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

### Pedijatrijska populacija

Efikasnost kod pedijatrijskih pacijenata nije utvrđena.

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

### **4.3. Kontraindikacije**

Glaumax je kontraindikovano kod pacijenata koji imaju:

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

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

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Kao i drugi oftalmološki lekovi za lokalnu primenu timolol može da se resorbuje sistemski. Zbog prisustva timolola koji pripada grupi beta-adrenergičkih lekova, može da dođe do pojave iste vrste kardiovaskularnih, pulmonalnih i drugih neželjenih reakcija koje su zabeležene kod primene sistemskih beta-adrenergičkih blokatora. Incidenca sistemskih neželjenih reakcija nakon okularne upotrebe, je niža nego kod sistemske primene. Videti odeljak 4.2 za podatke o smanjivanju sistemske resorpcije.

### *Kardiološki poremećaji:*

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

Beta blokatori se moraju davati uz oprez pacijentima sa srčanim blokom prvog stepena, zbog njihovog negativnog efekta na vreme provodljivosti.

### *Vaskularni poremećaji:*

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

### *Respiratorni poremećaji:*

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

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

### Oštećenje jetre

Okularna upotreba leka timolol/dorzolamid kapi za oči nije ispitivana kod pacijenata koji imaju oštećenje funkcije jetre i zato ga treba pažljivo upotrebljavati kod ovih pacijenata.

### Imunologija i preosetljivost

Kao i drugi oftalmološki lekovi za lokalnu primenu i Glaumax se može resorbovati sistemski. Dorzolamid sadrži sulfonamidsku grupu koja se takođe nalazi i kod sulfonamida. Stoga se, nakon primene ovog leka, mogu očekivati iste neželjene reakcije kao i posle sistemske primene sulfonamida, uključujući i ozbiljne neželjene reakcije kao što je *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ukoliko se pojave znaci ozbiljnih reakcija ili znaci preosetljivosti treba prekinuti upotrebu ovog leka.

Lokalne neželjene reakcije na oko, koje su slične neželjenim reakcijama zabeleženim kod upotrebe dorzolamid-hidrohlorid kapi za oči, uočene su posle primene ovog leka. Ako dođe do takvih reakcija treba razmotriti prekid terapije ovim lekom.

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

### Istovremena terapija

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

Ne preporučuje se istovremena upotreba dorzolamida i oralnih inhibitora karboanhidraze.

### Obustavljanje terapije

Kao i kod systemske primene beta blokatora, ako je neophodan prekid terapije timololom za okularnu upotrebu kod pacijenata koji imaju koronarnu bolest, terapiju treba postepeno obustaviti.

### Dodatni efekti beta blokatora

#### *Hipoglikemija/dijabetes*

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

Terapija beta blokatorima može da maskira neke simptome hipertiroidizma. Nagli prekid terapije beta blokatorima može da ubrza pogoršanje simptoma.

#### *Oboljenje rožnjače (kornee)*

Beta-blokatori za okularnu upotrebu mogu da izazovu suvoću očiju. Pacijente sa oboljenjima kornee treba lečiti uz oprez.

#### *Hirurška anestezija*

Beta blokatori za okularnu upotrebu mogu da blokiraju systemske efekte beta agonista, na primer, adrenalina. Anesteziolog mora da bude informisan o tome da pacijent upotrebljava timolol.

Terapija beta blokatorima može da pogorša simptome miastenije gravis.

### Dodatni efekti inhibicije karboanhidraze

Terapija oralnim inhibitorima karboanhidraze praćena je urolitijazom kao rezultat poremećaja acido-bazne ravnoteže, a posebno kod pacijenata koji su prethodno imali kamen u bubregu. Iako nisu zabeleženi poremećaji acido-bazne ravnoteže nakon primene leka Glaumax, retko je prijavljivana urolitijaza. S obzirom na to da Glaumax sadrži inhibitor karboanhidraze za okularnu primenu, koji se systemski resorbuje, kod pacijenata koji su prethodno imali kamen u bubregu može da postoji povećani rizik za nastanak urolitijaze u toku primene ovog leka.

### Ostalo

Lečenje pacijenata koji imaju akutni glaukom zatvorenog ugla, pored primene okularnih hipotenzivnih lekova, zahteva i druge terapijske mere. Primena kapi za oči koje sadrži timolol/dorzolamid nije ispitivan kod pacijenata koji imaju akutni glaukom zatvorenog ugla.

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

Odvajanje sudovnjače (ablacija horoidee) je zabeleženo kod primene terapije kojom se smanjuje stvaranje očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) nakon sprovedenih procedura filtracije.

Kao i posle primene drugih lekova za lečenje glaukoma, kod nekih pacijenata opisan je slabiji odgovor na lekove timolol-maleata za okularnu primenu posle dugotrajne terapije. Međutim, u kliničkim ispitivanjima na 164 pacijenta, koji su praćeni najmanje tri godine, nije bilo značajnih razlika u srednjoj vrednosti intraokularnog pritiska posle njegove inicijalne stabilizacije.

### Upotreba kontaktnih sočiva

Lek Glaumax sadrži konzervans benzalkonijum hlorid koji može da izazove iritaciju oka. Pre upotrebe leka treba ukloniti kontaktna sočiva i sačekati najmanje 15 minuta pre njihovog ponovnog stavljanja. Benzalkonijum hlorid može da promeni boju mekih kontaktnih sočiva.

### Pedijatrijska populacija

Videti odeljak 5.1.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu rađene posebne studije u kojima su ispitivane interakcije kapi za oči koje sadrži timolol/dorzolamid sa drugim lekovima.

U jednom kliničkom ispitivanju kapi za oči koje sadrže timolol, dorzolamid su istovremeno primenjivane sa sledećim lekovima za sistemsku primenu pri čemu nisu uočene neželjene interakcije: ACE inhibitori, blokatori kalcijumovih kanala, diuretici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi uključujući acetilsalicilnu kiselinu i hormoni (npr. estrogen, insulin, tiroksin).

Postoji mogućnost aditivnog efekta i nastanka hipotenzije i/ili izražene bradikardije kada se oftalmološki rastvor beta blokatora primenjuje zajedno sa oralnim blokatorima kalcijumovih kanala, lekovima koji snižavaju koncentracije kateholamina ili beta adrenergičkim blokatorima, antiaritmicima (uključujući amjodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, gvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoaminooksidaze (MAO).

Prijavljeni su slučajevi potenciranja sistemskih efekata izazvanih blokadom beta adrenergičkih receptora (npr. usporen srčani ritam, depresija) tokom kombinovane terapije inhibitorima CYP2D6 (npr. hinidin, fluoksetin, paroksetin) i timololom.

Iako same kapi za oči koje sadrže timolol, dorzolamid ispoljavaju slab ili nikakav efekat na veličinu zenice, povremeno je zabeležena midrijaza nastala kao posledica istovremene upotrebe beta blokatora za okularnu upotrebu i adrenalina (epinefrina).

Beta blokatori mogu da pojačaju hipoglikemijski efekat antidijabetičnih lekova.

Oralni beta adrenergički blokatori mogu da pogoršaju povratnu hipertenziju koja može da nastane posle obustavljanja terapije klonidinom.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Glaumax ne treba upotrebljavati tokom trudnoće.

#### Dorzolamid

Nema adekvatnih kliničkih podataka o primeni leka tokom trudnoće. Kod kunića koji su dobili doze dorzolamida koje su bile toksične za skotnu ženku došlo je do teratogenih efekata (videti odeljak 5.3).

#### Timolol

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

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

#### Dojenje

Nije poznato da li se dorzolamid izlučuje u humano mleko. Kod pacova u laktaciji koji su dobijali dorzolamid uočeno je smanjeno dobijanje na telesnoj masi kod mladunaca. Beta blokatori se izlučuju u humanom mleku. Ipak, pri primeni terapijskih doza timolola u obliku kapi za oči, mala je verovatnoća da će se u humanom mleku naći dovoljna količina potrebna da izazove kliničke simptome beta blokade kod odojčeta. Za smanjenje sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2.

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

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije o uticaju na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Moguća neželjena dejstva, kao što je zamućen vid, mogu kod nekih pacijenata da utiču na sposobnost upravljanja vozilom i/ili rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

U jednom kliničkom ispitivanju sa lekom timolol/dorzolamid uočene neželjene reakcije su bila iste kao neželjene reakcije koje su prethodno zabeležene kod primene dorzolamid-hidrohlorida i/ili timolol-maleata.

U toku kliničkih studija, 1035 pacijenata je bilo lečeno lekom timolol/dorzolamid. Kod oko 2,4% pacijenata je prekinuta terapija zbog lokalnih neželjenih dejstava na oko, dok je kod oko 1,2% od ukupnog broja pacijenata terapija prekinuta zbog alergijskih reakcija ili preosetljivosti (kao što je inflamacija očnih kapaka i konjunktivitis).

Kao i drugi lekovi za okularnu upotrebu, timolol se resorbuje u sistemska cirkulaciju. To može izazvati neželjena dejstva slična onima koja su primećena uz sistemske beta blokatore. Incidenca sistemskih neželjenih reakcija nakon topikalne okularne upotrebe niža je nego kod sistemske primene.

Prijavljene su sledeće neželjene reakcije leka timolol/dorzolamid ili jednom od njegovih aktivnih supstanci ili u toku kliničkih ispitivanja ili u toku postmarketinškog praćenja: [veoma česte: ( $\geq 1/10$ ), česte: ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremene: ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retke: ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), nepoznate učestalosti (učestalost ne može da se utvrdi na osnovu dostupnih podataka).]

Klasa Sistema organa (MedDRA)	Formulacija	Veoma česte	Česte	Povremene	Retke	Nepoznate učestalosti**
Poremećaji imunskog sistema	Timolol/ Dorzolamid kapi za oči, rastvor				znaci i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, pruritus, osip, anafilaksu	

	timolol-maleat, kapi za oči, rastvor				znaci i simptomi alergijskih reakcija uključujući angioedem, urtikariju, lokalizovani i generalizovani osip, anafilaksu	pruritus
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	timolol-maleat, kapi za oči, rastvor					hipoglikemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	timolol-maleat, kapi za oči, rastvor			depresija*	nesanica*, noćne more*, gubitak pamćenja	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	dorzolamid-hidrohlorid, kapi za oči, rastvor		glavobolja*		vertoglavica*, parestezija*	
	Timolol-maleat, kapi za oči, rastvor		glavobolja*	vertoglavica*, sinkopa*	parestezija*, pojačanje znakova i simptoma mijastenije gravis, smanjen libido*, cerebrovaskularni akcident*, cerebralna ishemija	
<b>Poremećaji oka</b>	Timolo/Dorzolamid, kapi za oči, rastvor	peckanje i bockanje	konjunktivalna injekcija, zamagljen vid, erozija rožnjače, svrab oka, suženje oka			
	dorzolamid-hidrohlorid, kapi za oči, rastvor		zapaljenje kapka*, iritacija kapka*	iridociklitis*	iritacija uključujući crvenilo*, bol*, kraste na očnom kapku *, prolazna miopija (koja nestaje prestankom lečenja), edem rožnjače*, hipotonija oka*, ablacija horioidee (posle filtracione operacije)*	osećaj stranog tela u oku

	Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor		znaci i simptomi iritacije oka uključujući blefaritis*, keratitis*, smanjena kornealna senzitivnost, suvoća u očima*	poremećaji vida sa refraktivnim promenama (u nekim slučajevima zbog obustavljanja terapije miotocima)*	ptoza, diplopija, ablacija horioidee (posle filtracione operacije)* (videti odeljak 4.4).	svrab, suzenje, crvenilo oka, zamagljen vid, erozija rožnjače
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor				tinitus*	
<b>Kardiološki poremećaji</b>	Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor			bradikardija *	bol u grudima*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivna srčana insuficijencija *, srčani arest*, srčani blok	atrioventriku- larni blok, insuficijencija srca
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor				hipotenzija*, klaudikacija, <i>Raynaud</i> -ov fenomen*, hladne šake i stopala*	
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:</b>	Timolol/ Dorzolamid kapi za oči, rastvor		sinuzitis		kratak dah, respiratorni zastoj, rinitis, retko bronhospazam	
	dorzolamid- hidrohlorid, kapi za oči, rastvor				epistaksa*	dispnea
	timolol- maleat, kapi za oči, rastvor			dispneja*	bronhospazam (uglavnom kod pacijenata koji su već imali bronhospastična oboljenja)*, respiratorna insuficijencija, kašalj*	
<b>Gastrointestinalni poremećaji:</b>	Timolol/Dorzolamid, kapi za oči, rastvor	disgeuzija				
	dorzolamid- hidrohlorid, kapi za oči, rastvor		mučnina*		nadraženost grla, suva usta*	
	timolol- maleat, kapi za oči, rastvor			mučnina*, dispepsija*	dijareja, suva usta*	disgeuzija, bol u abdomenu, povraćanje



<b>Poremećaji kože I potkožnog tkiva</b>	Timolol/Dorzolamid, kapi za oči, rastvor				kontaktni dermatitis, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	dorzolamid-hidrohlorid, kapi za oči, rastvor				osip*	
	timolol-maleat, kapi za oči, rastvor				alopecija*, psoriaziformni osip ili pogoršanje psorijaze*	kožni osip*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema I vezivnog tkiva</b>	timolol-maleat, kapi za oči, rastvor				sistemske lupus eritematozus	mialgija
<b>Bubrežni i urinarni poremećaji:</b>	Timolol/Dorzolamid, kapi za oči, rastvor			urolitijaza		
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	timolol-maleat, kapi za oči, rastvor				<i>Peyronie</i> -va bolest* smanjeni libido	poremećaj seksualne funkcije
<b>Opšti poremećaji i poremećaji na mestu primene leka</b>	dorzolamid-hidrohlorid, kapi za oči, rastvor		astenija/zamor*			
	timolol-maleat, kapi za oči, rastvor			astenija/zamor*		

\*Ove neželjene reakcije su takođe zapažene pri upotrebi kapi za oči, timolol/dorzolamid nakon stavljanja leka u promet.

\*\* Dodatna neželjena dejstva koja su zapažena nakon okularne upotrebe beta-blokatora i mogu se javiti pri primeni leka kapi za oči, timolol/dorzolamid.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

## 4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka koji se odnose na predoziranje leka kod ljudi posle slučajne ili namerne ingestije kapi za oči, timolol/dorzolamid

### Simptomi

Postoje izveštaji o nenamernom predoziranju rastvorom timolol-maleata za okularnu upotrebu, što je dovelo do sistemskih dejstava sličnih onima koji su opisani i kod sistemskih beta adrenergičkih blokatora kao što su vrtoglavica, glavobolja, kratak dah, bradikardija, bronhospazam i srčani zastoje. Najčešći znaci i simptomi koji se mogu očekivati kod predoziranja dorzolamidom su disbalans elektrolita, razvoj acidoze, kao i moguće dejstvo na centralni nervni sistem.

Dostupan je samo mali broj podataka koji se odnose na predoziranje kod ljudi slučajnom ili namernom ingestijom dorzolamid-hidrohlorida. Posle oralne primene zabeležena je pospanost. Posle okularne primene opisane su sledeće tegobe: mučnina, vrtoglavica, glavobolja, zamor, nenormalni snovi, disfagija.

### Terapija

Terapija treba da bude simptomatska i suportivna. Treba pratiti koncentracije elektrolita u serumu (posebno kalijum) i pH krvi. Ispitivanja su pokazala da se timolol ne uklanja u značajnoj meri dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

#### **Farmakodinamski podaci**

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

**ATC šifra:** S01ED51

#### Mehanizam dejstva

Lek Glaumax sadrži dve aktivne supstance: dorzolamid-hidrohlorida i timolol-maleata. Svaka od ove dve aktivne supstance snižava povišen intraokularni pritisak tako što različitim mehanizmima dejstva smanjuje sekreciju očne vodice.

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

Posle okularne primene, lek Glaumax snižava povišeni intraokularni pritisak bez obzira da li je praćen glaukomom. Povišen intraokularni pritisak je glavni faktor rizika u patogenezi oštećenja optičkog nerva i gubitka vidnog polja uzrokovanog glaukomom. Lek Glaumax snižava intraokularni pritisak pri čemu se ne javljaju česta neželjena dejstva karakteristična za miotike kao što su to noćno slepilo, akomodacioni spazam i konstrikcija zenice.

## Farmakodinamsko dejstvo

### *Klinički efekti*

Klinička ispitivanja u trajanju do 15 meseci sprovedena su da bi se uporedilo dejstvo leka timolol/dorzolamid koji je primenjivan dva puta dnevno (ujutro i uveče pred spavanje) na snižavanje intraokularnog pritiska sa pojedinačnom ili istovremenom primenom 0,5% timolola i 2,0% dorzolamida, kod pacijenata sa glaukomom ili okularnom hipertenzijom za koje se u ispitivanjima smatralo da je istovremena terapija odgovarajuća. Uključeni su i pacijenti koji nisu ranije lečeni kao i pacijenti kod kojih monoterapija timololom nije bila dovoljno efikasna. Većina pacijenata je pre uključivanja u studiju bila lečena monoterapijom beta blokatorom za okularnu primenu. Analiza kombinovanih studija pokazala je da je efekat leka timolol/dorzolamid koji je primenjivan dva puta dnevno na sniženje intraokularnog pritiska bio veći od efekta monoterapije 2% dorzolamidom tri puta dnevno ili 0.5% timololom dva puta dnevno. Dejstvo leka timolol/dorzolamid na sniženje intraokularnog pritiska bio je ekvivalentan efektu nakon istovremene terapije dorzolamidom dva puta dnevno i timololom dva puta dnevno. Ovaj efekat leka timolol/dorzolamid, posle primene dva puta dnevno, na sniženje intraokularnog pritiska, potvrđen je merenjem u nekoliko različitih vremenskih tačaka u toku dana i ovaj efekat se održavao tokom dugoročne terapije.

### Pedijatrijska populacija

Sprovedena je kontrolisana studija u trajanju od tri meseca sa ciljem da se dokaže bezbednost okularne primene 2%-tnog rastvora dorzolamid-hidrohlorida kod dece mlađe od 6 godina. U studiju je bilo uključeno 30 pacijenata uzrasta od 2 do 6 godina, kod kojih intraokularni pritisak nije bio adekvatno kontrolisan monoterapijom dorzolamidom ili timololom. Ovim pacijentima dat je lek timolol/dorzolamid u otvorenoj fazi studije. Efikasnost kod ovih pacijenata nije utvrđena. U ovoj maloj grupi pacijenti su uopšteno dobro podnosili lek timolol/dorzolamid koji je davan dva puta dnevno, pri čemu je 19 pacijenata završilo predviđeni period lečenja, dok je kod 11 pacijenata terapija prekinuta zbog hirurške intervencije, promene leka ili zbog nekih drugih razloga.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Dorzolamid-hidrohlorigid

Za razliku od oralnih inhibitora karboanhidraze okularna primena dorzolamid-hidrohlorida omogućava direktno delovanje aktivne supstance u oku i to pri značajno manjim dozama, i samim tim sa manjom sistemskom izloženošću. U kliničkim ispitivanjima ovo je dovelo do sniženja povišenog intraokularnog pritiska bez poremećaja acido-bazne ravnoteže ili poremećaja ili promene karakteristika elektrolita, što je slučaj kod primene oralnih inhibitora karboanhidraze.

Kad se primeni lokalno, dorzolamid ulazi u sistemsku cirkulaciju. Da bi se odredio potencijal za sistemsku inhibiciju karboanhidraze posle lokalne primene merena je koncentracija aktivne supstance i metabolita u eritrocitima i plazmi i merena inhibicija karboanhidraze u eritrocitima. Dorzolamid se akumulira u eritrocitima tokom hronične primene kao rezultat selektivnog vezivanja za karboanhidrazu II (CA-II), dok se izuzetno male koncentracije slobodnog aktivnog leka zadržavaju u plazmi. Glavna aktivna supstanca formira jedan N-desetil metabolit koji slabije inhibira karboanhidrazu II u odnosu na glavnu aktivnu supstancu, ali takođe inhibira manje aktivan izoenzim (CA-I). Ovaj metabolit se takođe akumulira u eritrocitima u kojima se primarno vezuje za karboanhidrazu I (CA-I). Dorzolamid se umereno vezuje za proteine plazme (oko 33%). Dorzolamid se primarno izlučuje nepromenjen urinom; metabolit se takođe izlučuje urinom. Posle prestanka doziranja dorzolamid se uklanja iz eritrocita nelinearnom farmakokinetikom, tako da najpre dolazi do brzog smanjenja koncentracije aktivne supstance, a zatim do faze sporije eliminacije sa poluvremenom eliminacije od oko 4 meseca.

Kada je dorzolamid primenjen oralnim putem da bi se simulirala maksimalna sistemaska izloženost posle dugotrajne lokalne primene u oko, ravnotežno stanje je postignuto za 13 nedelja. U

ravnotežnom stanju skoro uopšte nije bilo slobodnog aktivnog leka ili metabolita u plazmi; inhibicija karboanhidraze u eritrocitima bila je manja nego što se pretpostavljalo da je neophodno za farmakološki efekat na funkciju bubrega ili respiraciju. Slični farmakokinetički rezultati zabeleženi su i posle hronične lokalne aplikacije dorzolamid- hidrohlorida. Međutim, kod nekih starijih pacijenata koji su imali oštećenje bubrežne funkcije (procenjeni klirens kreatinina 30-60 mL/min) zabeležena je veća koncentracija metabolita u eritrocitima, ali nije bilo značajnijih razlika u inhibiciji karboanhidraze kao ni klinički značajnih sistemskih neželjenih reakcija koje bi se direktno mogle pripisati ovom nalazu.

#### Timolol-maleat

U ispitivanju koncentracije aktivnog leka u plazmi kod šest pacijenata, sistemska izloženost timololu je određivana posle lokalne primene oftalmološkog rastvora 0,5% timolol-maleata dva puta dnevno. Srednja vrednost maksimalne koncentracije u plazmi posle jutarnjeg doziranja bila je 0,46 nanograma/mL, a posle popodnevnog doziranja 0,35 nanograma/mL.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Bezbednosni profili pojedinačnih aktivnih supstanci posle okularne i sistemske primene su dobro utvrđeni.

#### Dorzolamid

Kada su skotnim ženka kunića primenjene maternotoksične doze dorzolamida povezane sa metaboličkom acidozom uočene su malformacije tela pršljenova.

#### Timolol

U studijama na životinjama nije uočen teratogeni efekat.

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

## **6.FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1.Lista pomoćnih supstanci**

Benzalkonijum-hlorid  
Manitol (E421)  
Natrijum-citrat (E331)  
Natrijum-hidroksid (E524)  
Hidroksietilceluloza 250-400 mPa/s  
Voda, prečišćena

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 28 dana.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperature do 30°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je bočica (LDPE/HDPE) sa kapaljkom od LDPE materijala koji se zatvara zatvaračem od HDPE materijala sa 5mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

JGL D.O.O. BEOGRAD-SOPOT, Milosava Vlajića 110, Beograd-Sopot

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

515-01-05359-17-001

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

Datum prve dozvole: 18.10.2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktobar, 2019.