

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUOSOPT Free 20 mg+5 mg/ml göz damlası, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ml'si, 20 mg dorzolamide eşdeğer 22,26 mg dorzolamid hidroklorür, 5 mg timolola eşdeğer 6,83 mg timolol maleat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Mannitol.....16 mg

Sodyum sitrat dihidrat.....4,5 mg

Sodyum hidroksit.....y.m

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti

Berrak, hafif viskoziteli ve renksiz veya hemen hemen renksiz sulu çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DUOSOPT, oküler hipertansiyonu, açık açılı glokomu, psödoeksfolyatif glokomu ya da diğer sekonder açık açılı glokomu olan hastalarda, kombine tedavinin uygun olduğu durumlarda, yükselmiş intraoküler basıncın (İOB) tedavisinde endikedir.

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu, koruyucuya duyarlı veya koruyucu içermeyen ürün önerilmiş hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Etkilenmiş göz(ler)e günde iki kez bir damla DUOSOPT uygulanır.

Başka bir topikal oftalmik ajan kullanılıyorsa, DUOSOPT ve diğer ajan, aralarında en az 10 dakikalık bir süre olacak şekilde uygulanmalıdır.

Başka oftalmik antiglokoma ajan(lar)ın yerine DUOSOPT başlanacağı zaman, diğer ajan(lar) bir günlük uygun dozdan sonra kesilir ve bunu izleyen gün DUOSOPT başlanır.

Uygulama şekli:

DUOSOPT, koruyucu içermeyen steril çözeltidir. Her bir ünitedeki çözelti, kullanım için açıldıktan sonra tek göze veya her iki göze uygulanır. Bir ünite açıldıktan sonra sterilite korunamaz, kullanıldıktan hemen sonra geri kalan kısım atılmalıdır.

Hastalar flakon ucunu göz veya göz çevresine değdirmemeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

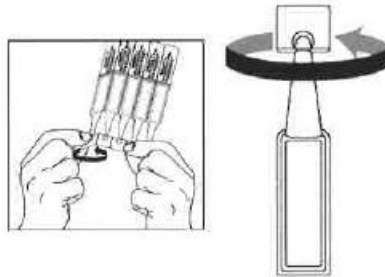
Oküler solüsyonlar düzgün kullanılmadığında, oküler enfeksiyonlara yol açan bakterilerce, kontaminasyona neden olabilirler. Kontamine solüsyonların kullanılmasıyla gözde ciddi hasar ve görme kaybı oluşabilir.

Kontakt lens kullananlarda;

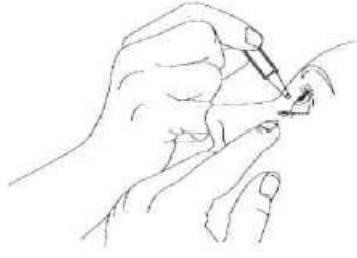
Damlanın göze damlatılmasından önce lensler çıkartılmalı ve damla kullanıldıktan sonra en az 15 dakika yeniden takılmamalıdır.

Kullanma talimatı

1. Tek dozluk 5 adet flakon içeren folyoyu açın.
2. Bir flakonun ucundan kırım ve üzerini gösterildiği gibi çevirin.



3. Kafanızı arkaya yatırın ve alt göz kapağını yavaşça aşağı doğru çekerek gözünüz ile göz kapağı arasında aşağıda gösterildiği gibi bir çukur oluşturun.



4. Hasta göz(ler)e doktorunuzun tarif ettiği gibi bir damla uygulayın. Her flakon iki göz için yeterli çözelti içermektedir.
5. Nazolakrimal oklüzyonda ya da göz kapaklarını 2 dakika süresince kapattığınızda, sistemik emilim azalır. Bu da sistemik yan etkilerde azalmaya ve lokal aktivitede artışa sebep olur.
6. DUOSOPT kullandıktan sonra, gözünüzü bir süre kapayınız ve burun tarafından, gözünüzün köşesine parmağınızla 1 dakika boyunca bastırınız ya da 2 dakika boyunca göz kapağınızı kapayınız. Bu, DUOSOPT'un gözünüzde kalmasına yardımcı olur.
7. Kontaminasyondan korunmak için uygulamadan sonra çözelti artsa bile kullanılmış flakonu atın.
8. Kullanılmamış flakonları folyo ambalajında saklayın. Bu flakonlar 15 gün içerisinde kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

DUOSOPT ile ileri derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk) olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Dorzolamid esas olarak böbrekler yoluyla atıldığından, DUOSOPT bu hastalar için önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

DUOSOPT ile karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır ve bu nedenle bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda etkinlik ile ilgili yapılmış çalışma yoktur.

2 yaş altı pediyatrik hastalarda güvenlik incelenmemiştir (≥ 2 ile < 6 yaş arası pediyatrik hastaların güvenliliği ile ilgili bilgi için bkz. bölüm 5.1.).

Geriyatrik popülasyon:

DUOSOPT ile geriyatrik hastalarda yapılmış çalışma yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

DUOSOPT;

- Reaktif hava yolu hastalığı, bronşiyal astımı veya bronşiyal astım öyküsü ya da şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda,
- Sinüs bradikardisi, hasta sinüs sendromu, sino-atriyal blok, ikinci ya da üçüncü derece atriyoventriküler bloğu, belirgin kalp yetmezliği, kardiyojenik şoku olan hastalarda,
- Ciddi renal yetmezlik (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) veya hiperkloremik asidoz,
- Bu ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Yukarıda sözü geçen kontrendikasyonlar kombinasyona özgü olmayıp, ürünün bileşenlerine aittir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer topikal olarak uygulanan oftalmik ajanlarla olduğu gibi, bu ilaç da sistemik olarak absorbe olabilir. İlacın timolol bileşeni bir beta-blokördür. Bu nedenle beta-blokörlerin sistemik uygulanması sonrasında görülen prinzmetal anjınının kötüleşmesi, ciddi periferik ve merkezi dolaşım hastalıklarının kötüleşmesi ve hipotansiyon dahil istenmeyen reaksiyonlar, topikal uygulama sonrasında da ortaya çıkabilir.

Kardiyo-respiratuvar reaksiyonlar

Timolol maleat bileşeni nedeniyle, DUOSOPT ile tedaviye başlamadan önce kalp yetmezliği uygun bir şekilde kontrol altına alınmış olmalıdır.

Kalp yetmezliği dahil, kardiyovasküler hastalık geçmişi olan hastalar, bu hastalıkların belirtileri açısından takip edilmeli ve nabız hızları ölçülmelidir. (örn, koroner kalp hastalığı, prinzmetal anjina).

Birinci derece kalp bloğu olan hastalarda, ileti zamanı üzerine olumsuz etkisi nedeniyle beta blokörler dikkatle kullanılmalıdır.

Timolol maleat uygulanması sonrasında astımlı hastalarda bronkospazma bağılı ölüm ve nadiren kalp yetmezliğiyle ilişkili ölüm dahil olmak üzere respiratuvar ve kardiyak reaksiyonlar bildirilmiştir.

Vasküler bozukluklar

Şiddetli periferel dolaşım bozukluğu olan hastalar (örn. Raynaud hastalığı ya da Raynaud sendromu) dikkatle tedavi edilmelidir.

Respiratuvar bozukluklar

Bronkospazm nedeniyle ölüm de dahil olmak üzere respiratuvar reaksiyonlar bazı oftalmik beta-blokörlerin kullanımından sonra bildirilmiştir.

Hafif-orta dereceli kronik obstrüktif pulmoner hastalığı olan (KOA) hastalarda, DUOSOPT dikkatle, sadece yararın potansiyel risklerin üzerinde olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Hepatik bozukluk

Hepatik bozukluğu olan hastalarda bu ilaç çalışılmamıştır ve bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İmmünoloji ve aşırı duyarlılık

Diğer topikal olarak uygulanan oftalmik ajanlarla olduğu gibi, bu ilaç da sistemik olarak absorbe olabilir. İlacın dorzolamid bileşeni bir sülfonamiddir. Bu nedenle sülfonamidlerin sistemik uygulanması sonrasında Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil istenmeyen etkiler, topikal uygulanma ile ortaya çıkabilir. Ciddi reaksiyonlar ya da aşırı duyarlılık bulguları ortaya çıkarsa, bu preparatın kullanılmasına son verilmelidir.

Klinik çalışmalarda, dorzolamid hidroklorür oftalmik çözeltisinin uzun süreli uygulanmasında, başlıca konjunktivit ve göz kapağı reaksiyonları olmak üzere gözle ilgili lokal istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Bu çeşit reaksiyonların görülmesi halinde, DUOSOPT ile tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Atopi öyküsü olan ya da çeşitli alerjenlere karşı ileri derecede anafilaktik reaksiyon öyküsü olan hastalar beta-blokör alırlarken, bu alerjenlerle gerek rastlantı eseri, gerekse tanı ya da tedavi amaçlı nedenlerle tekrarlayan karşılaşmalarda daha da reaktif hale gelebilirler. Bu

hastalar, anafilaktik reaksiyonların tedavisinde kullanılan alışılmış adrenalin dozlarına yanıt vermeyebilir.

Eş zamanlı tedavi

Aşağıdaki eş zamanlı tedaviler önerilmemektedir:

- Dorzolamid ve oral karbonik anhidraz inhibitörleri
- Topikal beta-adrenerjik blokör ajanlar

Tedavinin kesilmesi

Sistemik beta-blokörlerle olduğu gibi, koroner kalp yetmezliği olan hastalarda oftalmik timolol tedavisinin kesilmesine gerek duyulursa, tedavi kademeli olarak kesilmelidir.

Beta-blokörlerin aditif etkileri

Beta-blokörler ile tedavi, hipogliseminin veya diabetes mellitusu olan hastalarda hipogliseminin başlıca belirtilerini maskeleyebilir.

Beta-blokörler ile tedavi, hipertiroidizmin başlıca belirtilerini maskeleyebilir. Beta-blokör tedavisinin birden bire kesilmesi belirtilerin daha da kötüleşmesine yol açabilir.

Beta-blokörler ile tedavi, *miyastenia gravisin* belirtilerini kötüleştirir.

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin diğer etkileri

Oral karbonik anhidraz inhibitörleriyle tedavi, özellikle daha önceden böbrek taşları gelişen hastalarda asit-baz bozukluklarına bağlı olarak ürolitiazis ile ilişkili bulunmuştur. Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu ile hiç asit-baz bozukluğu gözlenmemiş olmasına karşın, ürolitiazis nadiren bildirilmiştir. DUOSOPT sistemik olarak emilen topikal bir karbonik anhidraz inhibitörü içerdiğinden, daha önce böbrek taşı öyküsü olan hastalar DUOSOPT kullanırken ürolitiazis geçirme riskinde artış yaşanabilir.

Diğer

Akut açı kapanması glokomu olan hastaların tedavisi, oküler hipotansif ajanlara ek olarak başka terapötik girişimler de gerektirir. DUOSOPT ile akut açı kapanması glokomu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Daha önceden kronik kornea defektleri olan ve/veya dorzolamid kullanımı sırasında bir intraoküler cerrahi operasyon geçirmiş hastalarda kornea ödemi ve geri dönüşsüz kornea dekompanasyonu bildirilmiştir. Bu tip hastalarda topikal dorzolamid dikkatli kullanılmalıdır. Aköz supresan tedavi uygulamasıyla birlikte filtrasyon prosedürü sonrasında oküler hipotoni ile birlikte koroid yırtılması bildirilmiştir.

Diğer antiglokoma ilaçlarının kullanımında olduğu gibi, bazı hastalarda uzun süreli tedaviden sonra oftalmik timolol maleat yanıtta azalma bildirilmiştir. Ancak 164 hastanın en az üç yıl takip edildiği klinik çalışmalarda başlangıçtaki stabilizasyondan sonra ortalama intraoküler basınçta anlamlı fark bulunmamıştır.

Kontakt lens kullanılması

Damlanın göze damlatılmasından önce lensler çıkartılmalı ve damla kullanıldıktan sonra en az 15 dakikadan önce yeniden takılmamalıdır. DUOSOFT, benzalkonyum klorür koruyucu maddesi içermez.

Biyolojik test ile etkileşimler

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu, klinik olarak anlamlı elektrolit bozukluklarıyla ilişkili bulunmamıştır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit: Kullanım yolu (oküler) nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Mannitol: Kullanım yolu (oküler) nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DUOSOFT ile spesifik ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Klinik çalışmalarda dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu, hiçbir etkileşim olmaksızın sistemik olarak kullanılan aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanılmıştır: ACE-inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, diüretikler, aspirin de dahil olmak üzere non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve hormonlar (örn., östrojen, insülin, tiroksin).

Bununla birlikte, timolol maleat oftalmik solüsyonunun oral kalsiyum kanal blokörleri, katekolamin azaltıcı ilaçlar ya da beta-adrenerjik bloke edici ajanlar, antiaritmikler

(amiodaron dahil), digital glikozitleri, parasempatomimetikler, narkotikler ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kullanılması halinde aditif etki ve hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardinin oluşma potansiyeli bulunmaktadır.

CYP2D6 inhibitörleri (örn: kinidin, fluoksetin, paroksetin) ve timolol ile kombine tedavi sırasında, sistemik beta-blokör etkide artış (örn., kalp hızında yavaşlama) bildirilmiştir.

Beta-blokörler antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkisini artırabilir

Oral beta-adrenerjik bloke edici ajanlar klonidinin bırakılmasını takiben görülen rebound hipertansiyonu artırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DUOSOPT için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

DUOSOPT gebelik dönemi boyunca kullanılmamalıdır.

Dorzolamid

Gebelik döneminde dorzolamide maruz kalımla ilgili yeterli klinik veri yoktur. Tavşanlarda dorzolamid anne için toksik dozlarda teratojenik etkilere yol açmıştır (bkz. bölüm 5.3.).

Timolol

Sistemik beta-blokörlerle yapılan iyi kontrollü epidemiyolojik çalışmalar teratojenik etkilere ilişkin hiçbir bulgu göstermemiştir ancak fetuslarda veya yenidoğanlarda bradikardi gibi bazı farmakolojik etkiler gözlenmiştir. DUOSOPT doğuma kadar uygulanırsa, yenidoğan yaşamın ilk birkaç gününde dikkatle takip edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Dorzolamidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Dorzolamid verilen emziren sığıçanlarda yavrunun kilo alımında azalma gözlenmiştir. Timolol anne sütüne geçer. DUOSOPT tedavisi gerekliyse, emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hem timolol maleat hem de dorzolamid hidroklorür ile sığıçanlarda yapılan üreme ve fertilite çalışmalarında insanda önerilen maksimum oftalmik dozun yaklaşık 100 katı sistemik maruz kalım erkek ve dişi fertilitesi üzerine hiçbir istenmeyen etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma becerisine etkileri inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bulanık görme gibi olası yan etkiler bazı hastaların araç veya makine kullanma becerisini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonuna spesifik hiçbir istenmeyen olay gözlenmemiştir; istenmeyen olaylar daha önce koruyucu içeren formülasyon, dorzolamid hidroklorür ve/veya timolol ile bildirilenlerle sınırlı olmuştur.

Klinik çalışmalarda 1035 hasta koruyucu içeren formülasyon ile tedavi edilmiştir. Tüm hastaların yaklaşık %2.4'ü, lokal oküler istenmeyen reaksiyonlar nedeniyle tedavisini bırakmıştır; tüm hastaların yaklaşık %1,2'si tedaviyi alerji veya aşırı duyarlılığı (göz kapağı enflamasyonu ve konjunktivit) gösteren lokal istenmeyen reaksiyonlar nedeniyle bırakmıştır.

Çift-kör, karşılaştırmalı bir tekrarlı doz çalışmasında dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonunun koruyucu içeren formülasyonu ile benzer güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir.

Aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde bildirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu ve timolol maleat göz damlaları

Seyrek: Anjiyoödem dahil sistemik alerjik reaksiyonların belirtileri, ürtiker, pruritus, döküntü, anafilaksi

Timolol maleat göz damlası, solüsyon

Seyrek: Anjiyoödem dahil sistemik alerjik reaksiyonların belirtileri, ürtiker, lokal ve genel kızarıklık, anafilaksi

Bilinmiyor: Pruritus

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Timolol maleat göz damlaları

Bilinmiyor: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Timolol maleat göz damlaları

Yaygın olmayan: Depresyon*

Seyrek: Uykusuzluk*, kabus görme*, hafıza kaybı

Sinir sistemi hastalıkları

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti

Yaygın: Baş ağrısı*

Seyrek: Baş dönmesi*, parestezi*

Timolol maleat göz damlası, çözelti

Yaygın: Baş ağrısı*

Yaygın olmayan: Baş dönmesi*, bayılma*

Seyrek: Parestezi*, myastenia gravis belirtilerinde artış, libidoda düşüş*, serebrovasküler hastalık*, serebral iskemi

Göz hastalıkları

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu

Çok yaygın: Yanma ve batma hissi

Yaygın: Konjunktivada kızarıklık, bulanık görme, kornea erozyonu, gözde kaşıntı, göz yaşarması

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti

Yaygın: Göz kapağı iltihaplanması*, göz kapağı iritasyonu*

Yaygın olmayan: İridosiklit*

Seyrek: Kızarıklık dahil kaşıntı*, ağrı:,* , göz kapağının kabuk kaplaması*, geçici miyopluk (tedavi kesilince bu yan etki görülüyor), korneada ödem*, oküler hipotoni*, koroidal ayrılma (filtrasyon cerrahisinin ardından)*

Timolol maleat göz damlası, çözelti

Yaygın: Blefarit dahil oküler iltihaplanmanın belirtileri*, keratit*, kornea duyarlılığında azalma ve göz kuruluğu*

Yaygın olmayan: Işığın kırılma değişiklikleri dahil görme bozuklukları (bazı vakalarda miyotik tedavilerin kesilmesinden kaynaklanan)

Seyrek: Ptozis, diplopi, koroidal ayrılma (filtrasyon cerrahisinin ardından)* (bkz. bölüm 4.4.)

Bilinmiyor: Kaşıntı, göz yaşarması, gözde kızarıklık, bulanık görme, kornea erozyonu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Timolol maleat göz damlası, çözelti

Seyrek: Kulak çınlaması*

Kardiyak hastalıklar

Timolol maleat göz damlası, çözelti

Yaygın olmayan: Bradikardi*

Seyrek: Göğüs ağrısı*, çarpıntı*, ödem*, aritmi*, konjestif kalp yetmezliği*, kalp bloğu*, kalp krizi*

Bilinmiyor: Atriyoventriküler blok, kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Timolol maleat göz damlası, çözelti

Seyrek: Hipotansiyon*, topallama, raynaud fenomeni*, ayak ve ellerde soğuma*

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu

Yaygın: Sinüzit

Seyrek: Nefes darlığı, solunum yetersizliği, rinit, nadiren bronkospaz

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti

Seyrek: Burun kanaması*

Timolol maleat göz damlası, çözelti

Yaygın olmayan: Dispne*

Seyrek: Bronkospazm (özellikle bronkospastik hastalığa sahip olan hastalarda), solunum güçlüğü, öksürük*

Gastrointestinal hastalıklar

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu

Çok yaygın: Disgüzi

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti

Yaygın: Bulantı*

Seyrek: Boğazda kaşıntı, ağız kuruluğu*

Timolol maleat göz damlası, çözelti

Yaygın olmayan: Bulantı*, dispepsi*

Seyrek: Diyare, ağız kuruluğu*

Bilinmiyor: Disgüzi, mide ağrısı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu

Seyrek: Kontakt dermatit, Stevens-Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz*

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti

Seyrek: Kızarıklık*

Timolol maleat göz damlası, çözelti

Seyrek: Alopesi*, psoriyazis benzeri kızarıklık veya psoriyazisin şiddetlenmesi*

Bilinmiyor: Deride döküntü

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Timolol maleat göz damlası, çözelti

Seyrek: Sistemik lupuz eritematozus

Bilinmiyor: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu

Yaygın olmayan: Ürolitiaz

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Timolol maleat göz damlası, çözelti

Seyrek: Peyronie hastalığı*, libidoda azalma

Bilinmiyor: Seksüel disfonksiyon

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu

Seyrek: Anjiyoödem dahil sistemik alerjik reaksiyonların belirtileri, ürtiker, pruritus, kızarıklık, anafilaksi, nadiren bronkospazm

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti

Yaygın: Asteni/yorgunluk*

Timolol maleat göz damlası, çözelti

Yaygın olmayan: Asteni/yorgunluk*

*Bu istenmeyen etkiler dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonunun pazarlama sonrası deneyimlerinde görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 09).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonunun yanlışıyla ya da bilerek aşırı dozda ağızdan alındığı durumlara ait veriler mevcut değildir.

Semptomlar:

Timolol maleat oftalmik solüsyonun dikkatsizlik sonucunda aşırı dozda kullanılmasının, baş dönmesi, baş ağrısı, nefes darlığı, bradikardi, bronkospazm ve kardiyak arrest gibi sistemik beta-adrenerjik bloke edici ajanlarla görülen etkilere benzer sistemik etkilerle sonuçlandığına dair bildirimler bulunmaktadır. Dorzolamidin aşırı dozda alınması sonucunda en sık beklenecek semptom ve bulgular; elektrolit dengesizliği, asidoz ve olası merkezi sinir sistemi etkileridir.

İnsanlarda dorzolamid hidroklorürün kasıtlı veya kasıtsız alınmasına bağlı doz aşımı hakkında sınırlı bilgiler vardır. Oral kullanımda uyku hali bildirilmiştir. Topikal uygulamada aşağıdaki olaylar bildirilmiştir: bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, anormal rüyalar ve disfaji.

Tedavi:

Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Serum elektrolit düzeyleri (özellikle potasyum) ve kan pH düzeyleri izlenmelidir. Çalışmalar, timololün iyi diyaliz edilmediğini göstermektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiglokom preparatlar ve miyotikler / Beta blokör ajanlar

ATC kodu: S01ED51

Etki mekanizması

DUOSOPT iki bileşenden oluşmaktadır: Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat. Her iki bileşen de aköz hümör salgılanmasını azaltarak yükselmiş intraoküler basıncı azaltır, ancak bu etkilerini farklı etki mekanizmalarıyla gösterir.

Dorzolamid hidroklorür, insan karbonik anhidrazı II'nin güçlü bir inhibitörüdür. Gözün siliyer proseslerindeki karbonik anhidrazın inhibisyonu, olasılıkla sodyum ve sıvı transportunda bir azalma ile sonuçlanacak bikarbonat iyonu oluşmasını yavaşlatarak aköz hümör salgılanmasını

azaltır. Timolol maleat nonselektif bir beta-adrenerjik reseptör bloke edici ajandır. Timolol maleatın intraoküler basıncı düşüren kesin etki mekanizması şu anda tam olarak aydınlatılamamıştır ancak bir floresan çalışması ve tonografi çalışmaları baskın etkinin azalmış aköz oluşumuyla ilgili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda dışa akış kolaylığında hafif bir artış da gözlenmiştir. Bu iki ajanın kombine etkileri, her bir bileşenin tek başına, ayrı ayrı uygulandığı durumlarla karşılaştırıldığında intraoküler basınçta ek bir azalmayla sonuçlanmaktadır.

Topikal uygulama sonrasında, DUOSOPT, glokomla ilişkili olsun ya da olmasın, yükselmiş intraoküler basıncı düşürür. Yükselmiş intraoküler basınç, optik sinir hasarı ve glokoma bağlı görme alanı kaybının patogeneğinde majör bir risk faktörüdür. DUOSOPT, gece körlüğü, akomodatif spazm ve pupilla konstriksiyonu gibi, miyotiklerin sık rastlanan yan etkileri olmaksızın intraoküler basıncı düşürür.

Farmakodinamisi

Klinik etkiler:

Günde iki kez (sabah-akşam) uygulanan dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonunun intraoküler basıncı düşürücü etkisini, birlikte tedavinin uygun bulunduğu glokomlu ya da oküler hipertansiyonlu hastalarda tek başlarına ya da eş zamanlı uygulanan %0,5 timolol ve %2,0 dorzolamid ile karşılaştırmak amacıyla 15 aya kadar süren çalışmalar yürütülmüştür. Burada hem tedavi edilmemiş, hem de timolol monoterapisi ile tam olarak kontrol altına alınamamış hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Hastaların büyük bir kısmı çalışmaya katılmadan önce topikal beta-blokör monoterapisi ile tedavi edilmişlerdir. Günde iki kez uygulanan dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonunun intraoküler basıncı düşürücü etkisi, günde üç kez uygulanan %2'lik dorzolamid ya da günde iki kez uygulanan %0,5'lik timolol monoterapileriyle elde edilen etkilerden daha fazla bulunmuştur. Günde iki kez verilen DUOSOPT'un intraoküler basıncı düşürücü etkisi, günde iki kez uygulanan dorzolamid ve günde iki kez uygulanan timololün eş zamanlı tedavisiyle görülen etkiye eşdeğerdir. Günde iki kez uygulanan dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonunun intraoküler basıncı gün boyunca düşürücü etkisi gösterilmiş ve bu etki uzun süreli uygulama boyunca devam etmiştir.

Bir gözünde veya her iki gözünde intraoküler basıncı >22 mmHg'ye yükselmiş 261 hastada yapılan aktif tedavi kontrollü, paralel, çift-kör bir çalışmada, dorzolamid hidroklorür ve

timolol maleat kombinasyonunun IOB düşürücü etkisi koruyucu içeren formülasyon ile eşdeğerdir. Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonunun güvenlik profili koruyucu içeren formülasyon ile benzerdir.

Pediyatrik kullanım

%2'lik dorzolamid hidroklorür oftalmik solüsyonunun 6 yaş altı çocuklardaki güvenliliği 3 aylık kontrollü bir çalışma ile yürütülmüştür. Bu çalışmada, dorzolamid veya timolol ile monoterapide intraoküler basıncı yeterince kontrol edilemeyen 6 yaş altı ve ≥ 2 yaşlarında 30 hasta dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonunu açık etiketli fazda almıştır. Bu hastalarda etkinlik incelenmemiştir. Bu küçük hasta grubunda; günde 2 defa uygulanan dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat kombinasyonu genellikle iyi tolere edilmiş, 19 hasta tedavi sürecini tamamlamış ve 11 hasta operasyon, ilaç tedavisinin değişmesi veya başka nedenlerden dolayı tedaviye devam edememiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Dorzolamid hidroklorür

Emilim:

Oral karbonik anhidraz inhibitörlerinin tersine, dorzolamid hidroklorürün topikal yoldan uygulanması, ilacın etkilerini son derece düşük dozlarda doğrudan göz içinde göstermesine ve dolayısıyla sistemik maruz kalmanın daha az olmasına olanak tanımaktadır. Klinik çalışmalarda, bu durum, oral karbonik anhidraz inhibitörlerine özgü elektrolit değişiklikleri veya asit-baz bozuklukları olmaksızın intraoküler basınçta bir azalmaya yol açmıştır.

Dağılım:

Topikal olarak uygulandığında, dorzolamid sistemik dolaşıma ulaşmaktadır. Topikal uygulamanın ardından sistemik karbonik anhidraz (KA) inhibisyonu potansiyelini belirlemek amacıyla, eritrosit ve plazmadaki ilaç ve metabolit konsantrasyonları ve eritrositlerdeki karbonik anhidraz inhibisyonu ölçülmüştür. Dorzolamid kronik doz uygulaması sırasında KA-II'ye selektif bağlanmanın bir sonucu olarak eritrositlerde birikirken, plazmada son derece düşük serbest ilaç konsantrasyonları sağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Ana ilaç tek bir N-desetil metaboliti oluşturmaktadır; bu, KA-II'yi ana ilaçtan daha az etkili olarak inhibe etmekle birlikte, daha az aktif olan izoenzimi (KA-D de inhibe etmektedir. Metabolit de eritrositlerde birikmekte ve temel olarak KA-I'e bağlanmaktadır. Dorzolamidin plazma proteinlerine bağlanması orta düzeydedir (yaklaşık %33).

Eliminasyon:

Dorzolamid başlıca idrar yoluyla değişmeden atılır; metaboliti de idrar yoluyla atılır. Doz uygulaması bittikten sonra, dorzolamid eritrositlerden doğrusal olmayan şekilde temizlenir ve bu da başlangıçta ilaç konsantrasyonunda hızlı bir düşüşe yol açar, bunu yaklaşık 4 aylık bir yarılanma ömrü ile daha yavaş bir eliminasyon fazı izler.

Dorzolamid uzun süreli topikal oküler uygulamadan sonraki maksimum sistemik maruz kalımı yansıtan şekilde oral yolla uygulandığında kararlı duruma 13 haftada ulaşılmıştır. Kararlı durumda plazmada neredeyse hiç serbest etkin madde veya metabolit bulunmamıştır; eritrositlerde (alyuvar) KA (karbonik anhidraz) inhibisyonu böbrek fonksiyonu veya solunum üzerinde farmakolojik etki oluşturmak için yeterli olduğu düşünülen daha azdır. Benzer farmakokinetik sonuçlar dorzolamid hidroklorürün kronik, topikal uygulanmasından sonra da gözlenmiştir. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olan (hesaplanan kreatin klerensi 30-60 ml/dak) bazı yaşlı hastaların eritrositlerinde metabolit konsantrasyonları daha yüksektir fakat karbonik anhidraz inhibisyonunda anlamlı farkların hiçbiri ve klinik yönden anlamlı sistemik yan etkilerin hiçbiri bu bulguyla doğrudan ilişkili değildir.

Timolol maleat

Emilim:

Plazma ilaç konsantrasyonu çalışmalarında, %0,5'lik timolol maleat oftalmik solüsyonunun günde iki kez uygulanması sonrasında timolole sistemik olarak maruz kalma oranları belirlenmiştir. Sabah dozunun izleyen ortalama doruk plazma konsantrasyonu 0,46 ng/ml ve öğleden sonraki dozu izleyen ortalama doruk plazma konsantrasyonu da 0,35 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Dağılım:

Timolol plazma proteinlerine çok az oranda bağlanmakta olup, plasenta ve süte geçer. Plazma yarı ömrü 4 saat olarak bildirilmiştir. Sistemik dolaşıma karışan miktarları ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Timolol büyük oranda karaciğerde metabolize edilir.

Eliminasyon:

Metabolitleri bazı değişmemiş timolol ile birlikte idrarla atılır. Timolol hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Her bileşenin oküler ve sistemik emniyet profilleri tamamıyla ortaya konmuştur

Dorzolamid

Tavşanlarda dorzolamid anneye toksik dozda verildiğinde metabolik asidozun eşlik ettiği, vertebral bölümde malformasyonlar görülmüştür.

Timolol

Hayvan çalışmalarında teratojenik etki göstermemiştir.

Ayrıca dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat oftalmik çözeltisiyle topikal olarak tedavi edilen ya da dorzolamid hidroklorür ve timolol maleatın eş zamanlı uygulandığı hayvanlarda göze ait hiç bir istenmeyen yan etki görülmemiştir. Her bir bileşenle yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar mutajenik potansiyeli göstermemiştir. Bu nedenle, DUOSOFT'un terapötik dozlarıyla, insan güvenliği açısından anlamlı risk beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Hidroksietil selüloz

Sodyum sitrat dihidrat

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Flakonları koruyucu folyosunda saklayınız. Bu flakonlar folyo açıldıktan sonra 15 gün içerisinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan koruyunuz.

Çözeltinin kirlenmesini önlemek için, flakon ucunu hiçbir yüzeye değdirmeyiniz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

12 adet koruyucu folyo içinde 5'er adet 0,2 ml çözelti içeren 0,4 mL'lik flakon/kutu.

Her kutuda 60 adet flakon bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2019/580

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.11.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ