

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DORZOTİM Göz Damlası

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her ml'si, 20 mg dorzolamide eşdeğer 22.26 mg dorzolamid hidroklorür, 5 mg timolola eşdeğer 6.83 mg timolol maleat içerir.

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür	0.075 mg/ml
Mannitol	16.000 mg/ml
Sodyum Hidroksit Çözeltisi	y.m. (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası.

Berrak, renksiz, hafif viskoz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DORZOTİM, 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.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

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

Uygulama şekli:

Hastalar uygulamadan önce ellerini yıkamaları ve damlalığın ucunu göz veya göz çevresine değdirmemeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

1. Kutuyu açınız.
2. Önce ellerinizi yıkayınız sonra plastik şişenin kapağını çevirerek açınız.
3. Başınızı geriye doğru atın, alt göz kapağınızı yavaşça aşağı doğru çekin ve gözünüz ile göz kapağınız arasında bir cep oluşturunuz.

DAMLALIĞIN UCUNU GÖZ VEYA GÖZ KAPAĞINIZA TEMAS ETTİRMEYİNİZ.

4. Doktorunuzun anlattığı şekilde, hasta gözünüze ilaçtan bir damla damlatınız.
5. Çözeltiyi her iki gözde de kullanınız.
6. İlacı güvenli bir yerde saklayınız. 28 gün içinde kullanınız.

Hastalara ilacı kullanmadan önce ellerini yıkamaları ve damlalığın ucunun göz veya gözün etrafına temas etmesinden kaçınmaları gerektiği hakkında bilgi verilmelidir.

Hastalara aynı zamanda göze uygulanan çözeltiler dikkatli uygulanmadığı takdirde oküler enfeksiyonlara sebep olan sıradan bakterilerle kontamine olabileceği ve sonuçta gözlerde ciddi hasar ve buna bağlı olarak görme kaybı yaşanabileceği hakkında bilgi verilmelidir.

Kontakt Lens Kullananlarda;

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler ile ileri derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Dorzolamid esas olarak böbrekler yoluyla atıldığından, DORZOTİM bu hastalar için önerilmemektedir

Karaciğer yetmezliği :

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler 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 güvenlilik incelenmemiştir (≥2 ile < 6 yaş arası pediyatrik hastaların güvenliliği ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 5.1.)

Geriyatrik popülasyon:

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler ile geriyatrik hastalarda yapılmış çalışma yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

DORZOTİM,

- Bronşiyal astımı veya bronşiyal astım öyküsü olan ya da şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda,
- Sinüs bradikardisi, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler bloğu, belirgin kalp yetmezliği, kardiyojenik şoku olan hastalarda,
- Ciddi renal yetmezlik (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) 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

Kardiyo-respiratuvar reaksiyonlar

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 ortaya çıkabilir.

Timolol maleat bileşeni nedeniyle, DORZOTİM ile tedaviye başlamadan önce kalp yetmezliği uygun bir şekilde kontrol altına alınmış olmalıdır. Şiddetli kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda, kalp yetmezliği bulguları açısından dikkatli olunmalı ve nabız kontrol edilmelidir.

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

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 görülen istenmeyen etkiler (Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi) topikal uygulanma ile ortaya çıkabilir. Ciddi reaksiyonlar ya da aşırı duyarlılık bulguları ortaya çıkarsa, bu preparatın kullanılmasına son verilmelidir.

Dorzolamid hidroklorür göz damlası ile benzer lokal oküler istenmeyen etkiler Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler ile de gözlemlenmiştir. Bu tür reaksiyonlar meydana gelirse DORZOTİM uygulamasının sonlandırılması düşünülebilir.

Atopi öyküsü olan ya da çeşitli alerjenlere karşı ileri derecede anafilaktik reaksiyon öyküsü olan hastalar beta-blokör alırlarken, bu alerjenlerle gerek raslantı 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

Aşağıda belirtilen eşzamanlı 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 diğer etkileri

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

Beta-blokörler ile tedavi,hipertiroidizmin başlıca belirtilerini maskeleyebilir.Beta-blokör tedavisinin birdenbire 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 höbrek taşları gelişme eğilimi olan hastalarda asit-baz bozukluklarına bağlı olarak ürolitiazis ile ilişkili bulunmuştur.

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler ile hiç asit-baz bozukluğu gözlenmemiş olmasına karşın, ürolitiazis nadiren bildirilmiştir. DORZOTİM sistemik olarak emilen topikal bir karbonik anhidraz inhibitörü içerdiğinden, daha önce böbrek taşı öyküsü olan hastalar DORZOTİM kullanırken ürolitiazis geçirme riskinde artış yaşanabilir.

Diğer

Akut açı kapanması glokomu olan hastaların tedavisi, oküler hipotansif ajanlara ek olarak başka terapötik girişimler de gerektirir. Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler 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.

Aküz supresan tedavi uygulamasıyla birlikte filtrasyon prosedürü sonrasında oküler hipotoni ile birlikte koroid ayrılması bildirilmiştir.

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

Biyolojik test ile etkileşimler

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler, 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

Benzalkonyum klorür : Gözde irritasyona sebebiyet verebilir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınınız. Uygulamadan önce kontakt lensi çıkartınız ve lensi takmak için en azından 15 dakika bekleyiniz . Yumuşak kontakt lenslerin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler ile spesifik ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

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

Bununla birlikte, timolol maleat göz damlasının oral kalsiyum kanal blokörleri, katekolamin depolarını boşaltan 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 (ör: kinidin, SSRI) ve timolol ile kombine tedavi sırasında, sistemik beta-blokör etkide artış (örn., kalp hızında yavaşlama, depresyon) bildirilmiştir.

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler tek başına pupilla büyüklüğüne çok az etki eder ya da hiç etmez. Bazen timolol maleat göz damlası ve epinefrin (adrenalin) birlikte kullanımında midriyazis rapor edilmiştir.

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)

Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

DORZOTİM 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. DORZOTİM doğuma kadar uygulanırsa, yenidoğan yaşamının ilk birkaç gününde dikkatle takip edilmelidir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme Yeteneđi/Fertilite

Hem timolol maleat hem de dorzolamid hidroklorür ile sıçanlarda 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 kullanım 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 içeren kombine ürünler spesifik hiçbir istenmeyen olay gözlenmemiştir; istenmeyen

olaylar daha önce, dorzolamid hidroklorür ve/veya timolol ile bildirilenlerle sınırlı olmuştur.

Klinik çalışmalarda 1035 hasta Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler DORZOTİM 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.

Aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde DORZOTİM veya bileşenlerinden biriyle 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 $< 1/1,000$)]

Sinir sistemi bozuklukları:

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti:

Yaygın: Başağrısı *

Seyrek: Baş dönmesi *, parestezi *

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Yaygın: Başağrısı *

Yaygın olmayan: Baş dönmesi *, depresyon *

Seyrek: Uykusuzluk*, kabus görme", hafıza kaybı, parestezi*, miyastenia gravis belirtilerinde artış, libidoda düşüş*, serebovasküler hastalık*

Göz bozuklukları :

DORZOTİM:

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 iltahaplanmanın belirtileri * , keratit* , kornea duyarlılığında azalma ve göz kuruluğu*

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

Seyrek: Pitozis, diplopi, koroidal ayrılma (filtrasyon cerrahisinin ardından)*

Kulak ve iç kulak bozuklukları :

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Seyrek: Kulak çınlaması *

Kardiyak bozukluklar:

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Yaygın olmayan : Bradikardi*,senkop*

Seyrek: Hipotansiyon*, göğüs ağrısı*, çarpıntı* , ödem* , aritmi* , konjestif kalp yetmezliği* , kalp bloğu* , kalp krizi* , serebral iskemi, topallama, Raynaud fenomeni* , ayak ve ellerin soğuması*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar:

DORZOTİM:

Yaygın: Sinüzit

Seyrek: Nefes darlığı, solunum yetersizliği, rinit

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti:

Seyrek: Burun kanaması *

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Yaygın olmayan: Dispne*

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

Gastrointestinal bozukluklar:

DORZOTİM:

Çok yaygın: Tat almada bozukluk

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*

Deri ve deri altı doku bozuklukları :

DORZOTİM:

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

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti:

Seyrek: Kızarıklık*

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Seyrek: Alopesi* , psoriyaziform kızarıklık veya psoriyazisin şiddetlenmesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları:

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Seyrek: Sistemik lupus eritematozus

Böbrek ve idrar bozuklukları:

DORZOTİM

Yaygın olmayan: Ürolitiaz

Üreme sistemi ve meme bozuklukları :

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Seyrek: Peyronie hastalığı *

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

DORZOTİM

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 içeren kombine ürünler pazarlama sonrası deneyimlerinde de görülmüştür.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda Dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat içeren kombine ürünler yanlışlıkla ya da bilerek aşırı dozda ağızdan alındığı durumlara ait veriler mevcut değildir.

Semptomlar:

Timolol maleat göz damlasının dikkatsizlik sonucunda aşırı dozda kullanılmasının, baş dönmesi, başağrısı, 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, başağrısı, yorgunluk, anormal rüyalar ve disfaji.

Tedavi:

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmik karbonik anhidrazı inhibe eden bir ilaç ile oftalmik beta- blokör bir ilacın kombinasyonudur.

ATC kodu : S01ED51

Etki mekanizması:

DORZOTİM iki bileşenden oluşmaktadır: dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat. Her iki bileşen de aköz hümmör 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 hümmör salgılanmasını azaltır.

Timolol maleat nonselektif bir beta-adrenerjik reseptör bloke edici ajandır. Timolol maleatın intraoküler basıncı düşüren kesin etki mekanizması şu anda tam olarak aydınlatılmamıştır 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, DORZOTİM, glokomla ilişkili olsun ya da olmasın, yükselmiş intraoküler basıncı düşürür. Yükselmiş intraoküler basınç, optik sinir hasarı ve glokoma bağlı görme alanı kaybının patogeneğinde major bir risk faktörüdür. DORZOTİM, 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 DORZOTİM'in 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 DORZOTİM'in (koruyucu içeren formülasyon) 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 DORZOTİM'in (koruyucu içeren formülasyon) 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 DORZOTİM'in (koruyucu içeren formülasyon) intraoküler basıncı gün boyunca düşürücü etkisi gösterilmiş ve bu etki uzun süreli uygulama boyunca devam etmiştir.

Pediyatrik kullanım:

%2'lik Dorzolamid hidroklorür göz damlasının 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 DORZOTİM'i açık etiketli fazda almıştır. Bu hastalarda etkinlik incelenmemiştir. Bu küçük hasta grubunda; günde 2 defa uygulanan DORZOTİM 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

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 metabolik 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 metabolite oluşturmaktadır; bu, KA II' yi ana ilaçtan daha az etkili olarak inhibe etmekle birlikte, daha az aktif olan izoenzimi (KA-I) 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. Bu amaçla

plazma ve alyuvarlardaki (RBC) etkin madde ve metabolit konsantrasyonu ile RBC' deki karbonik anhidraz düzeyleri ölçülmüştür. Kararlı durumda plazmada neredeyse hiç serbest etkin madde veya metabolit bulunmamıştır. RBC 'lerde KA (karbonik anhidraz) inhibisyonu, böbrek fonksiyonu veya solunum üzerinde farmakolojik etki oluşturmak için yeterli olduğu düşünülenden daha azdır. Benzer farmakokinetik sonuçlar dorzolamid hidroklorürün kronik, topikal uygulamasından sonra da gözlenmiştir. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olan (hesaplanan kreatin klerensi 30-60ml/dak) bazı yaşlı hastaların, RBC'lerinde metabolit konsantrasyonları daha yüksektir, fakat karbonik anhidraz inhibisyonunda anlamlı farklılık olmadığı gibi klinik yönden anlamlı sistemik yan etkilerin hiçbiri bu bulguyla doğrudan ilişkili değildir.

Timolol maleat:

Emilim:

Plazma ilaç konsantrasyonu çalışmalarında, % 0.5'lik timolol maleat göz damlasının 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 göz damlasıyla 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, DORZOTİM'in terapötik dozlarıyla, insan güvenliği açısından anlamlı risk beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Sodyum sitrat dihidrat

Hidroksietil selüloz

Benzalkonyum klorür

Sodyum hidroksit çözeltisi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay .

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak ve ambalajında saklayınız.

DORZOTİM ambalajı açıldıktan sonra dört hafta içinde kullanılmalıdır .

6.5. Ambalaj niteliđi ve içeriđi

DORZOTİM; karton bir kutu içinde kullanma talimatı ile birlikte 5 ml polietilen ŐiŐe içerisinde sunulmaktadır.

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

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller “ Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliđi” ve “ Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

TEKA TEKNİK CİHAZLAR

SAN. VE TİC. A.Ő.

Altan Erbulak Sok.No.:3 Kat:3

34000 Mecidiyeköy / İstanbul

Tel: 0212 – 274 51 24

Fax : 0212 – 272 15 68

8. RUHSAT NUMARASI : 251/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 13.06.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ