

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Glaumax 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 20 mg dorzolamida u obliku dorzolidklorida i 5 mg timolola u obliku timololmaleata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: benzalkonijev klorid 0,075 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, bezbojna ili gotovo bezbojna otopina (pH=5.3 – 5.8, osmolalanost=260 – 323 mosmol/kg)

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Glaumax, kapi za oko namijenjene su za liječenje povišenog očnog tlaka u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili pseudoeksfolijativnim glaukomom, kada lokalna monoterapija beta-blokatorom nije dovoljna.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doza je jedna kap Glaumaxa u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenog oka (očiju) dva puta dnevno.

Ako se primjenjuje drugi oftalmološki lijek, između primjene Glaumaxa i tog drugog lijeka treba proći najmanje 10 minuta.

Bolesnike treba upozoriti da operu ruke prije primjene i da paze kako vrh kapaljke ne bi došao u dodir s okom ili okolnim tkivom.

Također, bolesnike treba uputiti da se otopine za oči mogu kontaminirati bakterijama koje uzrokuju infekcije očiju, ukoliko se njima ne rukuje ispravno.

Kod primjene kontaminirane otopine, može doći do teških oštećenja s posljedičnim gubitkom vida.

##### Način primjene

##### Uporaba kontaktnih leća:

Potrebno je ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća (vidjeti dio 4.4.).

##### Upute za primjenu:

- Oprati ruke.
- Skinuti čep s bočice.

- Glavu zabaciti prema natrag i donji kapak lagano povući da nastane džep između donjeg kapka i oka te ukapati jednu kap u oko. Pritisnite prstom u kut oka uz nos ili zatvorite kapke na 2 minute.
- Pri korištenju nazolakrimalne okluzije ili pri zatvaranju kapaka na 2 minute smanjuje se sistemska apsorpcija. To može dovesti do smanjenja sistemskih nuspojava i povećanja lokalne aktivnosti.

VRH KAPALJKE NE SMIJE DOTAKNUTI OKO ILI KAPAK.

- Ako je potrebno ponoviti postupak s drugim okom.
- Bočicu zatvoriti čepom odmah nakon primjene.

#### *Stariji bolesnici*

Učinci Glaumax kapi za oko slični su u starijih i u mlađih osoba.

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost u pedijatrijske populacije nije utvrđena.

Sigurnost primjene u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nije utvrđena. (Za informacije o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika  $\geq 2$  i  $< 6$  godina starosti, vidjeti dio 5.1.).

### **4.3. Kontraindikacije**

Glaumax je kontraindiciran u bolesnika sa:

- reaktivnom bolešću dišnih putova, uključujući bronhalnu astmu ili bronhalnu astmu u anamnezi ili tešku kroničnu opstruktivnu bolest pluća
- sinusnom bradikardijom, bolešću sinusnog čvora (sick sinus sindrom), sinus-atrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom drugog ili trećeg stupnja koji nije kontroliran elektrostimulatorom srca (*pace-maker*), očitim zatajenjem srca, kardiogenim šokom
- teškim oštećenjem bubrega ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) ili hiperkloremijskom acidozom
- preosjetljivošću na jednu ili obje djelatne tvari ili na neku od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindikacije vrijede za zasebne sastojke lijeka i ne moraju se odnositi samo na kombinaciju.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Kao i svi oftalmološki lijekovi koji se koriste lokalno i ovaj lijek može se sistemski apsorbirati. Timolol je beta-blokator. Stoga su pri lokalnoj primjeni moguće sve vrste kardiovaskularnih, pulmonarnih i ostalih nuspojava koje se susreću i pri sistemske uporabi beta-blokatora. Učestalost sistemskih nuspojava nakon lokalne primjene niža je u odnosu na sistemske primjene. Za smanjenje opsega sistemske apsorpcije vidjeti dio 4.2.

#### *Srčani poremećaji*

U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom potrebno je kritički procijeniti liječenje beta-blokatorima i razmotriti moguće liječenje drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima potrebno je nadzirati zbog znakova pogoršanja tih bolesti i nuspojava.

Zbog svog negativnog učinka na provodljivost, beta blokatori se u bolesnika sa srčanim blokom prvog stupnja smiju primjenjivati samo s oprezom.

#### *Krvožilni poremećaji*

Bolesnike s teškim smetnjama/poremećajima perifernog krvotoka (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) treba liječiti s oprezom.

#### *Respiratorni poremećaji*

Nakon primjene nekih oftalmoloških beta-blokatora zabilježene su respiratorne reakcije, uključujući smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom.

Glaumax treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) i to samo ako je moguća korist od liječenja veća od mogućeg rizika.

#### Oštećenje funkcije jetre

Glaumax nije istražen u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre te ga u takvih bolesnika treba primijeniti s oprezom.

#### Imunologija i preosjetljivost

Kao i svi oftalmološki lijekovi koji se koriste lokalno i ovaj lijek može se sistemski apsorbirati. Dorzolamid pripada skupini sulfonamida, stoga su pri lokalnoj primjeni moguće sve nuspojave koje se susreću i pri sistemskoj uporabi sulfonamida, uključujući teške reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako se pojave znaci teških reakcija ili preosjetljivosti, primjenu lijeka treba prekinuti.

Uočene su lokalne nuspojave na očima, slične onima koje se javljaju pri uporabi kapi dorzolamida. Ako se pojave takve reakcije, treba razmotriti prekid primjene ovog lijeka.

Bolesnici s poviješću atopije ili poviješću teške anafilaktičke reakcije na različite alergene mogu za vrijeme uzimanja beta-blokatora jače reagirati na ponovljenu izloženost takvim alergenima te mogu ne reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se daju pri anafilaktičnoj reakciji.

#### Istovremena terapija

Primjena timolola u bolesnika koji već uzimaju sistemski beta blokator može pojačati učinak na intraokularni tlak ili poznate učinke sistemske blokade beta-receptora. U ovih je bolesnika potrebno pažljivo nadzirati terapijski odgovor. Ne preporučuje se istovremena lokalna primjena dvaju blokatora beta adrenergičkih receptora (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primjena dorzolamida i oralnih inhibitora karboanhidraze.

#### Prekid liječenja

Kao i u slučaju sistemski primijenjenog beta-blokatora, ako je potrebno prekinuti lokalnu primjenu timolola u bolesnika s koronarnom bolesti srca to treba učiniti postupno.

#### Dodatni učinci beta-blokade

##### *Hipoglikemija/dijabetes*

Beta blokatore treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sklonih spontanoj hipoglikemiji ili u bolesnika s nestabilnim dijabetesom zbog toga što beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori mogu također prikriti znakove hipertireoze. Nagli prekid liječenja beta-blokatorom može uzrokovati pogoršanje simptoma.

##### *Bolesti rožnice*

Oftalmološki beta-blokatori mogu izazvati suhoću oka. Bolesnike s bolestima rožnice treba liječiti s oprezom.

##### *Anestezija pri kirurškim zahvatima*

Oftalmološki pripravci beta-blokatora mogu blokirati sistemske učinke beta-agonista, primjerice, adrenalina. Anestezijologa treba obavijestiti kada bolesnik prima timolol.

Liječenje beta-blokatorima može pogoršati simptome miastenije gravis.

#### Dodatni učinci inhibicije karboanhidraze

Peroralno uzimanje inhibitora karboanhidraze povezano je s urolitijazom zbog poremećaja acido-bazne ravnoteže, osobito u bolesnika s bubrežnim kamencima u anamnezi. Premda, s ovim lijekom, nisu uočeni poremećaji acido-bazne ravnoteže, urolitijaza je zabilježena s manjom učestalošću.

Budući da Glaumax sadrži inhibitor karboanhidraze za lokalnu primjenu, koji se apsorbira sistemski, u bolesnika s bubrežnim kamencima u anamnezi može postojati veći rizik pojave urolitijaze za vrijeme primjene ovog lijeka.

#### Ostalo

U bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta nužna je primjena i drugih lijekova, uz one za snižavanje očnog tlaka. Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta.

Ima slučajeva pojave edema rožnice i ireverzibilne dekompenzacije rožnice u bolesnika s kroničnom bolesti rožnice i/ili poviješću kirurških zahvata u oku, a koristili su dorzolamid. Veća je mogućnost pojave edema rožnice u bolesnika s malim brojem endotelnih stanica. Potrebno je poduzeti mjere opreza kada se Glaumax propisuje ovim skupinama bolesnika.

U bolesnika koji su koristili lijekove za sprječavanje stvaranja očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) zapaženo je odvajanje žilnice nakon filtracijske operacije.

Kao i za ostale lijekove protiv glaukoma, postoje slučajevi smanjenog odgovora na timolol pri njegovoj dugotrajnoj oftalmološkoj uporabi. U kliničkim ispitivanjima, tijekom kojih su 164 bolesnika praćena najmanje 3 godine, nije uočena statistički značajna razlika u vrijednosti srednjeg očnog tlaka nakon njegove početne stabilizacije.

#### *Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Ovaj lijek sadrži 0,075 mg benzalkonijevog klorida u jednom mililitru otopine, što odgovara 0,375 mg benzalkonijevog klorida u 5 ml.

Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Potrebno je ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća.

Na temelju dostupnih, ograničenih podataka, nema razlike u profilu štetnih događaja u djece u usporedbi s odraslima.

Općenito, oči u djece ipak pokazuju jaču reakciju na dani podražaj nego oči odraslih osoba. Iritacija može imati utjecaj na adherenciju djece u liječenju.

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

#### Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio 5.1.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija lijekova s Glaumaxom.

U kliničkim ispitivanjima, primjenjivao se istodobno s sljedećim, sistemski primijenjenim lijekovima, ali bez dokaza o neželjenim interakcijama: ACE inhibitorima, blokatorima kalcijevih kanala, diureticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima uključujući acetilsalicilnu kiselinu i hormonima (npr. s estrogenom, inzulinom i tiroksinom).

Međutim, postoji mogućnost dodatnih učinaka i pojave hipotenzije i/ili izrazite bradikardije kada se kapi za oči s beta-blokatorima primjenjuju s peroralno uzetim blokatorima kalcijevih kanala, lijekovima koji smanjuju sadržaj katekolamina ili beta-adrenergičnim blokatorima, antiaritmicima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimetcima, gvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoaminooksidaze (MAO).

Prijavljeni su slučajevi sistemske beta-blokade (npr. usporenje pulsa, depresija) pri istodobnoj primjeni inhibitora CYP2D6 (kao kinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolola.

Premda Glaumax slabo djeluje ili uopće ne djeluje na veličinu zjenice, ima povremenih izvješća o pojavi midrijaze pri istodobnoj primjeni adrenalina i oftalmoloških beta blokatora.

Beta blokatori mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika.

Peroralni beta-adrenergički lijekovi mogu pogoršati povratnu ("rebound") hipertenziju, koja može uslijediti nakon prestanka primjene klonidina.

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

##### Trudnoća

Glaumax se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

##### *Dorzolamid*

Odgovarajući klinički podaci o primjeni u trudnoći nisu dostupni.

U kunića, dorzolamid je izazvao teratogene učinke u dozama toksičnim za majku. (vidjeti dio 5.3).

##### *Timolol*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako nije uistinu neophodno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila malformacijske učinke, ali pokazuju da postoji rizik od intrauterinog zastoja rasta pri oralnoj primjeni beta-blokatora. Osim toga, u novorođenčadi su opaženi znakovi i simptomi blokade beta receptora (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) kad su se beta-blokatori primjenjivali prije porođaja.

Ako se lijek primjenjuje prije poroda, treba pažljivo pratiti novorođenčad tijekom prvih dana života.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dorzolamid u majčino mlijeko. Uočeno je da potomstvo štakorica koje su primale dorzolamid u vrijeme dojenja sporije dobiva tjelesnu težinu. Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko, u majčinom mlijeku najvjerojatnije neće biti prisutna dovoljna količina lijeka da bi izazvao kliničke simptome beta blokade u dojenčeta. Za smanjene sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Ukoliko je potrebno liječenje Glaumaxom, dojenje se ne preporučuje.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika moguće su nuspojave, poput zamagljenog vida, koje mogu utjecati na njihovu sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

U kliničkim ispitivanjima uočene nuspojave bile su ograničene na one koje su već prije zamijećene pri uzimanju dorzolamidklorida i/ili timololmaleata.

Tijekom kliničkih ispitivanja liječeno je 1035 bolesnika. Oko 2,4% bolesnika prekinulo je liječenje radi lokalnih nuspojava na očima, a oko 1,2% bolesnika radi lokalnih reakcija koje su upućivale na alergiju ili preosjetljivost (npr. upala očnih kapaka i konjunktivitis).

Kao i drugi oftalmološki lijekovi za lokalnu primjenu, timolol se apsorbira u sistemski krvotok. To može prouzročiti nuspojave slične onima koje se javljaju pri sistemskom liječenju beta-blokatorima. Učestalost sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene niža je nego nakon sistemske primjene.

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, uočene su sljedeće nuspojave koje se pripisuju kombinaciji lijeka ili nekom od njegovih sastojaka, s učestalošću: vrlo često:  $\geq 1/10$ ; često:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; manje često:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ , rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ , vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| MedDRA klasifikacija organskih sustava   | Formulacija                                  | Vrlo Često          | Često                                                                             | Manje često         | Rijetko                                                                                                                                 | Nepoznato                                |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>    | <u>kombinacija timolola s dorzolamidom</u>   |                     |                                                                                   |                     | znakovi i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, svrbež, osip, anafilaksiju                       |                                          |
|                                          | <u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>    |                     |                                                                                   |                     | znakovi i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, anafilaksiju | svrbež**                                 |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> | <u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>    |                     |                                                                                   |                     |                                                                                                                                         | hipoglikemija**                          |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>         | <u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>    |                     |                                                                                   | depresija*          | nesanica*, noćne more*, gubitak pamćenja                                                                                                | halucinacije**                           |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>       | <u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u> |                     | glavobolja*                                                                       |                     | omaglica*, parestezija*                                                                                                                 |                                          |
|                                          | <u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>    |                     | glavobolja*                                                                       | omaglica*, sinkopa* | parestezija*, učestaliji znaci i simptomi mijastenije gravis, smanjen libido*, cerebrovaskularni događaji*, cerebralna ishemija         |                                          |
| <b>Poremećaji oka</b>                    | <u>kombinacija timolola s dorzolamidom</u>   | peckanje i bockanje | konjunktivalna injekcija, zamagljen vid, erozija rožnice, svrbež oka, suženje oka |                     |                                                                                                                                         |                                          |
|                                          | <u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u> |                     | upala kapka*, iritacija kapka*                                                    | iritociklitis*      | iritacija uključujući crvenilo*, bol*, kruste na                                                                                        | osjećaj stranog tijela u oku, fotofobija |

|                                                                        |                                                                |  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                             |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        |                                                                |  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                            | kapcima*,<br>prolazna<br>kratkovidnost<br>(koja nestaje<br>nakon prekida<br>liječenja), edem<br>rožnice*,<br>hipotonija oka*,<br>odvajanje žilnice<br>(nakon<br>filtracijske<br>operacije)* |                                                                                       |
|                                                                        | <u>timololmaleat</u><br>kapi za oko,<br><u>otopina</u>         |  | znaci i simptomi<br>nadražnosti<br>oka uključujući<br>blefaritis*,<br>keratitis*,<br>smanjena<br>osjetljivost<br>rožnice, suhoća<br>očiju* | poremećaji<br>vida<br>uključujući<br>promjene<br>loma svjetlosti<br>(zbog<br>obustave<br>liječenja<br>miotcima u<br>nekim<br>slučajevima)* | ptoza, dvostruki<br>vid, odvajanje<br>žilnice (nakon<br>filtracijske<br>operacije)*<br>(vidjeti dio 4.4.)                                                                                   | svrbež**,<br>suzenje**,<br>crvenilo**,<br>zamagljen<br>vid**,<br>erozija<br>rožnice** |
| <b>Poremećaji<br/>uha i labirinta</b>                                  | <u>timololmaleat</u><br>kapi za oko,<br><u>otopina</u>         |  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                            | tinitus*                                                                                                                                                                                    |                                                                                       |
| <b>Srčani<br/>poremećaji</b>                                           | <u>timololmaleat</u><br>kapi za oko,<br><u>otopina</u>         |  |                                                                                                                                            | bradikardija*                                                                                                                              | bol u prsištu*,<br>palpitacije*,<br>edem*, aritmija*,<br>kongestivno<br>zatajenje srca*,<br>zastoj srca*,<br>srčani blok                                                                    | atrioventri-<br>kularni<br>blok**,<br>zatajenje<br>srca**                             |
|                                                                        | <u>dorzolamidklorid</u><br>kapi za oko,<br><u>otopina</u>      |  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                             | Palpitacije,<br>tahikardija                                                           |
| <b>Krvožilni<br/>poremećaji</b>                                        | <u>timololmaleat</u><br>kapi za oko,<br><u>otopina</u>         |  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                            | hipotenzija*,<br>klauzifikacija,<br>Raynaudov<br>fenomen*, hladne<br>ruke i stopala*                                                                                                        |                                                                                       |
|                                                                        | <u>dorzolamidklorid</u><br>kapi za oko,<br><u>otopina</u>      |  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                             | hipertenzija                                                                          |
| <b>Poremećaji<br/>dišnog<br/>sustava,<br/>prsišta i<br/>sredoprsja</b> | <u>kombinacija</u><br><u>timolola s</u><br><u>dorzolamidom</u> |  | sinusitis                                                                                                                                  |                                                                                                                                            | nedostatak zraka,<br>respiratorno<br>zatajenje, rinitis,<br>rijetko<br>bronhospazam                                                                                                         |                                                                                       |
|                                                                        | <u>dorzolamidklorid</u><br>kapi za oko,<br><u>otopina</u>      |  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                            | epistaksa*                                                                                                                                                                                  | dispneja                                                                              |
|                                                                        | timololmaleat<br>kapi za oko,<br>otopina                       |  |                                                                                                                                            | dispneja*                                                                                                                                  | bronhospazam<br>(pretežno u<br>bolesnika s već<br>postojećom<br>bronhospastično<br>m bolesti)*,<br>respiratorno<br>zatajenje, kašalj*                                                       |                                                                                       |

|                                                             |                                              |            |                |                       |                                                                               |                                              |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                         | <u>kombinacija timolola s dorzolamidom</u>   | disgeuzija |                |                       |                                                                               |                                              |
|                                                             | <u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u> |            | mučnina*       |                       | nadražaj grla, suhoća usta*                                                   |                                              |
|                                                             | <u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>    |            |                | mučnina*, dispepsija* | proljev, suhoća usta*                                                         | disgeuzija**, bol u abdomenu**, povraćanje** |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                    | <u>kombinacija timolola s dorzolamidom</u>   |            |                |                       | kontaktni dermatitis, Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza |                                              |
|                                                             | <u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u> |            |                |                       | osip*                                                                         |                                              |
|                                                             | <u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>    |            |                |                       | alopecija*, psorijaziformni osip ili pogoršanje psorijaze*                    | kožni osip**                                 |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> | <u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>    |            |                |                       | sistemske lupus eritematozus                                                  | mialgija**                                   |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>               | <u>kombinacija timolola s dorzolamidom</u>   |            |                | urolitijaza           |                                                                               |                                              |
| <b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>            | <u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>    |            |                |                       | Peyronieova bolest*, smanjen libido                                           | poremećaj seksualne funkcije**               |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>        | <u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u> |            | astenija/umor* |                       |                                                                               |                                              |
|                                                             | <u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>    |            |                | astenija/umor*        |                                                                               |                                              |

\* Nuspojave uočene pri primjeni kombinacija timolola s dorzolamidom nakon stavljanja lijeka u promet.

\*\*Dodatne nuspojave primijećene pri uporabi oftalmoloških beta-blokatora koje se mogu pojaviti i kod primjene Glaumaxa.

\*\*\*Nuspojave zabilježene uz primjenu timolola.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da



prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

#### 4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o slučajnom ili namjernom predoziranju peroralno uzetom kombinacijom timolola s dorzolamidom u ljudi.

##### Simptomi

U izvješćima o nenamjernom predoziranju kapima za oči s timololom uočeni su sistemski učinci slični onima pri sistemskom uzimanju beta-blokatora, kao što su omaglica, glavobolja, kratak dah, bradikardija, bronhospazam i zastoj srca. Najčešći znakovi i simptomi koji se mogu očekivati pri predoziranju dorzolamidom su neravnoteža elektrolita, acidoza i mogući učinci na središnji živčani sustav.

Postoje samo ograničeni podaci o nenamjernom i namjernom predoziranju peroralno uzetim dorzolamidom u ljudi. Pri peroralnom uzimanju uočena je somnolencija. Pri lokalnoj primjeni uočene su mučnina, omaglica, glavobolja, umor, nenormalni snovi i disfagija.

##### Liječenje

Liječenje pri predoziranju mora biti simptomatsko i suportivno. Potrebno je pratiti razinu elektrolita u serumu (osobito kalija) i pH krvi. Ispitivanja su pokazala da se timolol ne uklanja lako dijalizom.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje glaukoma, beta-blokatori; ATK oznaka: S01ED51.

##### Mehanizam djelovanja

Glaumax sadrži dvije komponente, dorzolamid i timolol. Obje komponente snižuju povišeni očni tlak tako što smanjuju lučenje očne vodice, ali to čine različitim mehanizmom djelovanja.

Dorzolamid je snažan inhibitor karboanhidraze II u čovjeka. Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim nastavcima smanjuje lučenje očne vodice, ponajprije usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona, uz posljedično smanjenje transporta natrija i tekućine.

Timolol je neselektivni blokator beta-adrenergičnih receptora. Točan mehanizam kojim timolol snižava očni tlak još nije posve jasan, premda istraživanja s pomoću fluorescina i tomografska istraživanja upućuju na pretpostavku da bi u prvom redu mogao djelovati na smanjenje stvaranja očne vodice. U nekim ispitivanjima, međutim, uočen je i blagi porast njezina istjecanja. Kombiniranim djelovanjem tih dvaju agenasa postiže se jače sniženje intraokularnog tlaka nego li svakim od njih odvojeno.

Lokalnom primjenom ovog lijeka, snižuje se povišeni očni tlak, bez obzira na to je li njegov porast povezan s glaukomom ili nije. Povišeni očni tlak glavni je čimbenik rizika u patogenezi oštećenja očnog živca i gubitku vidnog polja zbog glaukoma. Očni tlak snižuje se bez uobičajenih nuspojava miotika poput noćnog sljepila, akomodacijskog spazma i suženja zjenice.

##### Farmakodinamički učinci

###### *Klinički učinci*

Provedena su klinička ispitivanja u trajanju do 15 mjeseci, a provjeravalo se djelovanje kombinacije lijeka primijenjenog dva puta dnevno (ujutro i navečer) na snižavanje intraokularnog tlaka (IOT), prema pojedinačnom uzimanju timolola 0.5% i dorzolamida 2% u bolesnika s glaukomom ili povišenim očnim tlakom, u bolesnika kojih se istodobno uzimanje tih lijekova držalo primjerenim. Ispitivanja su obuhvatila i dotad ne liječene bolesnike, kao i one čija se bolest nije primjereno mogla nadzirati samo timololom. Većina bolesnika prije uključivanja u ispitivanje liječena je lokalnom primjenom beta-blokatora. Analiza rezultata kombiniranog liječenja pokazala je da se, primjenom dva puta dnevno, postiže veće sniženje IOT nego li samo dorzolamidom 2% (tri puta dnevno) ili

timololom 0.5% (dva puta dnevno). Učinak kombiniranog liječenja primijenjenog dva puta dnevno na sniženje IOT bio je jednak onome pri istodobnoj primjeni dorzolamida dva puta dnevno i timolola dva puta dnevno. Djelovanje kombiniranog liječenja na sniženje IOT dokazano je mjerenjem tlaka više puta tijekom dana i taj se učinak održao i pri dugotrajnoj primjeni.

#### *Pedijatrijska populacija*

Kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 3 mjeseca s primarnim ciljem praćenja sigurnosti primjene otopine dorzolamida 2% u djece u dobi od  $\geq 2$  do 6 godina provedeno je u 30-ero djece čiji IOT nije bio odgovarajuće kontroliran monoterapijom dorzolamidom ili timololom. Djelotvornost u tih bolesnika nije dokazana. U tako maloj skupini bolesnika, primjena kombiniranog liječenja dva puta dnevno uglavnom se dobro podnosila te je 19 bolesnika završilo liječenje, a 11 ih je prekinulo liječenje zbog kirurškog zahvata, promjene liječenja ili drugih razloga.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Dorzolamidklorid

Za razliku od inhibitora karboanhidraze koji se uzimaju peroralno, lokalna primjena dorzolamida omogućuje da djelatna tvar djeluje izravno na oko i u manjim dozama, čime se smanjuje i sistemska izloženost njegovu djelovanju. Klinička ispitivanja pokazala su da je na taj način moguće sniziti IOT i bez poremećaja acidobazne ravnoteže i promjena svojstava elektrolita koje prate peroralnu primjenu inhibitora karboanhidraze.

Dorzolamid ulazi u periferni krvotok i pri lokalnoj primjeni. Kako bi se procijenila veličina sistemske inhibicije karboanhidraze pri lokalnoj primjeni lijeka, mjerene su koncentracije djelatne tvari i metabolita u plazmi i eritrocitima te inhibicija aktivnosti karboanhidraze u eritrocitima. Dorzolamid se nakuplja u eritrocitima tijekom dugotrajne uporabe zbog selektivnog vezanja na CA-II, a u plazmi se u slobodnom obliku održava u krajnje niskim koncentracijama. Iz djelatne tvari nastaje jedan N-dezetilni metabolit koji slabije koči aktivnost CA-II od djelatne tvari, ali koči i aktivnost manje djelatnog izoenzima (CA-I). Metabolit se također nakuplja u eritrocitima gdje se veže ponajprije na CA-I. Dorzolamid se umjereno veže za proteine plazme (oko 33%). Izlučuje se ponajprije nepromijenjen u urinu. Metabolit se također izlučuje urinom. Nakon prestanka liječenja dorzolamid se ispere iz eritrocita na način koji nije linearan, zbog čega mu se koncentracija najprije naglo smanjuje, a potom slijedi razdoblje sporijeg uklanjanja, s vremenom poluživota od oko 4 mjeseca.

Davanje dorzolamida peroralno, radi stimulacije maksimalne sistemske izloženosti kakva postoji nakon njegove dugotrajne lokalne primjene u oko, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 13 tjedana. Pri stanju dinamičke ravnoteže u plazmi naoko nije bilo slobodne djelatne tvari ni njenih metabolita; stupanj inhibicije CA u eritrocitima bio je manji od onog koji se drži nužnim za postizanje farmakološkog djelovanja na funkcije bubrega i dišnog sustava. Slični farmakokinetički rezultati dobiveni su i pri dugotrajnoj lokalnoj primjeni dorzolamida. U starijih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (CrCl 30-60 ml/min) uočene su, međutim, više koncentracije metabolita u eritrocitima, ali nisu uočene značajne razlike u stupnju inhibicije karboanhidraze niti klinički značajne sistemske nuspojave koje bi se mogle pripisati tom nalazu.

### Timololmaleat

U istraživanju plazmatskih koncentracija djelatne tvari u 6 ispitanika određivala se sistemska izloženost timololu nakon lokalne primjene kapi za oko s timololom 0.5%, dva puta dnevno. Srednja vršna koncentracija u plazmi nakon jutarnje doze iznosila je 0.46 ng/ml, a nakon poslijepodnevne doze 0.35 ng/ml.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Profil oftalmološke i sistematske neškodljivosti pojedinih sastojaka dobro je ispitan.

#### **Dorzolamid**

Pri primjeni dorzolamida u dozama toksičnim za majku, u kunića uočene su anomalije kralježaka povezane s metaboličkom acidozom.

Timolol

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak.

Nadalje, nisu uočene nuspojave na očima u životinja liječenim lokalno primijenjenom otopinom za oko dorzolamidklorida i timololmaleata ili istodobnom primjenom dorzolamidklorida i timololmaleata. Istraživanja svake od komponenata *in vitro* i *in vivo* nisu uputila na mogućnost mutagenog djelovanja. Stoga se pri primjeni Glaumaxa u terapijskoj dozi u čovjeka ne očekuje nikakav znatniji rizik za njegovu sigurnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

- benzalkonijev klorid,
- manitol (E421),
- natrijev citrat (E331),
- natrijev hidroksid (E524),
- hidroksietilceluloza,
- voda, pročišćena.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnom pakiranju, zaštićeno od svjetlosti. Nakon prvog otvaranja bočice, rok valjanosti otopine je 28 dana.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

- 5 ml kapi za oko, otopine u plastičnoj bočici s uložnim nastavkom za kapanje i čepom, u kutiji.
- 3 plastične bočice po 5 ml kapi za oko, otopine, s uložnim nastavkom za kapanje i čepom u zajedničkoj kutiji.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-972095146

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 22.03.2011.  
Datum posljednje obnove: 30.04.2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

22. siječnja 2026.