

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dorzolamid Olikla 20 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje dorzolamidum 20 mg (jako dorzolamidi hydrochloridum).
Jedna kapka obsahuje dorzolamidum přibližně 0,686–0,838 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 0,075 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Izotonický, pufrovaný, mírně viskózní, čirý, bezbarvý vodný roztok.

pH: 5,0–6,0

Osmolalita: 290 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dorzolamid Olikla je indikován:

- jako adjuvantní terapie při léčbě betablokátory
- jako monoterapie u pacientů nereagujících na léčbu betablokátory nebo u nichž jsou betablokátory kontraindikovány;

při léčbě zvýšeného nitroočního tlaku při:

- oční hypertenzi,
- glaukomu s otevřeným úhlem,
- pseudoexfoliativním glaukomu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Používá-li se dorzolamid v monoterapii podává se v dávce jedna kapka třikrát denně do spojivkového vaku postiženého oka (očí).

Je-li dorzolamid používán jako adjuvantní terapie spolu s očním betablokátorem, podává se v dávce dvakrát denně jedna kapka do spojivkového vaku postiženého oka (očí).

Má-li dorzolamid nahradit jiný oční antiglaukomatikum, ukončete léčbu daným přípravkem a následující den začnete podávat dorzolamid.

Používá-li se více než jeden lokálně podávaný oční lék, je nutné podávat léky s nejméně desetiminutovým odstupem.

Pacienti mají být poučeni, aby si před použitím umyli ruce a aby se kapací koncovka lahvičky nedostala do kontaktu s okem nebo s okolními tkáněmi.

Pacienti mají být rovněž poučeni o tom, že oční roztoky mohou být při nesprávném zacházení kontaminovány běžnými bakteriemi, o kterých je známo, že způsobují oční infekce. Důsledkem použití znečištěných roztoků může být vážné poškození oka s následnou ztrátou zraku.

Pacienty je nutno informovat o správném používání dávkovače očního přípravku.

Způsob podání:

1. Před prvním použitím přípravku je nezbytné zkontrolovat, zda je proužek garantující neporušenost obalu na přední straně lahvičky neporušená. U dosud neotevřené lahvičky je mezi lahvičkou a víčkem mezera.
2. Pacient odstraní uzávěr lahvičky.
3. Hlava pacienta musí být zakloněna a dolní víčko mírně staženo tak, aby mezi víčkem a okem vznikla kapsa.
4. Lahvička má být otočena dnem vzhůru a má se na ni zatlačit, dokud do oka nekápne jedna kapka.
KAPACÍ KONCOVKA LAHVIČKY SE NESMÍ DOTKNOUT OKA ANI OČNÍHO VÍČKA.
5. Zopakují se kroky 3 a 4 i u druhého oka, pokud je to indikováno.
6. Uzávěr se nasadí zpět a lahvička se uzavře ihned poté, co byla použita.

Pediatrická populace

O použití u pediatrických pacientů, kdy byl dorzolamid podáván třikrát denně, jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje (informace ohledně pediatrického dávkování viz bod 5.1).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Dorzolamid nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) ani při hyperchloremické acidóze. Protože se dorzolamid a jeho metabolity vylučují převážně ledvinami, je dorzolamid u těchto pacientů kontraindikován.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dorzolamid nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater, a proto má být používán u těchto pacientů opatrně.

Léčení pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje kromě podávání látek snižujících nitrooční tlak i terapeutické výkony. Dorzolamid nebyl studován u pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem.

Dorzolamid obsahuje sulfonamidovou skupinu, která se také vyskytuje v sulfonamidech, a ačkoli se podává lokálně, vstřebává se systémově. Proto se mohou při lokální aplikaci vyskytnout stejné nežádoucí reakce jako při podávání sulfonamidů, včetně závažných reakcí, jako jsou Stevens–Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Vyskytnou-li se známky závažných reakcí nebo dojde-li k hypersenzitivní reakci, je nutné přestat přípravek používat.

Terapie perorálními inhibitory karboanhydrázy byla kvůli poruchám acidobazické rovnováhy spojena s urolitiázou, zvláště u pacientů s urolitiázou v anamnéze. I když nebyly při použití dorzolamidu pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, byla urolitiáza občas uváděna. Protože dorzolamid je lokální inhibitor karboanhydrázy se systémovým vstřebáváním, může u pacientů s tvorbou ledvinových kamenů v anamnéze existovat zvýšené riziko urolitiázy při používání dorzolamidu.

Pokud jsou pozorovány alergické reakce (např. konjunktivitida a reakce očních víček), má se zvážit přerušování léčby dorzolamidem.

U pacientů užívajících perorálně inhibitory karboanhydrázy současně s dorzolamidem existuje potenciální nebezpečí aditivního působení na známý systémový účinek inhibice karboanhydrázy. Současné podávání dorzolamidu a perorálně podávaného inhibitoru karboanhydrázy se nedoporučuje.

U pacientů s již přítomnými chronickými defekty rohovky a/nebo s nitrooční operací v anamnéze byly při používání dorzolamidu popsány edémy rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky. Dorzolamid podávaný lokálně je nutno těmto pacientům aplikovat opatrně.

Bylo popsáno odchlípení cévnatky současně s oční hypotonií po filtrujících operacích při podávání terapií potlačujících tvorbu nitrooční tekutiny.

Dorzolamid Olikla obsahuje jako konzervační látku benzalkonium-chlorid, který může způsobit podráždění oka. Kontaktní čočky je třeba před aplikací vyjmout a znovu se smí nasadit až po 15 minutách. O benzalkonium-chloridu je známo, že zabarvuje měkké kontaktní čočky.

Pediatrická populace

Dorzolamid nebyl studován u pacientů nižšího gestačního věku než 36 týdnů a u pacientů mladších než jeden týden věku. Pacienti s významnou renální tubulární nevyzrálostí mohou dostávat dorzolamid pouze po pečlivém zvážení poměru rizik a přínosů, a to z důvodu možného rizika vzniku metabolické acidózy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí s dorzolamidem.

V klinických studiích byl dorzolamid podáván současně s následujícími léky bez známek nepříznivých interakcí: s očním roztokem timololu, očním roztokem betaxololu a se systémovými léky včetně ACE-inhibitorů, blokátorů kalciových kanálů, diuretik, nesteroidních protizánětlivých léků včetně kyseliny acetylsalicylové a hormonů (např. estrogeneru, inzulínu, thyroxinu).

Souvislost mezi dorzolamidem a miotiky a adrenergními agonisty nebyla během léčby glaukomu podrobně hodnocena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dorzolamid se nesmí během těhotenství používat. Nejsou k dispozici adekvátní klinické údaje o podávání v těhotenství. U samic králíků, kterým byly podávány toxické dávky dorzolamidu, byly pozorovány teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do lidského mateřského mléka. U laktujících samic potkanů, kterým byl podáván dorzolamid, byly pozorovány menší přírůstky tělesné hmotnosti mláďat. Pokud je léčba dorzolamidem nezbytná, pak se kojení nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu dorzolamidu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Případné nežádoucí účinky jako závrať a poruchy zraku mohou ovlivnit schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Dorzolamid byl hodnocen v kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích u více než 1 400 jedinců. V dlouhodobých studiích s 1 108 pacienty, jimž byl aplikován dorzolamid jako monoterapie nebo jako adjuvantní terapie s očním betablokátorem, byly nejčastější příčinou ukončení léčby (přibližně 3 %) nežádoucí účinky na oči v souvislosti s aplikací léku, převážně konjunktivitida a reakce očních víček.

Během klinických studií nebo po uvedení přípravku na trh byly popsány následující nežádoucí účinky: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy		Závrať, parestezie	
Poruchy oka	Pálení a píchání	Keratitis punctata superficialis, slzení, konjunktivitida, zánět očního víčka, svědění oka, podráždění očního víčka, rozmazané vidění	Iridocyklitida	Podráždění včetně zarudnutí, bolest, krusty na očním víčku, přechodná myopie (která vymizela po vysazení léčby), edém rohovky, oční hypotonie, odchlípení cévnatky po filtrační operaci	Pocit cizího tělesa v oku
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Epistaxe	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, hořká chuť v ústech		Podráždění hrdla, sucho v ústech	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				Kontaktní dermatitida, Stevens–Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	
Poruchy ledvin a močových cest				Urolitiáza	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie/únava		Hypersenzitivita: známky a příznaky místních reakcí (palpebrální reakce) a systémové alergické reakce včetně angioedému, kopřivky a svědění, vyrážky, dušnosti, vzácně bronchospasmus	

Vyšetření:

Podávání dorzolamidu nebylo spojeno s klinicky významnou poruchou elektrolytů.

Pediatrická populace

Viz bod 5.1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování u člověka náhodným nebo záměrným požitím dorzolamid-hydrochloridu.

Symptomy

Po perorálním užití byla popsána somnolence. Po lokální aplikaci byly popsány nauzea, závrať, bolest hlavy, únava, abnormální sny a dysfagie.

Léčba

Léčba má být symptomatická a podpůrná. Může dojít k elektrolytové dysbalanci, k rozvoji acidózy a mohou se projevit účinky na centrální nervový systém. Mají být monitorovány hladiny sérových elektrolytů (zvláště draslíku) a pH krve.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatika a miotika, inhibitory karboanhydrázy, dorzolamid, ATC kód: S01EC03.

Mechanismus účinku

Karboanhydráza (KA) je enzym vyskytující se v mnoha tkáních těla včetně oka. U lidí se karboanhydráza vyskytuje ve formě mnoha izoenzymů, z nichž nejaktivnějším je karboanhydráza II (KA-II), která se nachází hlavně v erytrocytech, ale i v ostatních tkáních. Inhibice karboanhydrázy ve výběžcích řasnatého tělíska oka snižuje sekreci komorové vody. Výsledkem je snížení nitroočního tlaku.

Dorzolamid Olikla obsahuje dorzolamid-hydrochlorid, účinný inhibitor lidské karboanhydrázy II. Po lokální aplikaci do oka dorzolamid snižuje zvýšený nitrooční tlak, ať je nebo není ve spojitosti s glaukomem. Zvýšený nitrooční tlak je hlavním rizikovým faktorem v patogenezi postižení očního nervu a ztráty zorného pole. Dorzolamid nevyvolává pupilární konstriktci a snižuje nitrooční tlak bez nežádoucích účinků, jako jsou šeroslepost, akomodační spasmus. Dorzolamid ovlivňuje velmi málo nebo neovlivňuje vůbec tepovou frekvenci nebo krevní tlak.

Betablokátory podávané lokálně rovněž snižují nitrooční tlak snižováním sekrece komorové vody, ale jiným mechanismem účinku. Studie prokázaly, že je-li dorzolamid přidáván k lokálně podávanému betablokátoru, lze pozorovat další snížení nitroočního tlaku; tento nálezný je v souladu s hlášenými aditivními účinky betablokátorů a perorálně podávaných inhibitorů karboanhydrázy.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Dospělí pacienti

U pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí byla prokázána účinnost dorzolamidu obsáhlými klinickými studiemi trvajících až jeden rok při podávání 3× denně v monoterapii (výchozí hodnoty

nitroočního tlaku ≥ 23 mm Hg) nebo 2× denně jako adjuvantní léčba při podávání očních betablokátorů (výchozí nitrooční tlak ≥ 22 mm Hg). Účinek dorzolamidu na snížení nitroočního tlaku v monoterapii a v adjuvantní terapii byl prokázán během celého dne a tento účinek se udržoval i během dlouhodobého podávání. Účinnost během dlouhodobého podávání v monoterapii byla podobná účinnosti betaxololu a o něco nižší než účinnost timololu. Když byl dorzolamid podáván v adjuvantní terapii s očními betablokátry, prokazoval dodatečné snížení nitroočního tlaku podobné jako při podávání pilokarpinu o koncentraci 20 mg/ml 4× denně.

Pediatrická populace

Se 184 pediatrickými pacienty (122 bylo léčeno dorzolamidem) ve věku od jednoho týdne do méně než 6 let s glaukomem nebo se zvýšeným nitroočním tlakem (výchozí nitrooční tlak > 22 mm Hg) byla provedena tříměsíční, dvojité zaslepená, aktivním komparátorem kontrolovaná multicentrická studie k vyhodnocení bezpečnosti 25 kapek dorzolamidu o koncentraci 20 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku při topickém podávání třikrát denně. Přibližně polovina pacientů v obou léčených skupinách měla diagnózu kongenitálního glaukomu; ostatními společnými etiologiemi byly Sturge–Weberův syndrom, iridokorneální mezenchymální dysgeneze, pacienti s afakií. Distribuce podle věku a způsobu léčby v monoterapeutické fázi byla následující:

	Dorzolamid 20 mg/ml	Timolol
Věková kohorta < 2 roky	n= 56 Věkové rozmezí: 1–23 měsíců	Timolol GS 2,5 mg/ml n = 27 Věkové rozmezí: 0,25–22 měsíců
Věková kohorta ≥ 2 až < 6 let	n= 66 Věkové rozmezí: 2–6 let	Timolol 5 mg/ml n = 35 Věkové rozmezí: 2–6 let

V obou věkových kohortách bylo přibližně 70 pacientů léčeno po dobu alespoň 61 dní a přibližně 50 pacientů bylo léčeno 81–100 dní.

Pokud byl nitrooční tlak dorzolamidem nebo roztokem timololu (tvořícím gel) v monoterapii nedostatečně zvládnut, byla provedena změna na otevřenou léčbu podle následujícího schématu: 30 pacientů ve věku < 2 roky bylo převedeno na současnou léčbu roztokem timololu o koncentraci 2,5 mg/ml (tvořícím gel) denně a dorzolamidem 20 mg/ml třikrát denně; 30 pacientů ve věku ≥ 2 roky bylo převedeno na fixní kombinaci dorzolamid 20 mg/ml/timolol 5 mg/ml dvakrát denně.

Celkově tato studie neodhalila u pediatrických pacientů žádná dodatečná bezpečnostní rizika: u přibližně 26 % (20 % ve skupině léčené dorzolamidem v monoterapii) pediatrických pacientů byly pozorovány nežádoucí účinky související s léčivem, většina z nich byla lokálními, nezávažnými očními účinky, jako jsou pálení a bodání v oku, injekce oka a bolest. U malého procenta (< 4 %) byl pozorován edém nebo zákal rohovky. Lokální reakce byly, pokud jde o frekvenci, podobné jako u komparátoru. Ve studiích provedených po uvedení přípravku na trh byla hlášena metabolická acidóza u velmi mladých pacientů, zejména u pacientů s nevyzrálými ledvinami nebo s poruchou funkce ledvin.

Výsledky studií účinnosti u pediatrických pacientů naznačují, že průměrná hodnota poklesu nitroočního tlaku zjištěná ve skupině léčené dorzolamidem byla srovnatelná s průměrnou hodnotou poklesu nitroočního tlaku zjištěnou ve skupině léčené timololem, dokonce i když byla doložena mírná číselná výhoda u timololu.

Dlouhodobé studie účinnosti (> 12 týdnů) nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na rozdíl od perorálních inhibitorů karboanhydrázy lokální aplikace dorzolamid-hydrochloridu umožní, aby lék účinkoval přímo v oku v podstatně nižších dávkách, a proto s menší systémovou expozicí. Při klinických studiích to mělo za následek snížení nitroočního tlaku, aniž by se porušila acidobazická rovnováha nebo nastaly změny elektrolytů charakteristické pro léčbu perorálně podávanými inhibitory karboanhydrázy.

Po lokální aplikaci proniká dorzolamid do systémové cirkulace. Aby se určila schopnost systémové inhibice karboanhydrázy po lokální aplikaci, byla měřena koncentrace léčivé látky a metabolitu v erythrocytech a v plazmě a také inhibice karboanhydrázy v erythrocytech. Dorzolamid se hromadí v erythrocytech během dlouhodobého podávání v důsledku selektivní vazby na KA-II, zatímco koncentrace volného léku v plazmě se udržují extrémně nízké. Z mateřské látky vzniká jediný N-desethyl metabolit, který inhibuje KA-II méně účinně než mateřská látka, ale také inhibuje méně aktivní izoenzym (KA-I). Metabolit se rovněž hromadí v erythrocytech, kde se váže hlavně na KA-I. Dorzolamid se mírně váže na plazmatické proteiny (přibližně 33 %). Dorzolamid se vylučuje především v moči v nezměněné formě, jeho metabolit se rovněž vylučuje močí. Po skončení podávání se dorzolamid vyplavuje z erythrocytů nelineárně, což má za následek rychlé počáteční snížení koncentrace, které je následováno pomalejší eliminační fází s poločasem asi 4 měsíce.

Když se dorzolamid podával perorálně tak, aby byla simulována maximální systémová expozice po dlouhodobé lokální aplikaci do oka, dosáhlo se ustáleného stavu během 13 týdnů. V ustáleném stavu nebyla prakticky žádná volná léčivá látka ani její metabolit v plazmě; inhibice KA v erythrocytech byla nižší než inhibice, u které se očekává, že je nezbytná pro farmakologický účinek na funkci ledvin a na dýchání. Podobné farmakokinetické výsledky byly pozorovány po dlouhodobé lokální aplikaci dorzolamidu. Někteří starší lidé s poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance Cl_{Cr} 30–60 ml/min) vykazovali vyšší koncentraci metabolitu v erythrocytech, ale žádné významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy a žádné klinicky významné systémové nežádoucí účinky nebylo možno tomuto zjištění přímo přisuzovat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hlavní nálezy ve studiích na zvířatech s dorzolamid-hydrochloridem podávaným perorálně se týkaly farmakologických účinků systémové inhibice karboanhydrázy. Některé z těchto nálezů byly druhově specifické a/nebo byly výsledkem metabolické acidózy. U králíků, kteří dostávali maternotoxické dávky dorzolamidu spojené s metabolickou acidózou, byly pozorovány malformace těl obratlů.

V klinických studiích se u pacientů neobjevily žádné známky metabolické acidózy nebo změny sérových elektrolytů, jež by ukazovaly na systémovou inhibici KA. Nelze proto očekávat, že účinky zjištěné ve studiích na zvířatech by byly pozorovány u pacientů používajících dorzolamid v léčebných dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Hyetelosa (Natrosol HX 250)
Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
Hydroxid sodný (E 524) (k úpravě pH)
Roztok benzalkonium-chloridu
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Přípravek Dorzolamid Olikla se nemají používat déle než 28 dní po otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyethylenová lahvička o střední hustotě uzavřena kapátkem a víčkem garantujícím neporušenost obalu v krabičce.

Jedna lahvička obsahuje přibližně 130 kapek.

Velikosti balení: 1 × 5ml lahvička, 3 × 5ml lahvička, 6 × 5ml lahvička.

Na trhu nemusejí být dostupné všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CZ Pharma s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Reg. č.: 64/217/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 1. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 1. 2019