

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dorzolamid Olikla 20 mg/ml očná roztoková instilácia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 20 mg dorzolamidu (vo forme dorzolamidiumchloridu).

Jedna kvapka obsahuje približne 0,686–0,838 mg dorzolamidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml očnej roztokovej instilácie obsahuje 0,075 mg benzalkóniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná roztoková instilácia.

Izotonický, pufrovaný, mierne viskózný, číry, bezfarebný vodný roztok.

pH: 5,0–6,0

Osmolalita: 290 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dorzolamid Olikla je indikovaný:

- ako doplnková liečba k betablokátorom,
- ako monoterapia u pacientov, ktorí nereagujú na betablokatory alebo u ktorých sú betablokatory kontraindikované,

na liečbu zvýšeného vnútroočného tlaku pri:

- očnej hypertenzii,
- glaukóme s otvoreným uhlom,
- pseudoexfoliatívnom glaukóme.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pri použití v monoterapii je dávka jedna kvapka dorzolamidu do spojovkového vaku postihnutého oka (očí) trikrát denne.

Pri použití ako doplnková liečba k očnému betablokátoru je dávka jedna kvapka dorzolamidu do spojovkového vaku postihnutého oka (očí) dvakrát denne.

Pri nahrádzaní iného očného antiglaukomatika dorzolamidom sa má ukončiť podávanie tohto iného antiglaukomatika príslušnou dávkou v jeden deň a začať s dorzolamidom nasledujúci deň.

Ak sa podáva viac ako jeden lokálny očný liek, majú sa lieky podávať v najmenej desaťminútovom odstupe.

Pacienti majú byť poučení, aby si pred použitím umyli ruky a aby zabránili kontaktu hrotu kvapkacej fľaše s okom alebo okolitými časťami.

Pacienti majú byť tiež poučení, že očné roztoky sa môžu v prípade nesprávneho zaobchádzania s nimi kontaminovať bežnými baktériami, o ktorých je známe, že spôsobujú očné infekcie. Používanie kontaminovaných roztokov môže mať za následok vážne poškodenie oka s následnou stratou zraku.

Pacientov je potrebné informovať o správnom zaobchádzaní s očnými kvapkadlami.

Spôsob podávania

1. Pred prvým použitím lieku musí byť bezpečnostný uzáver na hrdle fľaše nepoškodený. Pri neotvorenej fľaši je obvykle medzera medzi fľašou a viečkom.
2. Odskrutkujte uzáver fľaše.
3. Pacient má zakloniť hlavu a jemne si stiahnuť dolu spodné očné viečko, aby sa medzi okom a očným viečkom vytvoril malý vačok.
4. Fľaša sa má obrátiť dolu hlavou a stlačiť, pokým do oka spadne jedna kvapka. **HROTOM KVAPKADLA SA NEMÁ DOTÝKAŤ OKA ANI OČNEHO VIEČKA.**
5. Body 3 a 4 sa majú opakovať pri druhom oku, ak je to potrebné.
6. Ihneď po použití sa má nasadiť uzáver a fľaša uzavrieť.

Pediatrická populácia

V súčasnosti sú dostupné obmedzené klinické údaje o podávaní dorzolamidu pediatrickým pacientom trikrát denne (pre informácie o pediatrickom dávkovaní, pozri časť 5.1).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na dorzolamid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dorzolamid nebol skúšaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) alebo s hyperchloremickou acidózou. Keďže sa dorzolamid a jeho metabolity vylučujú predovšetkým obličkami, dorzolamid je preto u takýchto pacientov kontraindikovaný.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dorzolamid nebol skúšaný u pacientov s poruchou funkcie pečene, a preto sa má u takýchto pacientov používať s opatrnosťou.

Liečba pacientov s akútnym glaukómom s uzavretým uhlom vyžaduje navyše k očným hypotenzívnym liekmi terapeutické intervencie. Dorzolamid nebol skúšaný u pacientov s akútnym glaukómom s uzavretým uhlom.

Dorzolamid obsahuje sulfónamidovú skupinu, ktorá sa vyskytuje pri sulfónamidoch a hoci sa podáva lokálne, je systémovo absorbovaný. Preto sa pri lokálnom podávaní môžu vyskytnúť tie isté typy nežiaducich reakcií, ktoré sú pripisované sulfónamidom, vrátane závažných reakcií, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak sa vyskytnú prejavy závažných reakcií z precitlivosti, prerušte používanie tohto lieku.

Perorálna liečba inhibítormi karboanhydrázy sa spája s urolitiázou, ako dôsledkom acidobázických porúch, najmä u pacientov s obličkovými kameňmi v anamnéze. Hoci sa pri dorzolamide acidobázické poruchy nepozorovali, urolitiáza bola zriedkavo hlásená. Keďže dorzolamid je lokálny inhibítor karboanhydrázy, ktorý sa absorbuje systémovo, pacienti s obličkovými kameňmi v anamnéze môžu mať počas používania dorzolamidu zvýšené riziko urolitiázy.

Ak sa vyskytnú alergické reakcie (napr. konjunktivitída a reakcie očných viečok), treba zvážiť prerušenie liečby.

Existuje možnosť aditívneho účinku so známymi systémovými účinkami inhibície karboanhydrázy u pacientov, ktorí používajú perorálny inhibítor karboanhydrázy a dorzolamid. Súbežné podávanie dorzolamidu a perorálneho inhibítora karboanhydrázy sa neodporúča.

Pri používaní Dorzolamidu Olikla sa hlásil edém rohovky a ireverzibilná dekompenzácia rohovky u pacientov s už existujúcim chronickým poškodením rohovky a/alebo s vnútroočnou operáciou v anamnéze. Lokálny dorzolamid sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Odlúčenie cievovky spolu s očnou hypotóniou bolo hlásené po filtračných procedúrach s podávaním vodných supresívnych liekov.

Dorzolamid Olikla obsahuje ako konzervant benzalkóniumchlorid, ktorý môže spôsobiť podráždenie oka. Mäkké kontaktné šošovky musia byť pred podaním odstránené z očí a znovu môžu byť nasadené najmenej 15 minút po aplikácii. O benzalkóniumchloride je známe, že odfarbuje mäkké kontaktné šošovky.

Pediatrická populácia

Dorzolamid sa neskúšal u pacientov mladších ako 36 týždňov gestačného veku a mladších ako 1 týždeň. Pacientom s významnou nezrelosťou renálnych tubulov má byť dorzolamid podaný iba po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika pre možné riziko metabolickej acidózy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Špecifické interakčné štúdie s dorzolamidom sa neuskutočnili.

V klinických štúdiách sa dorzolamid používal súbežne s nasledovnými liekmi bez dôkazu o nežiaducich interakciách: očný roztok timololu, očný roztok betaxololu a systémové lieky, vrátane ACE-inhibítorov, blokátorov kalciových kanálov, diuretík, nesteroidných protizápalových liekov vrátane kyseliny acetylsalicylovej a hormónov (napr. estrogén, inzulín, tyroxín).

Počas liečby glaukómu nebola úplne vyhodnotená súvislosť medzi dorzolamidom a miotikami a adrenergými agonistami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dorzolamid sa nemá používať počas tehotenstva. Nie sú dostupné adekvátne klinické údaje pri expozícii v tehotenstve. U králikov mal dorzolamid teratogénny účinok pri dávkach toxických pre matky (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa u ľudí dorzolamid vylučuje do materského mlieka. U dojčiacich potkanov bol pozorovaný pokles prírastku telesnej hmotnosti potomstva. Ak je liečba dorzolamidom potrebná, neodporúča sa dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Možné nežiaduce účinky, ako napr. závraty alebo poruchy videnia, môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Dorzolamid sa hodnotil u viac ako 1 400 jedincov v kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách. V dlhodobých štúdiách s 1 108 pacientmi liečenými dorzolamidom v monoterapii alebo ako doplnkovou liečbou k očnému betablokátoru boli najčastejšou príčinou prerušenia (približne 3%)

liečby dorzolamidom s liekom súvisiace očné nežiaduce reakcie, predovšetkým konjunktivitída a reakcie na očných viečkach.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené buď z klinických skúšaní alebo zo skúseností po uvedení lieku na trh: Veľmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy		Závrat Parestézia	
Poruchy oka	Pálenie a pichanie	Keratitis punctata superficialis Slzenie Konjunktivitída Zápal očného viečka Svrbenie oka Podráždenie očného viečka Rozmazané videnie	Iridocyklitída	Iritácia vrátane začervenania Bolesť Chrasty na očnom viečku Prechodná myopia (ktorá sa upravila po ukončení liečby) Edém rohovky Očná hypotónia Odlúčenie chorioidey po filtračných výkonoch	Pocit cudzieho telesa v oku
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Epistaxa	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea Horká chuť		Podráždenie hrdla Sucho v ústach	
Poruchy kože a podkožného tkaniva				Kontaktná dermatitída Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza	
Poruchy obličiek a močových ciest				Urolitiáza	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Asténia/únava		<i>Hypersenzitivita:</i> prejavy a príznaky lokálnych reakcií (palpebrálne reakcie)	

				a systémových alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie a pruritu, vyrážky, dýchavičnosti, zriedkavo bronchospazmu	
--	--	--	--	--	--

Laboratórne a funkčné vyšetrenia: Dorzolamid nebol spojený s klinicky významnými poruchami elektrolytov.

Pediatrická populácia

Pozri časť 5.1.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Sú dostupné len obmedzené údaje o predávkovaní dorzolamidiumchloridom po jeho náhodnom alebo úmyselnom užití u ľudí.

Príznaky

Pri perorálnom užití bolo hlásené: somnolencia; po lokálnej aplikácii: nauzea, závrat, bolesť hlavy, únava, abnormálne sny a dysfágia.

Liečba

Liečba má byť symptomatická a podporná. Môže dôjsť k nerovnováhe elektrolytov, rozvoju acidózy a možným účinkom na centrálnu nervovú sústavu. Majú sa sledovať hladiny elektrolytov v sére (najmä draslíka) a pH krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatiká a miotiká, Inhibítory karboanhydrázy, dorzolamid, ATC kód: S01EC03

Mechanizmus účinku

Karboanhydráza (KA) je enzým, ktorý sa nachádza v mnohých telesných tkanivách, vrátane oka. U ľudí existuje viacero izoenzýmov karboanhydrázy, z ktorých najúčinnější je karboanhydráza II (KA-II), ktorá sa nachádza prednostne v červených krvinkách, ale aj v iných tkanivách. Inhibícia karboanhydrázy v ciliárnych procesoch oka znižuje sekréciu komorového moku. Výsledkom je zníženie vnútroočného tlaku (VOT).

Dorzolamid Olikla obsahuje dorzolamidiumchlorid, silný inhibítor ľudskej karboanhydrázy II. Po lokálnom očnom podaní znižuje dorzolamid zvýšený vnútroočný tlak, či už je spojený s glaukómom alebo nie. Zvýšený vnútroočný tlak je hlavným rizikovým faktorom v patogeneze poškodenia očného nervu a straty zorného poľa. Dorzolamid nespôsobuje zúženie zrenice a znižuje vnútroočný tlak bez

vedľajších účinkov ako sú nočná slepota, akomodačný spazmus. Dorzolamid má minimálny alebo žiadny vplyv na tepovú frekvenciu alebo krvný tlak.

Lokálne podané betaadrenergne blokátory tiež znižujú VOT znižovaním sekrécie komorového moku, avšak odlišným mechanizmom účinku. Štúdie ukázali, že keď sa dorzolamid pridá k lokálnemu betablokátoru, dôjde k ďalšiemu zníženiu VOT; toto zistenie je v súlade s hlásenými aditívnymi účinkami betablokátorov a perorálnych inhibítorov karboanhydrázy.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky:

Dospelí pacienti

U pacientov s glaukómom alebo s očnou hypertenziou bola účinnosť dorzolamidu, podávaného trikrát denne v monoterapii (počiatočný VOT ≥ 23 mmHg) alebo podávaného dvakrát denne ako doplnková liečba pri podávaní očného betablokátoru (počiatočný VOT ≥ 22 mmHg) preukázaná v rozsiahlych klinických štúdiách trvajúcich až jeden rok. Účinok dorzolamidu v znižovaní VOT v monoterapii a v doplnkovej liečbe bol preukázaný počas celého dňa a pri dlhodobom podávaní sa tento účinok udržiaval. Účinnosť bola pri dlhodobej monoterapii podobná ako u betaxololu a mierne nižšia než u timololu. Pri použití ako doplnkovej liečby k očnému betablokátoru preukázal dorzolamid ďalšie znižovanie VOT podobné pilokarpínu 2 %, podávanému štyrikrát denne.

Pediatriká populácia

Uskutočnila sa 3-mesačná, dvojito zaslepená, liečivom kontrolovaná, multicentrická štúdia u 184 (122 pre dorzolamid) pediatrických pacientov vo veku od 1 týždňa do < 6 rokov veku s glaukómom alebo so zvýšeným vnútroočným tlakom (počiatočný VOT ≥ 22 mmHg) na vyhodnotenie bezpečnosti očnej roztokovej instilácie dorzolamidu pri lokálnom podávaní trikrát denne. Približne u polovice pacientov v oboch liečených skupinách bol diagnostikovaný vrodený glaukóm; iné bežné etiológie boli Sturgeho-Weberov syndróm, iridokorneálna mezenchymatická dysgenéza, afakickí pacienti. Rozdelenie podľa veku a liečby vo fáze monoterapie bolo nasledovné:

	Dorzolamid 2%	Timolol
Veková kohorta < 2 roky	N = 56 vekový rozsah: 1 až 23 mesiacov	timolol GS 0,25 % N = 27 vekový rozsah: 0,25 až 22 mesiacov
Veková kohorta ≥ 2 až < 6 rokov	N = 66 vekový rozsah: 2 až 6 rokov	timolol 0,50 % N = 35 vekový rozsah: 2 až 6 rokov

Približne 70 pacientov v oboch vekových kohortách dostávalo liečbu počas najmenej 61 dní a približne 50 pacientov dostávalo liečbu počas 81-100 dní.

Ak sa VOT nedostatočne liečil gélovými roztokmi dorzolamidu alebo timololu v monoterapii, prešlo sa na otvorený dizajn liečby podľa nasledovného: 30 pacientov < 2 ročných bolo prestavených na súbežnú liečbu gélotvorným 0,25 % roztokom timololu denne a 2 % roztokom dorzolamidu 20 mg/ml trikrát denne; 30 pacientov vo veku > 2 roky bolo prestavených na fixnú kombináciu 2 % dorzolamid/0,5 % timolol dvakrát denne.

Celkovo táto štúdia neodhalila u pediatrických pacientov ďalšie riziká čo sa týka bezpečnosti: približne u 26 % (20 % v monoterapii dorzolamidom) pediatrických pacientov boli pozorované nežiaduce účinky lieku, z ktorých väčšina boli lokálne, nezávažné účinky na oko ako napr. pálenie a pichanie v očiach, prekrvenie a bolesť oka. U malého percenta < 4 % bol pozorovaný korneálny edém alebo zákal. Lokálne reakcie sa objavili v podobnej frekvencii ako u porovnávacej látky. Z údajov po uvedení lieku na trh bola hlásená metabolická acidóza u veľmi mladých pacientov, najmä pri nedovyvinutých/poškodených obličkách.

Výsledky účinnosti u pediatrických pacientov naznačujú, že priemerné zníženie VOT pozorované v skupine dorzolamidu bolo porovnateľné s priemerným znížením VOT pozorovaným v skupine timololu, hoci u timololu boli pozorované mierne lepšie číselné výsledky.

Dlhodobejšie (> 12 týždňov) štúdie účinnosti nie sú dostupné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na rozdiel od perorálnych inhibítorov karboanhydrázy umožňuje lokálne podávanie dorzolamidiumchloridu, aby liečivo účinkovalo priamo v oku pri podstatne nižších dávkach a teda pri menšej systémovej expozícii. V klinických skúšaníach to viedlo k zníženiu VOT bez acidobázických porúch alebo výkyvov elektrolytov, ktoré sú charakteristické pre perorálne inhibítory karboanhydrázy. Pri lokálnom podaní sa dorzolamid dostáva do systémoveho obehu. Na vyhodnotenie potenciálu systémovej inhibície karboanhydrázy po lokálnom podaní boli merané koncentrácie liečiva a jeho metabolitu v erythrocytoch a plazme a inhibícia karboanhydrázy v erythrocytoch. Dorzolamid sa počas dlhodobého podávania akumuluje v erythrocytoch v dôsledku selektívnej väzby na KA-II, zatiaľ čo v plazme sa udržiava extrémne nízka koncentrácia voľného liečiva. Materské liečivo vytvára jednoduchý N-dezetyl metabolit, ktorý inhibuje KA-II menej účinne než materské liečivo, ale tiež inhibuje menej účinný izoenzym (KA-I). Metabolit sa tiež akumuluje v erythrocytoch, kde sa prednostne viaže na KA-I. Dorzolamid sa stredne silne viaže na plazmatické bielkoviny (približne 33 %). Dorzolamid sa primárne vylučuje nezmenený močom; metabolit sa tiež vylučuje močom. Po skončení podávania sa dorzolamid vymýva z erythrocytov nelineárne, čo vedie k rýchlemu poklesu koncentrácie liečiva na začiatku, po ktorom nasleduje fáza pomalšej eliminácie s polčasom približne štyri mesiace.

Pri perorálnom podaní dorzolamidu na simuláciu maximálnej systémovej expozície po dlhodobom lokálnom očnom podávaní sa rovnovážny stav dosiahol za 13 týždňov. V rovnovážnom stave sa v plazme nenachádza takmer žiadne voľné liečivo alebo metabolit; inhibícia KA v erythrocytoch je nižšia než je potrebná na farmakologický účinok na funkciu obličiek alebo na dýchanie. Po dlhodobom lokálnom podávaní dorzolamidu boli pozorované podobné farmakokinetické výsledky. Avšak, niektorí starší pacienti s poruchou funkcie obličiek (odhadovaný Cl_{Cr} 30–60 ml/min) mali vyššie koncentrácie metabolitu v erythrocytoch, ale tomuto zisteniu neboli priamo pripísané žiadne významné rozdiely v inhibícii karboanhydrázy a žiadne klinicky významné systémové nežiaduce účinky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hlavné zistenia o perorálne podávanom dorzolamidiumchloride v štúdiách na zvieratách súviseli s farmakologickými účinkami systémovej inhibície karboanhydrázy. Niektoré z týchto zistení boli druhovo špecifické a/alebo boli dôsledkom metabolickej acidózy. U králikov, ktorým boli podané dávky toxické pre matku spájané s metabolickou acidózou, sa pozorovali malformácie stavcov.

V klinických štúdiách sa u pacientov nerozvinuli znaky metabolickej acidózy alebo zmien sérových elektrolytov, ktoré by naznačovali systémovú inhibíciu KA. Preto sa neočakáva, že by sa účinky pozorované v štúdiách na zvieratách pozorovali u pacientov liečených terapeutickými dávkami dorzolamidu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)
Hydroxyetylcelulóza (Natrozol HX 250)
Citronan sodný (E331)
Hydroxid sodný (E524) na úpravu pH
Benzalkóniumchloridu, 50 % roztok

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení sa Dorzolamid Olikla nemá používať dlhšie ako 28 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúť fľašu vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajúť pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu strednej hustoty uzatvorená kvapkacím hrotom a viečkom s bezpečnostným uzáverom v papierovej škatuli.

Jedna fľaša obsahuje približne 130 kvapiek.

Veľkosti balenia: 1 × 5ml fľaša, 3 × 5ml fľaša, 6 × 5ml fľaša

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 64/0354/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2018