

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dorzolamid/timolol Olikla 20 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje dorzolamidum 20 mg (jako dorzolamidi hydrochloridum) a timololum 5 mg (jako timololi maleas).

Jedna kapka obsahuje přibližně dorzolamidum 0,68–0,78 mg a timololum 0,16–0,20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jeden ml očních kapek, roztoku obsahuje 0,075 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, mírně viskózní, bezbarvý vodný roztok.

pH: 5,0–6,0

Osmolalita: 242–323 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dorzolamid/timolol Olikla je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s pseudoexfoliačním glaukomem, pokud je monoterapie lokálním betablokátozem nedostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka je jedna kapka přípravku Dorzolamid/timolol Olikla do (spojivkového vaku) postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

Pokud se používá další lokální oční přípravek, je nutno aplikovat další lék v odstupu minimálně 10 minut.

Pacienti mají být poučeni, aby si umyli ruce před použitím přípravku a aby zabránili kontaktu hrot lahvičky s okem nebo s okolními tkáněmi.

Aby se zajistilo správné dávkování, otvor v hrotu kapátka se nesmí rozšiřovat.

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 kontaminovaných roztoků může dojít k závažnému poškození očí s následnou ztrátou zraku.

Pacienty je nutno informovat o správné manipulaci s přípravkem Dorzolamid/timolol Olikla.

Pediatrická populace

Účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

Bezpečnost u pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla stanovena. (Informace o bezpečnosti u pediatrických pacientů ve věku od ≥ 2 do < 6 let viz bod 5.1).

Způsob podání:

Pacient si nejprve umyje ruce a poté odtrhne bezpečnostní pásku.

1. Před prvním použitím přípravku je nutné zkontrolovat, zda je bezpečnostní páska na přední straně lahvičky neporušená. U dosud neotevřené lahvičky je mezi lahvičkou a víčkem mezera.
2. Odstranit 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 musí se na ni zatlačit, dokud do oka nekápne jedna kapka.
KAPACÍ KONCOVKA SE NESMÍ DOTKNOUT OKA ANI OČNÍHO VÍČKA.
5. Zopakují se kroky 3 a 4 i u druhého oka, pokud je to nutné.
6. Uzávěr se nasadí zpět a lahvička se uzavře ihned poté, co byla použita.

Při použití nazolakrimální okluze nebo při zavření víček po dobu 2 minut se systémová absorpce sníží. To může mít za následek snížení systémových nežádoucích účinků a zvýšení lokálního účinku.

4.3 Kontraindikace

Dorzolamid/timolol Olikla je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze nebo s těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN);
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriální blokádou, atrioventrikulární blokádou 2. nebo 3. stupně, nekontrolovaným pacemakerem, u pacientů se zjevným srdečním selháním, s kardiogenním šokem;
- těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo hyperchloremickou acidózou;
- hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Výše uvedené kontraindikace vycházejí z jednotlivých složek přípravku a nejsou specifické pro tuto kombinaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reakce kardiovaskulárního systému/dýchacích cest

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, je i timolol absorbován systémově. Vzhledem k účinku timololu na betaadrenergní receptory se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako při podávání systémových betablokátorů. Incidence systémových účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. koronární onemocnění srdce, Prinzmetalova angina pectoris a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými betablokátorů má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátorů a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat betablokátorů vždy s opatrností.

Cévní poruchy

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (např. s těžkou formou Raynaudovy nemoci anebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy

U pacientů s astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou formou CHOPN má být přípravek Dorzolamid/timolol Olikla používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

Porucha funkce jater

Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů s poruchou funkce jater hodnocen, a proto musí být u takových pacientů používán s opatrností.

Imunologie a hypersenzitivita

Podobně jako u jiných lokálně aplikovaných oftalmických přípravků může u tohoto léčivého přípravku docházet k systémovému vstřebávání. Dorzolamid obsahuje sulfonamidovou skupinu, která se také objevuje v sulfonamidech. Proto se mohou při lokálním použití vyskytnout stejné typy nežádoucích reakcí jako při systémovém podávání sulfonamidů, včetně závažných reakcí, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Pokud se objeví příznaky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, je nutno používání přípravku přerušit.

Při aplikaci tohoto léčivého přípravku se vyskytly lokální nežádoucí účinky postihující oči, které se podobaly účinkům uváděným po použití očních kapek obsahujících dorzolamid–hydrochlorid. Jestliže se takové reakce objeví, je nutno zvážit ukončení léčby přípravkem.

Pacienti s atopií v anamnéze nebo s těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergenů v anamnéze, kterým byly podány betablokátorů, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusejí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce epinefrinem.

Souběžná terapie

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou betablokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové betablokátorů. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována. Používání 2 topických betablokátorů současně se nedoporučuje viz bod 4.5. Podávání dorzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Ukončení léčby

Podobně jako u systémových betablokátorů je nutno v případě očního timololu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční ukončovat léčbu postupně.

Další účinky blokády betareceptorů

Hypoglykemie/diabetes mellitus

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány oční betablokátorů s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykemie. Betablokátorů mohou rovněž maskovat příznaky hypertyreoidismu. Náhlé ukončení léčby betablokátorů může vést ke zhoršení symptomů.

Korneální poruchy

Oční betablokátorů mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Chirurgická anestezie

Oční betablokátorů mohou blokovat systémový účinek agonistů betareceptorů (např. epinefrinu). Anesteziolog má být informován, pokud pacient používá timolol. Terapie betablokátorů může zhoršit příznaky onemocnění myasthenia gravis.

Další účinky inhibice karboanhydrázy

Léčba perorálními inhibitory karboanhydrázy byla dáována do souvislosti s urolitiázou v důsledku poruchy acidobazické rovnováhy, zvláště u pacientů s urolitiázou v anamnéze. Přestože při užívání kombinace dorzolamidu/timololu nebyly pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, občas se objevily zprávy o urolitiáze. Protože dorzolamid/timolol obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy,

který se vstřebává systémově, může u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze při používání tohoto léčivého přípravku hrozit nebezpečí rozvoje urolitiázy.

Jiné

Péče o pacienty s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje kromě použití očních hypotenziv i léčebné zásahy. Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem hodnocen.

U pacientů s již přítomnými chronickými vadami rohovky a/nebo s nitroočními operacemi v anamnéze byl při používání dorzolamidu popsán edém rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky. U pacientů s nízkými počty endoteliálních buněk je ke vzniku edému rohovky zvýšený potenciál. Při předepisování přípravku Dorzolamid/timolol Olikla těmto skupinám pacientů je nutno přijmout bezpečnostní opatření.

Bylo hlášeno odchlípení choroidey po filtračním výkonu při současném podání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol a acetazolamid).

Podobně jako při použití jiných antiglaukomatik byla u některých pacientů po delší léčbě uváděna snížená reakce na oční podání timolol-maleinátu. V klinických studiích sledujících 164 pacientů po dobu minimálně tří let však nebyly po počáteční stabilizaci zjištěny žádné signifikantní rozdíly v průměrném nitroočním tlaku.

Pomocné látky

Dorzolamid /timolol Olikla obsahuje benzalkonium-chlorid. Po aplikaci benzalkonium-chloridu bylo hlášeno, že způsobuje podráždění očí, příznaky suchých očí a může ovlivnit slzný film a povrch rohovky.

U pacientů se suchýma očima a u pacientů, u nichž může být rohovka ohrožena, se má přípravek používat s opatrností. V případě dlouhodobého užívání by měli být pacienti sledováni.

Používání kontaktních čoček

Tento léčivý přípravek obsahuje jako konzervační látku benzalkonium-chlorid, který může způsobit zbarvení kontaktních čoček. Pacienti musí být instruováni, aby si před aplikací přípravku vyjmuli kontaktní čočky a vyčkali nejméně 15 minut před jejich opětovným nasazením.

Pediatrická populace

Viz bod 5.1.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s dorzolamidem/timololem nebyly provedeny.

V klinických studiích byla kombinace dorzolamid/timolol používána bez prokázání nežádoucích interakcí společně s následujícími systémově podávanými přípravky: ACE-inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, nesteroidní protizánětlivé přípravky včetně kyseliny acetylsalicylové a hormony (např. estrogen, inzulin, thyroxin).

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo k výrazné bradykardii v případě současného podávání očních betablokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, látek vyvolávajících depleci katecholaminů nebo betablokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasympatomimetik, guanethidinu, narkotik a inhibitorů monoaminoxidázy (MAO).

Byla hlášena potencovaná blokáda beta receptorů (tj. snížená tepová frekvence) při současné léčbě inhibitory CYP2D6 (tj. chinidinem, fluoxetinem, paroxetinem) a timololem.

I když má dorzolamid/timolol malý nebo nulový účinek na velikost zornice, příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokátory používány spolu s epinefrinem.

Betablokátory mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik.

Perorálně podávané betaadrenergní blokátory mohou exacerbovat rebound hypertenzi, která může následovat po ukončení léčby klonidinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Dorzolamid/timolol Olikla se nemá používat během těhotenství.

Dorzolamid

Klinické údaje o podávání během těhotenství nejsou k dispozici. U králíků vyvolal dorzolamid v dávkách toxických pro matku teratogenní účinek (viz bod 5.3).

Timolol

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání timololu těhotným ženám. Timolol nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Epidemiologické studie s perorálně podávanými betablokátory neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání betablokátorů. Navíc byly symptomy systémové blokády betareceptorů (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, pokud byly betablokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je timolol podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první den po narození pečlivě monitorováni.

Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do lidského mateřského mléka. U laktujících samic potkanů, jimž byl podán dorzolamid, bylo pozorováno zpomalené zvyšování tělesné hmotnosti mláďat.

Betablokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství léčivé látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové betablokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Pokud je léčba přípravkem Dorzolamid/Timolol Olikla nezbytná, pak se kojení nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Možné nežádoucí účinky, jako je rozmazané vidění, mohou ovlivnit schopnost řídit vozidla a/nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích s dorzolamidem/timololem byly pozorovány takové nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny po podání dorzolamid-hydrochloridu a/nebo timolol-maleinátu.

Během klinických studií bylo dorzolamidem/timololem léčeno celkem 1 035 pacientů. Přibližně 2,4 % všech pacientů léčbu ukončilo kvůli lokálním očním nežádoucím reakcím; přibližně 1,2 % všech pacientů léčbu ukončilo kvůli lokálním nežádoucím reakcím připomínajícím alergii nebo hypersenzitivitu (jako je zánět víčka a konjunktivitida).

Stejně jako ostatní lokálně aplikovaná léčiva používaná v oftalmologii je i timolol absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny pro kombinaci dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku nebo pro jednu z jeho složek, a to buď během klinických studií, nebo při použití po uvedení na trh.

Následující nežádoucí účinky byly rozděleny podle frekvence výskytu na velmi časté: ($\geq 1/10$), časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté: ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a vzácné: ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
Poruchy imunitního systému	Dorzolamid/ timolol				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, urtikarie, pruritu, vyrážky, anafylaktické reakce	
	Timolol- maleinát oční kapky, roztok				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, urtikarie, lokalizovaného nebo generalizovaného exantému, anafylaktické reakce	pruritus
Poruchy metabolismu a výživy	Timolol- maleinát oční kapky, roztok					hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Timolol- maleinát oční kapky, roztok			deprese*	insomnie*, noční můry*, ztráta paměti	
Poruchy nervového systému	Dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok		bolest hlavy*		závratě*, parestezie*	

	Timolol- maleinát oční kapky, roztok		bolest hlavy*	závratě*, synkopa*	parestezie*, zvýšený výskyt příznaků a známek onemocnění myasthenia gravis, cerebrovaskulární příhoda*, mozková ischemie	
Poruchy oka	Dorzolamid/ timolol	pálení a píchání	konjunktí vální injekce, rozmazané vidění, eroze rohovky, svědění oka, slzení			
	Dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok		blefaritida* , podráždění víček*	iridocykliti da*	podráždění včetně zarudnutí*, bolest*, tvorba krust na víčkách*, přechodná myopie (která po ukončení léčby vymizela), edém rohovky*, oční hypotonie*, odchlípení cévnatky (po filtračním výkonu)*	
	Timolol- maleinát oční kapky, roztok		známky a příznaky a podráždění oka včetně blefaritidy, keratitidy, snížení citlivosti rohovky a suché oči*	poruchy zraku, včetně změn lomu světla (v některých případech v důsledku ukončení miotické léčby)*	ptóza, diplopie, odchlípnutí cévnatky po filtračním zákroku* (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)	svědění, slzení, zarudnutí, rozmazané vidění, eroze rohovky
Poruchy ucha a lybyrintu	Timolol- maleinát oční kapky, roztok				tinitus*	

Srdeční poruchy	Timolol-maleinát oční kapky, roztok			bradykardie*	bolest na hrudi*, palpitate*, otoky*, arytmie*, městnavé srdeční selhání*, zástava srdce*, srdeční blokáda	atrioventrikulární blokáda, srdeční selhání
Cévní poruchy	Timolol-maleinát oční kapky, roztok				hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, studené ruce a nohy*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dorzolamid/timolol		sinusitida		dyspnoe, respirační selhání, rinitida, vzácně bronchospasmus	
	Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok				epistaxe*	
	Timolol-maleinát oční kapky, roztok			dušnost*	bronchospasmus (především u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou)*, respirační selhání, kašel*	
Gastrointestinální poruchy	Dorzolamid/timolol	dysgeuzie				
	Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok		nauzea*		podráždění hrdla, sucho v ústech*	
	Timolol-maleinát oční kapky, roztok			nauzea*, dyspepsie*	průjem, sucho v ústech*	dysgeuzie, bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Dorzolamid/timolol				kontaktní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	
	Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok				vyrážka*	

	Timolol- maleinát oční kapky, roztok				alopecie*, psoriaziformní exantém nebo exacerbace psoriázy*	kožní vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Timolol- maleinát oční kapky, roztok				systémový lupus erythematodes	myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Dorzolamid/ Timolol			uroлитиáza		
Poruchy reprodukční ho systému a prsu	Timolol- maleinát oční kapky, roztok				Peyronieova choroba*, snížené libido	sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok		astenie/ únava*			
	Timolol- maleinát oční kapky, roztok			astenie/ únava*		

* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány i po uvedení dorzolamidu/timololu ve formě oční roztok na trh.

** Další nežádoucí účinky byly pozorovány u očních betablokátorů a mohou se vyskytnout po podání dorzolamidu/timololu.

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

Žádné údaje ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím dorzolamidu/timololu ve formě oční kapky, roztok u lidí nejsou k dispozici.

Symptomy

Objevily se zprávy o neúmyslném předávkování očním roztokem timolol-maleinátu s výslednými systémovými účinky podobnými účinkům, pozorovaným po systémovém podání betaadrenergických blokátorů, jako jsou závratě, bolest hlavy, dušnost, bradykardie, bronchospasmus a srdeční zástava.

Nejčastějšími známkami a příznaky, které lze očekávat po předávkování dorzolamidem, jsou porucha elektrolytické rovnováhy, vznik acidotického stavu, případně účinky na centrální nervovou soustavu.

K dispozici je pouze omezené množství informací ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím dorzolamid-hydrochloridu u člověka. Při perorálním požití byla uváděna ospalost. Při lokální aplikaci byly popsány následující nežádoucí účinky: nauzea, závratě, bolest hlavy, únava, abnormální sny a dysfagie.

Léčba

Předávkování je nutno řešit symptomaticky a podpůrnou léčbou. Je třeba sledovat koncentrace elektrolytů (zvláště draslíku) v séru a hodnoty pH krve. Studie prokázaly, že timolol se nedialyzuje snadno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatika a miotika, betablokátory – timolol, kombinace.
ATC kód: S01ED51.

Mechanismus účinku

Dorzolamid/timolol Olikla oční kapky, roztok sestává ze dvou složek: dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu. Každá z těchto dvou složek snižuje zvýšený nitrooční tlak omezením tvorby komorové vody, ale dochází k tomu různým mechanismem účinku.

Dorzolamid-hydrochlorid je účinný inhibitor lidské karboanhydrázy II (KA II). Inhibice karboanhydrázy v ciliárních procesech oka snižuje sekreci komorové tekutiny, pravděpodobně zpomalením tvorby hydrogenuhličitanových iontů s následným snížením transportu sodíku a tekutin. Timolol-maleinát je neselektivním blokátorem betaadrenergických receptorů. Přesný mechanismus účinku timolol-maleinátu při snižování nitroočního tlaku nebyl dosud stanoven, i když studie s použitím fluoresceinu a tomografické techniky naznačují, že hlavním účinkem by mohla být omezená tvorba komorové vody. V některých studiích však bylo pozorováno i mírné zvýšení odtoku komorových tekutin. Kombinovaný účinek těchto dvou látek vede k většímu snížení nitroočního tlaku než při samostatné aplikaci každé složky.

Po lokální aplikaci snižuje tento léčivý přípravek zvýšený nitrooční tlak bez ohledu na to, zda souvisí, nebo nesouvisí s glaukomem. Zvýšený nitrooční tlak je hlavním rizikovým faktorem v patogenezi postižení očních nervů a glaukomatózní ztráty zorného pole. Tento léčivý přípravek snižuje nitrooční tlak bez běžných nežádoucích účinků miotik, jako jsou noční slepota, akomodační spasmus a pupilární konstrikce.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Byly provedeny klinické studie trvající až 15 měsíců s cílem srovnat účinek dorzolamid/timololu ve formě oční, roztoku v dávkování dvakrát denně (ráno a před spaním) na snížení nitroočního tlaku s odděleně a v kombinaci podávaným 0,5% timololem a 2,0% dorzolamidem pacientům s glaukomem nebo s oční hypertenzí, u kterých byla v těchto klinických studiích souběžná léčba považována za vhodnou. To zahrnovalo jak neléčené pacienty, tak pacienty nedostatečně léčené timololem v monoterapii. Před zařazením do studie byla většina pacientů léčena lokálními betablokátory v monoterapii. V analýze kombinovaných studií byl účinek dorzolamidu/timololu ve formě očních kapek, roztoku 2× denně na snižování nitroočního tlaku větší než při monoterapii buď 2% dorzolamidem 3× denně nebo 0,5% timololem 2× denně. Účinek dorzolamidu/timololu ve formě

očních kapek, roztoku 2 × denně na snižování nitroočního tlaku se rovnal účinku současné aplikace dorzolamidu 2 × denně a timololu 2 × denně. Účinek dorzolamidu/timololu ve formě očních kapek, roztoku 2 × denně na snižování nitroočního tlaku byl prokázán při měření v různých časových bodech přes den, přičemž tento účinek se zachoval v průběhu dlouhodobého podávání.

Pediatrická populace

Byla provedena tři měsíce trvající kontrolovaná klinická studie, jejímž primárním cílem bylo zdokumentování bezpečnosti 2% očního roztoku dorzolamid-hydrochloridu u dětí mladších 6 let. V této studii byl v otevřeném uspořádání dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku podáván 30 pacientům ve věku od 2 do 6 let, jejichž nitrooční tlak nebyl pomocí monoterapie dorzolamidem nebo timololem odpovídajícím způsobem zvládnut. Účinnost nebyla u těchto pacientů hodnocena. U této malé skupiny pacientů bylo podávání dorzolamidu/timololu ve formě očních kapek, roztoku dvakrát denně obecně dobře snášeno, přičemž 19 pacientů dokončilo celou léčebnou kúru a 11 pacientů léčbu ukončilo kvůli chirurgickému výkonu, změně medikace nebo z jiných důvodů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dorzolamid-hydrochlorid

Na rozdíl od perorálních inhibitorů karboanhydrázy umožňuje lokální aplikace dorzolamid-hydrochloridu, aby léčivá látka vyvíjela svůj účinek přímo v oku při podstatně nižších dávkách, a proto s menší systémovou expozicí. V klinických studiích to vedlo ke snížení nitroočního tlaku bez poruch acidobazické rovnováhy nebo změn v koncentracích elektrolytů, které jsou charakteristické pro perorální inhibitory karboanhydrázy.

Při lokální aplikaci se dorzolamid dostává do systémového oběhu. K vyhodnocení potenciálu k systémové inhibici karboanhydrázy po místní aplikaci byly měřeny koncentrace léčivé látky a metabolitů v červených krvinkách a v plazmě a inhibice karboanhydrázy v červených krvinkách. Při dlouhodobé aplikaci se dorzolamid hromadí v červených krvinkách v důsledku selektivní vazby na KA-II při současném zachování extrémně nízkých koncentrací léčivé látky. Mateřská léčivá látka vytváří jediný metabolit, N-desethyl, který inhibuje KA-II méně účinně než mateřská léčivá látka, ale inhibuje i méně aktivní izoenzym (KA-I). Metabolit se také hromadí v červených krvinkách, kde se primárně váže na KA-I. Dorzolamid se váže se střední intenzitou na proteiny v plazmě (přibližně z 33 %). Dorzolamid se primárně vylučuje v nezměněné podobě močí; metabolit se vylučuje močí rovněž. Po ukončení dávkování se dorzolamid vymývá z červených krvinek nelineárním způsobem; výsledkem je rychlý počáteční pokles koncentrace léčivé látky s následnou pomalejší fází vylučování s poločasem přibližně čtyři měsíce.

Pokud byl dorzolamid podáván perorálně ve snaze napodobit maximální systémovou expozici po dlouhodobé místní aplikaci do oka, bylo ustáleného stavu dosaženo do 13 týdnů. V ustáleném stavu nebyla v plazmě prakticky žádná volná léčivá látka ani metabolit; inhibice KA v červených krvinkách byla nižší, než se předpokládalo, že je nutná k farmakologickému účinku na funkci ledvin nebo k dýchání. Podobné farmakokinetické účinky byly pozorovány po chronické místní aplikaci dorzolamid-hydrochloridu. Někteří starší pacienti s poruchou funkce ledvin (odhadnutá hodnota clearance kreatininu 30–60 ml/min) vykazovali vyšší koncentrace metabolitů v červených krvinkách, tomuto nálezu však nebylo možno přiřadit žádné významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy a z klinického hlediska významné systémové nežádoucí účinky.

Timolo- maleinát

Ve studii plazmatických koncentrací léčivé látky u šesti jedinců byla systémová expozice timololu stanovena po lokální aplikaci oftalmického roztoku 0,5% timolol-maleinátu dvakrát denně. Průměrná hodnota maximální plazmatické koncentrace po ranní aplikaci byla 0,46 ng/ml a po odpolední aplikaci činila 0,35 ng/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnostní profil lokálně i celkově odděleně podaných komponent přípravku je dobře znám.

Dorzolamid

U králíků, kteří dostávali maternotoxické dávky dorzolamidu spojené s metabolickou acidózou, byly pozorovány malformace těl obratlů.

Timolol

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek.

Navíc nebyly u zvířat léčených lokálně dorzolamid-hydrochloridem a timolol-maleinátem v očním roztoku ani současně aplikovaným dorzolamid-hydrochloridem a timolol maleinátem pozorovány žádné nežádoucí účinky na oči. Studie *in vitro* a *in vivo* s každou ze složek mutagenní potenciál neprokázaly. Při terapeutických dávkách přípravku Dorzolamid/timolol Olikla se proto nepředpokládá významné riziko pro bezpečnost člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)

Hyetelosa

Natrium-citrát (E 331)

Hydroxid sodný (E 524) (k úpravě pH)

Roztok benzalkonium-chloridu

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření: 28 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá neprůhledná lahvička z polyethylenu střední hustoty zapečetěná LDPE kapátkem a HDPE šroubovacím uzávěrem garantující neporušenost obalu uložena v krabici.

Jedno 5ml balení obsahuje přibližně 141 kapek.

Velikosti balení: 1, 3 nebo 6 lahviček po 5 ml.

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.: 64/238/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 12. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 12. 2018