**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

1. **NÁZOV LIEKU**

Dorzolamid/timolol Olikla 20 mg/ml + 5 mg/ml očná roztoková instilácia

1. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

Jeden ml obsahuje 20 mg dorzolamidu (vo forme chloridu) a 5 mg timololu (vo forme maleinátu).

Jedna kvapka obsahuje približne 0,68–0,78 mg dorzolamidu a 0,16–0,20 mg timololu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jeden ml očnej roztokovej instilácie obsahuje 0,075 mg benzalkóniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

1. **LIEKOVÁ FORMA**

Očná roztoková instilácia.

Číry, mierne viskózny, bezfarebný vodný roztok.

pH: 5,0–6,0

Osmolalita: 242–323 mosm/kg

1. **KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1** **Terapeutické indikácie**

Dorzolamid/timolol Olikla je indikovaný na liečbu zvýšeného vnútroočného tlaku (VOT) u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo pseudoexfoliačným glaukómom, keď monoterapia lokálnymi betablokátormi nie je dostatočná.

**4.2** **Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Dávka je jedna kvapka Dorzolamid/timololu Olikla do (spojovkového vaku) postihnutého oka (očí) dvakrát denne.

Ak sa používa aj iný lokálny očný liek, odstup medzi jeho aplikáciou má byť najmenej desať minút.

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

Pre zabezpečenie správnej dávky sa hrot kvapkadla nemá rozširovať.

Pacienti majú byť tiež poučení, že očné roztoky sa pri nesprávnom používaní môžu kontaminovať bežnými baktériami, o ktorých je známe, že spôsobujú očné infekcie. Z použitia kontaminovaných roztokov môže vyplynúť vážne poškodenie oka a následná strata videnia.

Pacienti majú byť informovaní o správnom zaobchádzaní s očným liekom Dorzolamid/timolol Olikla.

*Pediatrická populácie*

Účinnosť u pediatrických pacientov nebola stanovená.

Bezpečnosť u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky nebola stanovená. (Informácie o bezpečnosti u pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 a < 6 rokov pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

*Pred porušením bezpečnostného tesnenia uzáveru si umyte ruky.*

1. Pred prvým použitím lieku musí byť bezpečnostné tesnenie uzáveru na hrdle fľaše neporušené. Pri neotvorenej fľaši je obvykle medzera medzi fľašou a uzáverom.

2. Uzáver fľaše sa má odskrutkovať.

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 stláčať, pokým do oka nespadne jedna kvapka. HROTOM

 KVAPKADLA SA NESMIE DOTÝKAŤ OKA ANI OČNÉHO VIEČKA.

5. Kroky 3 a 4 sa majú opakovať pri druhom oku, ak je to potrebné.

6. Ihneď po použití sa má nasadiť uzáver a fľaša sa má uzavrieť.

Ak je použitá nazolakrimálna oklúzia alebo privretie očných viečok v trvaní 2 minúty, systémová absorpcia je znížená. To môže mať za následok zníženie systémových vedľajších účinkov a zvýšenie lokálnej aktivity.

**4.3 Kontraindikácie**

Dorzolamid/timolol Olikla je kontraindikovaný u pacientov s:

* reaktívnym ochorením dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo bronchiálnej astmy v anamnéze, alebo so závažným chronickým obštrukčným ochorením pľúc,
* sínusovou bradykardiou, syndrómom chorého sínusu, sinoatriálnou blokádou, atrioventrikulárnou blokádou druhého alebo tretieho stupňa, ktorá nie je kontrolovaná kardiostimulátorom, manifestným srdcovým zlyhávaním, kardiogénnym šokom,
* závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo hyperchloremickou acidózou,
* precitlivenosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Vyššie uvedené kontraindikácie vyplývajú zo zložiek lieku, nie špecificky z ich kombinácie.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

*Kardiovaskulárne/respiračné reakcie*

Podobne ako iné lokálne aplikované očné lieky, dorzolamid/timolol sa absorbuje systémovo. V dôsledku beta-adrenergnej zložky - timololu - sa môžu vyskytovať rovnaké typy kardiovaskulárnych, pulmonálnych a iných nežiaducich účinkov pozorovaných pri použití systémových beta-adrenergných liečiv. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom očnom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

U pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami (napr. ischemická choroba srdca, Printzmetalova angína a srdcové zlyhanie) a hypotenziou sa má liečba betablokátormi kriticky zhodnotiť a má sa zvážiť liečba inými liečivami. U pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami majú byť sledované prejavy zhoršenia týchto chorôb a nežiaducich reakcií.

Vzhľadom na ich negatívny účinok na čas srdcovej kondukcie, sa majú betablokátory podávať s opatrnosťou u pacientov so srdcovou blokádou prvého stupňa.

*Poruchy ciev*

Pacienti so závažnou poruchou/ochoreniami periférnej cirkulácie (t.j. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) majú byť liečení s opatrnosťou.

*Respiračné poruchy*

Respiračné reakcie vrátane smrti v dôsledku bronchospazmu u pacientov s astmou boli hlásené po podaní niektorých očných betablokátorov.

Dorzolamid/timolol Olikla sa má používať s opatrnosťou u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a len ak potenciálny prínos prevažuje potenciálne riziko.

*Porucha funkcie pečene*

Očná roztoková instilácia Dorzolamid/timolol Olikla sa u pacientov s poškodením pečene neskúšala, preto sa má u takýchto pacientov podávať s opatrnosťou.

*Imunológia a precitlivenosť*

Tak ako iné lokálne aplikované očné lieky, aj tento liek môže byť absorbovaný systémovo. Dorzolamid obsahuje sulfónamidovú skupinu, ktorá sa vyskytuje aj pri sulfónamidoch. Pri lokálnom podávaní sa teda môžu vyskytnúť rovnaké typy nežiaducich reakcií, aké spôsobujú sulfónamidy pri systémovom podávaní, vrátane závažných reakcií ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak sa vyskytnú príznaky závažných reakcií alebo precitlivenosti, ukončite používanie tohto lieku.

Pri tomto lieku sa pozorovali lokálne očné nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sa pozorovali pri očnej instilácii s dorzolamidiumchloridu. Ak sa takéto reakcie objavia, je potrebné zvážiť ukončenie používania tohto lieku.

Pacienti s atopiou alebo závažnou anafylaktickou reakciou na rôzne alergény v anamnéze môžu byť počas užívania betablokátorov reaktívnejší na opakovanú expozíciu takýmto alergénom a nemusia odpovedať na zvyčajné dávky adrenalínu používané na liečbu anafylaktických reakcií.

*Súbežná liečba*

Ak sa timolol podáva pacientom, ktorí už užívajú systémové betablokátory, môže sa zosilniť účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémových betablokátorov. Odpoveď týchto pacientov sa má pozorne sledovať. Neodporúča sa používanie dvoch lokálne podávaných beta-adrenergných blokátorov (pozri časť 4.5).

Používanie dorzolamidu s perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy sa neodporúča.

*Ukončenie liečby*

Ak je potrebné ukončenie podávania očného timololu u pacientov s ischemickou chorobou srdca, liečba sa má vysadiť postupne, tak ako pri systémových betablokátoroch.

*Ďalšie účinky betablokády*

*Hypoglykémia/diabetes:*

Betablokátory sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov náchylných na vznik spontánnej hypoglykémie alebo u pacientov s labilným diabetom, pretože betablokátory môžu maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Betablokátory môžu tiež maskovať prejavy hypertyreózy. Náhle ukončenie liečby betablokátormi môže urýchliť zhoršenie príznakov.

*Ochorenia rohovky:*

Betablokátory na očné použitie môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky sa majú liečiť s opatrnosťou.

*Anestézia pri chirurgickom zákroku:*

Betablokátory na očné použitie môžu blokovať systémové účinky beta-agonistov, napr. adrenalínu. Anesteziológ má byť informovaný o tom, že pacient dostáva timolol. Liečba betablokátormi môže zhoršiť prejavy myasténie gravis.

*Ďalšie účinky inhibície karboanhydrázy*

Liečba perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy je spojená s urolitiázou ako následkom acidobázických porúch, hlavne u pacientov s obličkovými kameňmi v anamnéze. Hoci sa pri tomto lieku nepozorovali žiadne acidobázické poruchy, zriedkavo bola hlásená urolitiáza.

Pretože dorzolamid/timolol obsahuje lokálny inhibítor karboanhydrázy, ktorý sa absorbuje systémovo, u pacientov s obličkovými kameňmi v anamnéze môže byť pri používaní tohto lieku zvýšené riziko urolitiázy.

*Iné*

Liečba pacientov s akútnym glaukómom s uzavretým uhlom si vyžaduje okrem podávania látok znižujúcich vnútroočný tlak aj ďalšie terapeutické zákroky. U pacientov s akútnym glaukómom s uzavretým uhlom sa tento liek neskúšal.

Pri používaní dorzolamidu boli hlásené edém rohovky a ireverzibilná dekompenzácia rohovky u pacientov s už existujúcim chronickým poškodením rohovky a/alebo s vnútroočnou operáciou v anamnéze. U pacientov s nízkym počtom endoteliálnych buniek existuje zvýšená možnosť vzniku edému rohovky. Pri predpisovaní Dorzolamid/timololu Olikla týmto skupinám pacientov sa má postupovať s opatrnosťou.

Pri podávaní liečby potláčajúcej sekréciu komorového moku (napr. timolol, acetazolamid) sa po filtračných výkonoch vyskytlo odlúčenie chorioidey.

Tak ako pri ostatných antiglaukomatóznych liekoch, po dlhodobej liečbe boli u niektorých pacientov hlásené vymiznutia odpovede na lokálny timololiumhydrogenmaleinát. V klinických štúdiách, v ktorých sa sledovalo 164 pacientov počas najmenej troch rokov, sa však po počiatočnej stabilizácii nepozoroval žiadny významný rozdiel v priemernom vnútroočnom tlaku.

*Pomocné látky*

Dorzolamid/timolol Olikla obsahuje benzalkóniumchlorid. U benzalkóniumchloridu bolo hlásené, že spôsobuje podráždenie oka, symptómy suchého oka a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. U pacientov so suchými očami a pacientov, ktorých rohovka môže byť poškodená, sa má používať s opatrnosťou. V prípade predĺženej liečby sa majú pacienti sledovať.

*Používanie kontaktných šošoviek*

Benzalkóniumchlorid môže byť absorbovaný mäkkými kontaktnými šošovkami a spôsobiť ich odfarbenie. Pacienti majú byť poučení, aby si pred aplikáciou Dorzolamid/timololu Olikla vybrali kontaktné šošovky a počkali najmenej 15 minút po instilácii pred ich opätovným nasadením.

Pediatrická populácia

Pozri časť 5.1.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Špecifické interakčné štúdie s dorzolamid/timololom sa neuskutočnili.

V klinických štúdiách sa súbežne s týmto liekom systémovo podávali nasledujúce liečivá, pričom sa nepozorovali nežiaduce interakcie: ACE inhibítory, blokátory kalciového kanála, diuretiká, nesteroidné protizápalové lieky vrátane kyseliny acetylsalicylovej a hormóny (napr. estrogén, inzulín, tyroxín).

Existuje možnosť aditívnych účinkov vedúcich k hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii pri podávaní očného roztoku betablokátorov súbežne s perorálnymi blokátormi kalciového kanála, liečivami znižujúcimi hladiny katecholamínov alebo beta-adrenergnými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), srdcovými glykozidmi, parasympatomimetikami, guanetidínom, omamnými látkami a inhibítormi monoaminoxidázy (MAO).

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom bola hlásená zosilnená systémová betablokáda (napr. znížená srdcová frekvencia, depresia).

Hoci samotný dorzolamid/timolol má malý alebo nemá žiadny účinok na veľkosť zrenice, zriedkavo bola hlásená mydriáza pri súbežnom používaní očného roztoku betablokátorov a adrenalínu (epinefrínu).

Betablokátory môžu zvýšiť hypoglykemický účinok antidiabetík.

Perorálne beta-adrenergné blokátory môžu exacerbovať hypertenziu, ktorá môže vzniknúť po vysadení klonidínu.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Dorzolamid/timolol Olikla sa nemá používať počas gravidity.

Dorzolamid
Nie sú dostupné dostatočné klinické údaje u exponovaných gravidít. U králikov mal dorzolamid v maternotoxických dávkach teratogénny účinok (pozri časť 5.3).

Timolol
Neexistujú dostatočné údaje pre používanie timololu u gravidných žien. Timolol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Epidemiologické štúdie nepreukázali malformačné účinky, ale preukázali riziko spomalenia intrauterinného rastu, ak sa betablokátory podávali perorálne. Navyše, ak sa betablokátory podávali do pôrodu, pozorovali sa u novodorenca prejavy a príznaky betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia). Ak sa tento liek podáva až do pôrodu, novorodenca je potrebné počas prvých dní života starostlivo sledovať.

Dojčenie
Nie je známe, či sa dorzolamid vylučuje do materského mlieka u ľudí. U dojčiacich potkanov, ktoré dostávali dorzolamid, sa pozoroval pokles prírastku telesnej hmotnosti mláďaťa. Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách však nie je pravdepodobné, že by sa v materskom mlieku objavili dostatočné množstvá na to, aby vyvolali klinické prejavy betablokády u dojčaťa. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Ak je potrebná liečba Dorzolamid/timololom Olikla, dojčenie sa neodporúča.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

O účinkoch na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje sa nevykonali žiadne štúdie. Možné vedľajšie účinky, ako napr. rozmazané videnie, môžu ovplyvňovať schopnosť niektorých pacientov viesť motorové vozidlá a/alebo obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

V klinických štúdiách s dorzolamid/timololom boli pozorované nežiaduce reakcie rovnaké ako nežiaduce reakcie predtým hlásené pre dorzolamidiumchlorid a/alebo timololiumhydrogenmaleinát.

V rámci klinických štúdií sa dorzolamid/timololom liečilo 1 035 pacientov. Približne 2,4 % všetkých pacientov prerušilo liečbu týmto liekom pre lokálne očné nežiaduce reakcie; približne 1,2 % všetkých pacientov prerušilo liečbu v dôsledku lokálnych nežiaducich reakcií svedčiacich o alergii alebo precitlivenosti (ako napr. zápal očného viečka alebo konjunktivitída).

Tak ako iné lokálne aplikované očné lieky, timolol sa absorbuje do systémovej cirkulácie. Môže to spôsobiť podobné nežiaduce účinky, ako sa pozorovali pri systémových betablokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom očnom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Uvádzané nežiaduce reakcie zahŕňajú reakcie pozorované v rámci skupiny očných betablokátoroch.

Počas klinických štúdií alebo po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie pre dorzolamid/timolol očnú roztokovú instiláciu alebo jednu zo zložiek: Veľmi časté (≥ 1/10), Časté (≥ 1/100 až < 1/10), Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) a Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000). Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Trieda orgánových systémov (MedDRA)** | **Zloženie lieku** | **Veľmi časté** | **Časté** | **Menej časté** | **Zriedkavé** | **Neznáme\*\*** |
| **Poruchy imunitného systému** | Dorzolamid/Timolol |  |   |   | prejavy a príznaky systémových alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, pruritu, vyrážky, anafylaxie |   |
| Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |   |   | prejavy a príznaky alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, ohraničenej alebo generalizovanej vyrážky, anafylaxie | pruritus |
| **Poruchy metaboliz­mu a výživy** | Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |   |   |   | hypoglyké­mia |
| **Psychické poruchy** | Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |   | depresia\* | insomnia\*, nočné mory\*, strata pamäti |   |
| **Poruchy nervového systému** | Dorzolamid (vo forme chloridu)očná roztoková instilácia |   | bolesť hlavy\* |  | závrat\*, parestézia\* |   |
| Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   | bolesť hlavy\* | závrat\*, synkopa\* | parestézia\*, zhoršenie prejavov a príznakov myasténie gravis, znížené libido\*, mozgovocievna príhoda\*, cerebrálna ischémia |   |
| **Poruchy oka** | Dorzolamid/Timolol | pálenie a pichanie | nastrieknutie spojoviek, rozmazané videnie, erózia rohovky, svrbenie očí, slzenie |   |   |   |
| Dorzolamid (vo forme chloridu) očná roztoková instilácia |   | zápal očného viečka\*, podráždenie očného viečka\* | iridocyklití­da\* | iritácia vrátane začervenania\*, bolesť\*, chrasty očného viečka\*, prechodná myopia (ktorá sa upravila po prerušení liečby), edém rohovky\*, očná hypotónia\*, odlúčenie chorioidey (po filtračných výkonoch)\* |  |
| Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   | prejavy a príznaky očného podráždenia vrátane blefaritídy\*, keratitída\*, zníženie citlivosti rohovky, a suchosť očí\* | poruchy videnia vrátane refraktér­nych zmien (v niekto­rých prípa­doch v dôsledku ukončenia miotickej liečby)\* | ptóza, diplopia, odlúčenie chorioidey po filtračných výkonoch\* (pozri 4.4 Osobitné opatrenia o upozornenia pri používaní) | svrbenie, slzenie, začervena­nie, rozma­zané videnie, erózia rohovky |
| **Poruchy ucha a labyrintu** | Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |   |   | tinitus\* |   |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |   | bradykardia\* | bolesť hrudníka\*, palpitácie\*, edém\*, arytmia\*, kongestívne srdcové zlyhanie\*, zastavenie srdca\*, srdcový blok  | atrioventriku­lárna blokáda, zlyhanie srdca |
| **Poruchy ciev** | Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |   |   | hypotenzia\*, klaudikácia, Raynaudov fenomén\*, studené ruky a chodidlá\* |   |
| **Poruchu dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | Dorzolamid/Timolol |   | sínusitída |  | dýchavičnosť, respiračné zlyhanie, rinitída, zriedkavo bronchospazmus |   |
| Dorzolamid (vo forme chloridu) očná roztoková instilácia |   |   |   | epistaxa\* |  |
| Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |   | dyspnoe\* | bronchospaz­mus (predovšetkým u pacientov s bronchospas­tickým ochorením v anamnéze)\*, respiračné zlyhanie, kašeľ\* |   |
| **Poruchy gastrointes­tinálneho traktu** | Dorzolamid/Timolol | porucha chuti |   |   |   |   |
| Dorzolamid (vo forme chloridu) očná roztoková instilácia |   | nauzea\* |  | dráždenie hrdla, sucho v ústach\* |   |
| Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |   | nauzea\*, dyspepsia\* | hnačka, suchosť v ústach\* | porucha chuti, bolesť brucha, vracanie |
| **Poruchy kože a podkožné­ho tkaniva** | Dorzolamid/Timolol |   |   |   | kontaktná dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza |   |
| Dorzolamid (vo forme chloridu) očná roztoková instilácia |   |   |   | vyrážka\* |  |
| Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |   |   | alopécia\*, psoriaziformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy\* | kožná vyrážka |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivové­ho tkaniva** | Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |   |   | systémový lupus erythematosus | myalgia |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | Dorzolamid/Timolol |   |  | urolitiáza |  |  |
| **Poruchy reprodukč­ného systému a prsníkov** | Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |  |  | Peyronieho choroba\*,znížené libido | sexuálna dysfunkcia |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | Dorzolamid (vo forme chloridu) očná roztoková instilácia |   | malátnosť/únava\* |  |  |  |
| Timolol (vo forme maleinátu) očná roztoková instilácia |   |  | malátnosť/únava\* |  |  |

\* Tieto nežiaduce reakcie boli tiež pozorované pri očnej roztokovej instilácii dorzolamid/timolol po uvedení lieku na trh.

\*\*Pri očných betablokátoroch sa pozorovali ďalšie nežiaduce reakcie a teoreticky sa môžu objaviť pri dorzolamid/timolole.

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

O predávkovaní očnou roztokovou instiláciou dorzolamid/timolol po jej náhodnom alebo úmyselnom užití u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Príznaky

Existujú hlásenia o neúmyselnom predávkovaní očným roztokom timololiumhydrogenmaleinátu, ktoré viedlo k podobným systémovým účinkom ako po podaní systémových beta-adrenergných blokátorov, ako napr. závrat, bolesť hlavy, dýchavičnosť, bradykardia, bronchospazmus a zastavenie srdca. Najčastejšie prejavy a príznaky, ktoré možno očakávať po predávkovaní dorzolamidom, sú elektrolytová nerovnováha, vývoj acidotického stavu a prípadne účinky na centrálny nervový systém.

O predávkovaní hydrochloridom dorzolamidu po jeho náhodnom alebo úmyselnom užití u ľudí sú dostupné len obmedzené údaje. Po perorálnom užití bola hlásená somnolencia. Po lokálnej aplikácii boli hlásené: nauzea, závrat, bolesť hlavy, únava, abnormálne sny a dysfágia.

Liečba

Liečba má byť symptomatická a podporná. Treba sledovať hladiny elektrolytov v sére (najmä draslík) a pH krvi. Štúdie preukázali, že timolol sa iba ťažko dialyzuje.

1. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**
	1. **Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatiká a miotiká, Betablokátory, Timolol, kombinácie.

ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

Dorzolamid/timolol Olikla očná roztoková instilácia obsahuje dve zložky: dorzolamidiumchlorid a  timololiumhydrogenmaleinát. Každá z týchto dvoch zložiek znižuje zvýšený vnútroočný tlak znížením sekrécie komorového moku, avšak rozdielnym mechanizmom účinku.

Dorzolamidiumchlorid je účinný inhibítor ľudskej karboanhydrázy II. Inhibícia karboanhydrázy v ciliárnych výbežkoch oka znižuje sekréciu komorového moku, pravdepodobne tým, že spomaľuje tvorbu bikarbonátových iónov s následným znížením transportu sodíka a tekutiny. Timololiumhydrogenmaleinát je neselektívny blokátor beta-adrenergných receptorov. Presný mechanizmus účinku timololiumhydrogenmaleinátu v znižovaní vnútroočného tlaku nie je doteraz jasne stanovený, hoci fluorescenčná štúdia a tonografické štúdie naznačujú, že dominantný účinok môže byť spájaný so zníženou tvorbou tekutiny. V niektorých štúdiách sa však pozorovalo tiež mierne zvýšenie odtoku. Kombinovaný účinok týchto dvoch látok vedie k výraznejšiemu zníženiu vnútroočného tlaku (VOT) v porovnaní s účinkom samostatného podania jednotlivých zložiek lieku.

Po lokálnom podaní tento liek znižuje zvýšený vnútroočný tlak, či už súvisí alebo nesúvisí s glaukómom. Zvýšený vnútroočný tlak je hlavný rizikový faktor v patogenéze poškodenia zrakového nervu a glaukomatóznej straty zorného poľa.

Tento liek znižuje vnútroočný tlak bez bežných vedľajších účinkov miotík, ako sú šeroslepota, akomodačný kŕč a zúženie zreníc.

Farmakodynamické účinky

*Klinické účinky*

V klinických štúdiách s dĺžkou trvania až do 15 mesiacov sa porovnával účinok na znižovanie VOT pri podávaní očnej roztokovej instilácie dorzolamid/timololu dvakrát denne (ráno a pred spaním) s účinkom samostatne alebo súbežne podávaného 0,5 % timololu a 2 % dorzolamidu u pacientov s glaukómom alebo očnou hypertenziou, u ktorých bola v skúšaniach súbežná liečba považovaná za vhodnú. Patrili sem neliečení pacienti a pacienti neadekvátne kontrolovaní monoterapiou timololom. Väčšina pacientov bola pred zaradením do štúdie liečená lokálnymi betablokátormi v monoterapii. V analýze kombinovaných štúdií bolo zníženie VOT pri podávaní očnej roztokovej instilácie dorzolamid/timololu dvakrát denne výraznejšie ako pri monoterapii buď 2 % dorzolamidom podávaným trikrát denne alebo 0,5 % timololom podávaným dvakrát denne. Zníženie VOT pri podávaní očnej roztokovej instilácie dorzolamid/timololu dvakrát denne bolo ekvivalentné jeho zníženiu pri súbežnej liečbe dorzolamidom podávaným dvakrát denne a timololom podávaným dvakrát denne. Meraním v rôznych časových bodoch bolo preukázané, že zníženie VOT pri podávaní očnej roztokovej instilácie dorzolamid/timololu dvakrát denne trvá počas celého dňa a tento účinok sa udržiava počas dlhodobého podávania.

Pediatrická populácia

Uskutočnila sa 3-mesačná kontrolovaná štúdia s primárnym cieľom dokumentovať bezpečnosť 2 % očnej instilácie dorzolamidiumchloridu u detí mladších ako 6 rokov. V nezaslepenej fáze tejto štúdie bola očná roztoková instilácia dorzolamid/timololu podávaná 30 pacientom mladším ako 6 rokov a vo veku 2 rokov alebo starším, ktorých VOT nebol dostatočne kontrolovaný monoterapiou dorzolamidom alebo timololom. Účinnosť u týchto pacientov nebola stanovená. V tejto malej skupine pacientov bolo podávanie očnej roztokovej instilácie dorzolamid/timololu dvakrát denne vo všeobecnosti dobre tolerované, 19 pacientov dokončilo liečebné obdobie a 11 pacientov ho ukončilo z dôvodu chirurgického zákroku, zmeny liečby alebo iných dôvodov.

* 1. **Farmakokinetické vlastnosti**

 *Dorzolamid (vo forme chloridu)*

Na rozdiel od perorálnych inhibítorov karboanhydrázy, lokálne podanie dorzolamidiumchloridu umožňuje liečivu pôsobiť priamo v oku pri podstatne nižších dávkach a teda pri menšej systémovej expozícii. V klinických skúšaniachto viedlo k zníženiu VOT bez porúch acidobázickej rovnováhy či zmien elektrolytov, ktoré sú typické pre perorálne inhibítory karboanhydrázy.

Pri lokálnom podaní sa dorzolamid dostáva do systémovej cirkulácie. Aby sa určil potenciál inhibície systémovej karboanhydrázy po lokálnom podaní, merali sa koncentrácie liečiva a jeho metabolitu v erytrocytoch a plazme a inhibícia karboanhydrázy v erytrocytoch. Dorzolamid sa pri chronickom podávaní kumuluje v erytrocytoch v dôsledku selektívnej väzby na KA-II, pričom v plazme sa udržiava extrémne nízka koncentrácia voľného liečiva. Z materského liečiva sa tvorí jediný N-dezetylovaný metabolit, ktorý inhibuje KA-II menej účinne ako materské liečivo, ale inhibuje aj menej aktívny izoenzým (KA-I). Metabolit sa tiež kumuluje v erytrocytoch, kde sa viaže predovšetkým na KA-I. Dorzolamid sa stredne silno viaže na plazmatické bielkoviny (približne 33 %). Dorzolamid sa vylučuje predovšetkým nezmenený močom; metabolit sa tiež vylučuje močom. Po skončení podávania sa dorzolamid vyplavuje z erytrocytov nelineárne, čo má za následok počiatočný rýchly pokles koncentrácie liečiva, po ktorom nasleduje pomalšia eliminačná fáza s polčasom približne štyri mesiace.

Ak sa dorzolamid podával perorálne, aby sa simulovala maximálna systémová expozícia po dlhodobom lokálnom očnom podávaní, rovnovážny stav sa dosiahol do 13 týždňov. V rovnovážnom stave sa v plazme prakticky nenachádzalo žiadne voľné liečivo alebo jeho metabolit. Inhibícia KA v erytrocytoch bola slabšia, než je predpokladaná inhibícia potrebná na farmakologické ovplyvnenie renálnej funkcie alebo dýchania. Podobné farmakokinetické výsledky sa pozorovali po chronickom lokálnom podávaní dorzolamidiumchloridu. Niektorí starší pacienti s poruchou obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu 30-60 ml/min) mali vyššie koncentrácie metabolitu v erytrocytoch, tomuto nálezu však nebolo možné priamo pripísať žiadne významné rozdiely v inhibícii karboanhydrázy a žiadne klinicky významné systémové nežiaduce účinky.

*Timolol (vo forme maleinátu)*

V štúdii plazmatickej koncentrácie liečiva u šiestich osôb bola stanovená systémová expozícia timololu po lokálnom podaní 0,5 % očnej instilácie timololiumhydrogenmaleinátu dvakrát denne. Priemerná maximálna koncentrácia v plazme po rannom podaní bola 0,46 ng/ml a po popoludňajšom podaní 0,35 ng/ml.

* 1. **Predklinické údaje o bezpečnosti**

Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých zložiek lieku je dobre stanovený.

Dorzolamid

U králikov sa po podaní maternotoxických dávok dorzolamidu spojených s metabolickou acidózou pozorovali malformácie tiel stavcov.

Timolol

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok.

Navyše, u zvierat, ktorým sa podávala lokálna očná instilácia dorzolamidiumchloridu a timololiumhydrogenmaleinátu samostatne alebo v kombinácii, sa nepozorovali žiadne oftalmologické nežiaduce účinky. *In vitro* a*in vivo* štúdie s jednotlivými zložkami nepreukázali mutagénny potenciál. Pri podávaní Dorzolamid/timololu Olikla v terapeutických dávkach sa preto nepredpokladá žiadne významné riziko z hľadiska bezpečnosti u človeka.

1. **FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**
	1. **Zoznam pomocných látok**

Manitol (E421)

Hydroxyetylcelulóza

Citronan sodný (E331)

Hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH)

Benzalkóniumchlorid, roztok

Voda na injekciu

* 1. **Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

* 1. **Čas použiteľnosti**

3 roky

Po prvom otvorení: 28 dní.

* 1. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

* 1. **Druh obalu a obsah balenia**

Biela nepriehľadná fľaša z polyetylénu strednej hustoty zapečatená LDPE kvapkadlom a HDPE skrutkovacím uzáverom s bezpečnostný tesnením v papierovej škatuľke.

Jedno 5 ml balenie obsahuje približne 141 kvapiek.

Veľkosti balenia: 1, 3 alebo 6 fľašiek po 5 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

* 1. **Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

64/0371/18-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

1. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2018