

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dorzolamide/Timolol Polpharma 20 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 20 mg dorzolamidu jako dorzolamid-hydrochloridu a 5 mg timololu jako timolol-maleinátu.

Jedna kapka (přibližně 35 µl) obsahuje 0,70 mg dorzolamidu a 0,18 mg timololu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky)

Čirý, bezbarvý, mírně viskózní roztok

pH: 5,0-6,0

Osmolarita: 240-320 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dorzolamide/Timolol Polpharma je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s pseudoexfoliačním glaukomem, pokud je monoterapie lokálním beta-blokátorem nedostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka je jedna kapka přípravku Dorzolamide/Timolol Polpharma do (spojivkového vaku) postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

Používá-li se více než jeden lokálně podávaný oční lék, je nutné podávat přípravek Dorzolamide/Timolol Polpharma a jiné léky s nejméně desetiminutovým odstupem. Oční masti mají být podávány jako poslední.

Pacienti musí být poučeni, aby si umyli ruce před použitím přípravku a aby zabránili kontaktu hrotu kapátka s okem nebo okolními tkáněmi, jelikož může dojít k poranění oka (viz návod k použití).

Pacienti musí 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 být závažné poškození očí s následnou ztrátou zraku.

Použitím nazolakrimální okluze nebo zavřením víček po aplikaci po dobu 2 minut, lze snížit systémovou absorpci. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení místního účinku léčiva.

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 ≥ 2 a < 6 let viz bod 5.1.

Způsob podání

Oční podání.

Dorzolamide/Timolol Polpharma je sterilní roztok, který neobsahuje konzervační látky.

Před podáním očních kapek:

- Při prvním použití si má pacient před vkápnutím kapky do oka nejprve nacvičit používání lahvičky s kapátkem tak, že ji pomalu stiskne a kápne jednu kapku do vzduchu, směrem od oka.
- Když si je pacient jistý, že dokáže aplikovat jednu kapku najednou, má si zvolit polohu, která je pro vkápnutí kapek nejpohodlnější (pacient může sedět, ležet na zádech nebo stát před zrcadlem).

Návod k použití:

1. Pacient si má před použitím tohoto přípravku pečlivě umýt ruce.
2. Pokud jsou obal nebo lahvička poškozená, přípravek se nesmí používat.
3. Při prvním použití léku je třeba odšroubovat uzávěr poté, co se pacient ujistí, že pojistný kroužek na uzávěru nebyl porušen. Pacient má cítit mírný odpor, dokud se tento kroužek garantující neporušenost obalu neodlomí.
4. Pokud je pojistný kroužek uvolněný, má se vyhodit, protože může spadnout do oka a způsobit zranění.
5. Pacient má zaklonit hlavu a jemně stáhnout dolní víčko, aby se mezi okem a víčkem vytvořila kapsa. Je třeba zabránit kontaktu špičky lahvičky s okem, víčky nebo prsty, aby nedošlo ke kontaminaci roztoku.
6. Pomalým stisknutím lahvičky se do kapsy vkápne jedna kapka. Pacient má lahvičku uprostřed jemně stisknout a nechat kapku spadnout do oka. Mezi stisknutím a uvolněním kapky může být několikasekundová prodleva. Pacient nemá mačkat příliš silně, pokud si není jistý, jak tento lék podat, má se zeptat lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
7. Pacient by měl zavřít oko a stisknout prstem vnitřní koutek oka asi na dvě minuty. Toto opatření napomůže tomu, aby se přípravek nedostal do celého těla.
8. Pacient má zopakovat kroky 5, 6 a 7 na druhém oku, pokud mu to lékař nařídil.
9. Po použití a před opětovným uzavřením je třeba lahvičku jednou protřepat směrem dolů, aniž by se pacient dotkl hrotu kapátka, aby došlo k odstranění zbytků tekutiny na hrotu. To je nezbytné pro zajištění aplikace dalších kapek. Po vkápnutí je třeba uzávěr lahvičky zašroubovat.

Pokud se kapka nedostane do oka pacienta, má to zkusit znovu.

Při použití nazolakrimální okluze nebo zavření očí po dobu 2 minut se systémová absorpce snižuje. Tím může dojít ke snížení systémových nežádoucích účinků a zvýšení lokálního účinku.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Dorzolamide/Timolol Polpharma je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze, těžká forma chronické obstrukční plicní nemoci
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriální blokádou, AV blokádou 2. nebo 3. stupně nekontrolovaným pacemakerem, klinicky zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem
- těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) nebo s hyperchloremickou acidózou
- hypersenzitivitou na jednu nebo obě 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, i timolol je absorbován systémově. Vzhledem k beta-adrenergnímu účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových beta-blokátorů. 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 a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými beta-blokátory má být kriticky posouzena nutnost léčby očními beta-blokátory 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 beta-blokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokádou 1. stupně mají podávat beta-blokátory 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 beta-blokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Dorzolamid/Timolol Polpharma používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

Porucha funkce jater

Kombinace dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, nebyla u pacientů s poruchou funkce jater hodnocena, a proto musí být u takových pacientů používána s opatrností.

Imunita 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 podání sulfonamidů, včetně závažných reakcí, jako je Stevensův–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 vysazení přípravku Dorzolamide/Timolol Polpharma.

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

Pacienti s anamézou kontaktní hypersenzitivity na stříbro by tento přípravek neměli používat, protože kapky mohou obsahovat stopy stříbra z lahvičky.

Souběžná terapie

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou beta-blokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové beta-blokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována. Používání 2 topických beta-blokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Podávání dorzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Vysazení léčby

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

Další účinky blokady beta-receptorů

Hypoglykemie/diabetes mellitus

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány oční beta-blokátory s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykemie.

Beta-blokátory mohou rovněž maskovat příznaky hyperthyroidismu. Náhlé vysazení terapie beta-blokátory může vést ke zhoršení symptomů.

Korneální poruchy

Oční beta-blokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Chirurgická anestezie

Oční beta-blokátory mohou blokovat systémový účinek beta-agonistů (např. epinefrinu). Anesteziolog má být informován, pokud pacient používá timolol.

Terapie beta-blokátory může zhoršit příznaky myasthenia gravis.

Další účinky inhibice karboanhydrázy

Léčba perorálními inhibitory karboanhydrázy byla dávana do souvislosti s urolitiázou v důsledku poruchy acidobazické rovnováhy, zvláště u pacientů s urolitiázou v anamnéze. Přestože při používání přípravku obsahujícího timolol (s konzervační látkou) nebyly pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, občas se objevily zprávy o urolitiáze. Protože přípravek Dorzolamide/Timolol Polpharma obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s urolitiázou v anamnéze při užívání tohoto léčivého přípravku existovat 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 byly při používání dorzolamidu popsány otoky rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky. U

pacientů s nízkými počty endoteliálních buněk je ke vzniku edému rohovky zvýšený potenciál. Při předepisování přípravku Dorzolamide/Timolol Polpharma těmto skupinám pacientů je nutno přijmout bezpečnostní opatření.

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey 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 timolol–maleinát. V klinických studiích sledujících 164 pacientů po dobu minimálně tří let však nebyly po počáteční stabilizaci zjištěny žádné signifikantní rozdíly v průměrném nitroočním tlaku.

Používání kontaktních čoček

Dorzolamid/timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok nebyl hodnocen u pacientů používající kontaktní čočky.

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 společně s následujícími systémově podanými přípravky, aniž byly zjištěny nežádoucí účinky: 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 beta-blokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, látek vyvolávajících depleci katecholaminů, beta-blokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasympatomimetik, guanethidinu, narkotik a inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO).

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

I když má dorzolamid/timolol (s obsahem konzervačních látek) malý nebo nulový účinek na velikost zornice, příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční beta-blokátory používány spolu s epinefrinem.

Beta-blokátory mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik.

Perorálně podávané beta-adrenergní blokátory mohou exacerbovat rebound hypertenzi, která může následovat po vysazení klonidinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Dorzolamide/Timolol Polpharma se nemá během těhotenství používat.

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 beta-blokátory neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání beta-blokátorů. Navíc byly symptomy systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly beta-blokátory 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. Beta-blokátory 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 beta-blokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2. Pokud je léčba přípravkem Dorzolamide/Timolol Polpharma 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 rozmazané vidění, mohou ovlivnit schopnost řídit vozidla a/nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích s dorzolamidem/timololem, 20 mg/ml + 5 mg/ml, oční kapky, roztok bez konzervantů byly pozorovány takové nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny po podání dorzolamid-hydrochloridu a/nebo timolol-maleinátu s konzervační látkou.

Během klinických studií bylo celkem 1 035 pacientů léčeno dorzolamidem/timololem s obsahem konzervačních látek. Přibližně 2,4 % všech pacientů léčbu očním roztokem dorzolamid-hydrochloridu/timolol-maleinátu s obsahem konzervačních látek ukončilo kvůli lokálním očním nežádoucím účinkům; přibližně 1,2 % všech pacientů léčbu ukončilo kvůli lokálním nežádoucím účinkům připomínajícím alergii nebo hypersenzitivitu (jako je blefaritida a konjunktivitida).

Dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát (bez konzervačních látek) vykazuje v dvojité maskované srovnávací studii s opakovanými dávkami podobný bezpečnostní profil jako dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát (s obsahem konzervačních látek).

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii i timolol je absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových beta-blokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny pro dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát (bez konzervačních látek) nebo jednu z jeho složek, a to buď během klinických studií nebo při použití po uvedení na trh

[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-hydrochlorid a timolol-maleinát (bez konzervačních látek)				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, pruritu, vyrážky, anafylaxe	
	Timolol-maleinát, oční kapky, roztok				známky a příznaky alergických reakcí včetně angioedému, kopřivky, lokalizované a generalizované vyrážky, anafylaxe	pruritus**
Poruchy metabolismu a výživy	Timolol-maleinát, oční kapky, roztok					hypoglykemie**
Psychiatrické poruchy	Timolol-maleinát, oční kapky, roztok			deprese*	insomnie*, noční můry*, ztráta paměti	halucinace
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 myasthenia gravis, snížené libido*, cerebrovaskulární příhoda*, mozková ischemie	
Poruchy oka	Dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát (bez konzervačních látek)	pálení a píchání	konjunktivální injekce, rozmazané vidění, eroze rohovky, svědění oka, slzení			
	Dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky, roztok		blefaritida*, podráždění víček*	iridocyklitida*	podráždění, včetně zarudnutí*, bolest*, tvorba krust na víčkách*, přechodná myopie (která po ukončení léčby vymizela), otok rohovky*, oční hypotonie*, odchlípení cévnatky	pocit cizího tělesa v oku, fotofobie

					(po filtračním výkonu)*	
	Timolol-maleinát, oční kapky, roztok		příznaky a známky podráždění oka včetně blefaritidy*, keratitidy*, snížení citlivosti rohovky a pocit suchého oka*	poruchy zraku, včetně změn lomu světla (v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby)*	ptóza, diplopie, odchlípnutí cévnatky po filtračním výkonu* (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)	svědění**, slzení**, zarudnutí**, rozmazané vidění**, eroze rohovky**
Poruchy ucha a labyrintu	Timolol-maleinát, oční kapky, roztok				tinitus*	
Srdeční poruchy	Timolol-maleinát, oční kapky, roztok			bradykardie*	bolest na hrudi*, palpitace*, otoky*, arytmie*, městnavé srdeční selhání*, zástava srdce*, srdeční blokáda	atrioventrikulární blok**, srdeční selhání**
	Dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky, roztok					palpitace, tachykardie
Cévní poruchy	Timolol-maleinát, oční kapky, roztok				hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, studené ruce a nohy*	
	Dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky, roztok					hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát (bez konzervačních látek)		sinusitida		dušnost, respirační selhání, rinitida, vzácně bronchospasmus	
	Dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky, roztok				epistaxe*	dyspnoe
	Timolol-maleinát oční kapky, roztok			dušnost*	bronchospasmus (především u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou)*, respirační selhání, kašel*	

Gastrointestinální poruchy	Dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát (bez konzervačních látek)	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-hydrochlorid a timolol-maleinát (bez konzervačních látek)				kontaktní dermatitida, Stevensův–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-hydrochlorid a timolol-maleinát (bez konzervačních látek)			urolitiáza		
Poruchy reprodukčního 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 dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu s obsahem konzervačních látek na trh.

** Nežádoucí účinky byly pozorovány i u ostatních očních betablokátorů a mohou se vyskytnout po podání dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu bez obsahu konzervačních látek.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Žádné údaje ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu s obsahem konzervačních látek nebo dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu bez obsahu konzervačních látek 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 beta-adrenergických 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, beta-blokátory, timolol, kombinace, ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Přípravek Dorzolamide/Timolol Polpharma 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. Inhibice karboanhydrázy v ciliárních procesech oka snižuje sekreci komorové tekutiny, pravděpodobně zpomalením tvorby hydrogenuhličitánových iontů s následným snížením transportu sodíku a tekutin. Timolol-maleinát je neselektivním blokátorem beta-adrenergických 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 dorzolamid/timolol 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 v délce až 15 měsíců s cílem srovnat účinek dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu (přípravek s konzervačními látkami) 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 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 beta-blokátory v monoterapii. V analýze kombinovaných studií byl účinek dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu (přípravek s konzervačními látkami) 2x denně na snižování nitroočního tlaku větší než při monoterapii buď 2% dorzolamidem 3x denně nebo 0,5% timololem 2x denně. Účinek dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu (přípravek s konzervačními látkami) 2x denně na snižování nitroočního tlaku se rovnal účinku současné aplikace dorzolamidu 2x denně a timololu 2x denně. Účinek dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu (přípravek s konzervačními látkami) 2x denně na snižování nitroočního tlaku byl prokázán při měření v různých časových bodech přes den, přičemž tento účinek se zachoval v průběhu dlouhodobého podávání.

V dvojité maskované studii s paralelní kontrolní skupinou s aktivní léčbou měly u 261 pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem ≥ 22 mmHg na jednom nebo obou očích měly dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát (přípravek bez konzervačních látek) účinek na snížení IOP rovnocenný účinku dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu (přípravek s konzervačními látkami). Bezpečnostní profil dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu (přípravek bez konzervačních látek) byl podobný jako u dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu (přípravek s konzervačními látkami).

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-hydrochloridu a timolol-maleinátu (přípravek s konzervačními látkami) podáván 30 pacientům ve věku < 6 let ale ≥ 2 roky, jejichž nitrooční tlak nebyl pomocí monoterapie dorzolamidem nebo timololem odpovídajícím způsobem zvládnut. Efektivnost- nebyla u těchto pacientů hodnocena. U této malé skupiny pacientů bylo podávání dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu (přípravek s konzervačními látkami) dvakrát denně obecně dobře snášeno, přičemž 19 pacientů dokončilo celou léčebnou kúru a 11 pacientů léčbu vysadilo 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 dýchání. Podobné farmakokinetické účinky byly pozorovány po chronické místní aplikaci dorzolamid-hydrochloridu. Někteří starší pacienti s poruchou funkce ledvin (odhadnutá hodnota CrCl 30–60 ml/min) vykazovali vyšší koncentrace metabolitů v erytrocytech, tomuto nálezu však nebylo možno přiřadit žádné významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy a z klinického hlediska významné systémové nežádoucí účinky.

Timolol-maleinát

Ve studii plazmatických koncentrací léčivé látky u šesti jedinců byla systémová expozice timololu stanovena po lokální aplikaci oftalmického 0,5% roztoku 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 přípravku

Oční i systémový bezpečnostní profil jednotlivých složek je dobře doložen.

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 Dorzolamide/Timolol Polpharma se proto nepředpokládá významné riziko pro bezpečnost člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyetelosa

Mannitol (E 421)

Dihydrát natrium-citrátu (E 331)

Hydroxidu sodný (E 524) (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Lahvička 5 ml

Zlikvidujte 60 dní po prvním otevření lahvičky.

Lahvička 10 ml

Zlikvidujte 90 dní po prvním otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky pro uchovávání přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení se skládá z bílých LDPE lahviček s vícedávkovým HDPE kapátkem se silikonovým ventilem a HDPE šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu a z krabičky.

1 lahvička x 5 ml

3 lahvičky x 5 ml

1 lahvička x 10 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/214/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 8. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 6. 2026