

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dorzolamid/timolol Olikla 20 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 20 mg dorzolamidu (vo forme chloridu) a 5 mg timololu (vo forme maleátu). Jedna kvapka obsahuje približne 0,68 – 0,78 mg dorzolamidu a 0,16 – 0,20 mg timololu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jeden ml očných roztokových kvapiek obsahuje 0,075 mg benzalkónium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky.
Číry, mierne viskózný, bezfarebný vodný roztok.

pH: 5,0 – 6,0
Osmolalita: 242 – 323 mOsm/kg

4. 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.

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. Pre zabezpečenie správnej dávky sa hrot kvapkadla nemá rozširovať.

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. Pri použití nazolakrimálnej oklúzie alebo zatvorenia viečok na 2 minúty sa zníži systémová absorpcia. To môže mať za následok zníženie systémových vedľajších účinkov a zvýšenie lokálneho účinku.
6. Kroky 3 – 5 sa majú opakovať pri druhom oku, ak vám to nariadi váš lekár.
7. Ihneď po použití sa má nasadiť uzáver a fľaša sa má uzavrieť.

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).

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 blokádu, atrioventrikulárnou blokádu 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;
- precitlivosťou na jedno alebo obe 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, timolol sa absorbuje systémovo. V dôsledku beta-adrenergného účinku 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, Prinzmetalova 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 blokádu 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

Očné roztokové kvapky Dorzolamid/timolol Olikla sa u pacientov s poškodením pečene neskúšala, preto sa má u takýchto pacientov podávať s opatrnosťou.

Imunológia a precitlivosť

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, ukončíte používanie tohto lieku.

Pri tomto lieku sa pozorovali lokálne očné nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sa pozorovali pri očných kvapkách s dorzolamidium-chloridom. 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 VOT 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 blokovat' systémové účinky beta-agonistov, napr. adrenalínu. Anesteziológ má byť informovaný o tom, že pacient dostáva timolol. Liečba betablokátormi môže zhoršiť prejavy myastenie 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 VOT 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 timolólium-hydrogenmaleát. V klinických štúdiách, v ktorých sa sledovalo 164 pacientov počas najmenej troch rokov, sa však po počiatočnej stabilizácii nepozoroval žiadny významný rozdiel v priemernom VOT.

Benzalkónium-chlorid

Dorzolamid/timolol Olikla obsahuje benzalkónium-chlorid. U benzalkónium-chloridu 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

Benzalkónium-chlorid 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-adrenergými 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-adrenergne blokátory môžu exacerbovať hypertenziu, ktorá môže vzniknúť po vysadení klonidínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dorzolamid/timolol Olikla sa nesmie 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 dorzolamídium-chlorid a/alebo timolólium-hydrogenmaleát.

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 očné roztokové kvapky alebo jednu zo zložiek: Veľmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Zloženie lieku (očné roztokové kvapky)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
Poruchy imunitného systému	dorzolamid (vo forme chloridu)/timolol (vo forme maleátu)				prejavy a príznaky systémových alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, pruritu, vyrážky, anafylaxie	
	timolol (vo forme maleátu)				prejavy a príznaky alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, ohraničenej alebo generalizovanej vyrážky, anafylaxie	pruritus
Poruchy metabolizmu a výživy	timolol (vo forme maleátu)					hypoglykémia
Psychické poruchy	timolol (vo forme maleátu)			depresia*	insomnia*, nočné mory*, strata pamäti	halucinácia***
Poruchy nervového systému	dorzolamid (vo forme chloridu)		bolesť hlavy*		závrat*, parestézia*	
	timolol (vo forme maleátu)		bolesť hlavy*	závrat*, synkopa*	parestézia*, zhoršenie prejavov a príznakov myasténie gravis, znížené libido*, mozgovo-cievna príhoda*, cerebrálna ischémia	
Poruchy oka	dorzolamid (vo forme chloridu)/timolol (vo forme maleátu)	pálenie a pichanie	nastrieknutie spojoviek, rozmazané videnie, erózia rohovky,			

			svrbenie očí, slzenie			
	dorzolamid (vo forme chloridu)		zápal očního viečka*, podráždenie očního viečka*	iridocyklitída*	iritácia vrátane začervenania*, boleť*, chrasty očního viečka*, prechodná myopia (ktorá sa upravila po prerušení liečby), edém rohovky*, očná hypotónia*, odlúčenie chorioidey (po filtračných výkonoch)*	pocit cudzieho telesa v oku****
	timolol (vo forme maleátu)		prejavy a príznaky očního podráždenia vrátane blefaritídy*, keratitída*, zníženie citlivosti rohovky, a suchosť očí*	poruchy videnia vrátane refraktérnych zmien (v niektorých prípadoch v dôsledku ukončenia miotickéj liečby)*	ptóza, diplopia, odlúčenie chorioidey po filtračných výkonoch* (pozri 4.4 Osobitné opatrenia o upozornenia pri používaní)	svrbenie, slzenie, začervenanie, rozma- zané videnie, erózia rohovky
Poruchy ucha a labyrintu	timolol (vo forme maleátu)				tinitus*	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	dorzolamid (vo forme chloridu)					palpitácie** **, tachykardia ****
	timolol (vo forme maleátu)			bradykardia*	boleť hrudníka*, palpitácie*, edém*, arytmia*, kongestívne srdcové zlyhanie*, zastavenie srdca*, srdcový blok	atrioventri- kulárna blokáda, zlyhanie srdca
Poruchy ciev	dorzolamid (vo forme chloridu)					hypertenzia ****
	timolol (vo forme maleátu)				hypotenzia*, klaudikácia, Raynaudov fenomén*, studené ruky a chodidlá*	

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dorzolamid (vo forme chloridu)/timolol (vo forme maleátu)		sínusitída		dýchavičnosť, respiračné zlyhanie, rinitída, zriedkavo bronchospazmus	
	dorzolamid (vo forme chloridu)				epistaxa*	dyspnoe*** *
	timolol (vo forme maleátu)			dyspnoe*	bronchospazmus (predovšetkým u pacientov s bronchospastickým ochorením v anamnéze)*, respiračné zlyhanie, kašeľ*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	dorzolamid (vo forme chloridu)/timolol (vo forme maleátu)	porucha chuti				
	dorzolamid (vo forme chloridu)		nauzea*		dráždenie hrdla, sucho v ústach*	
	timolol (vo forme maleátu)			nauzea*, dyspepsia*	hnačka, suchosť v ústach*	porucha chuti, bolesť brucha, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	dorzolamid (vo forme chloridu)/timolol (vo forme maleátu)				kontaktná dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza	
	dorzolamid (vo forme chloridu)				vyrážka*	
	timolol (vo forme maleátu)				alopécia*, psoriaziformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy*	kožná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	timolol (vo forme maleátu)				systémový lupus erythematosus	myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	dorzolamid (vo forme chloridu)/timolol (vo forme maleátu)			urolitiáza		
Poruchy reprodukčného	timolol (vo forme maleátu)				Peyronieho choroba*, znížené libido	sexuálna dysfunkcia

systému a prsníkov						
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	dorzolamid (vo forme chloridu)		malátnosť/ únava*			
	timolol (vo forme maleátu)			malátnosť/ únava*		

* Tieto nežiaduce reakcie boli tiež pozorované pri očných roztokových kvapkách dorzolamid/timolol po uvedení lieku na trh.

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

*** Nežiaduce reakcie pozorované s timololom.

**** Nežiaduce reakcie pozorované s dorzolamidom.

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

O predávkovaní očnými roztokovými kvapkami dorzolamid/timolol po jej náhodnom alebo úmyselnom užití u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Príznaky

Existujú hlásenia o neúmyselnom predávkovaní očným roztokom timolólium-hydrogenmaleátu, ktoré viedlo k podobným systémovým účinkom ako po podaní systémových beta-adrenergických 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 dorzolamídiom-chloridom 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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatika a miotiká, Betablokátory, Timolol, kombinácie.
ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

Dorzolamid/timolol Olikla očné roztokové kvapky obsahuje dve zložky: dorzolamídiom-chlorid a timolólium-hydrogenmaleát. Každá z týchto dvoch zložiek znižuje zvýšený VOT znížením sekrécie komorového moku, avšak rozdielnym mechanizmom účinku.

Dorzolamídiom-chlorid 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.

Timolólium-hydrogenmaleát je neselektívny blokátor beta-adrenergických receptorov. Presný mechanizmus účinku timolólium-hydrogenmaleátu v znižovaní VOT 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 VOT v porovnaní s účinkom samostatného podania jednotlivých zložiek lieku.

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

Tento liek znižuje VOT bez bežných vedľajších účinkov miotík, ako sú šeroslepota, akomodačný krč 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 očných roztokových kvapiek 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 očných roztokových kvapiek 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 očných roztokových kvapiek 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 očných roztokových kvapiek 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 % očných kvapiek dorzolamídiu-chloridu u detí mladších ako 6 rokov. V nezaslepenej fáze tejto štúdie boli očné roztokové kvapky dorzolamid/timololu podávané 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 očných roztokových kvapiek 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dorzolamid (vo forme chloridu)

Na rozdiel od perorálnych inhibítorov karboanhydrázy, lokálne podanie dorzolamídiu-chloridu umožňuje liečivu pôsobiť priamo v oku pri podstatne nižších dávkach a teda pri menšej systémovej expozícii. V klinických skúšaniach to 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 dorzolamidium-chloridu. 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 maleátu)

V štúdiu plazmatickej koncentrácie liečiva u šiestich osôb bola stanovená systémová expozícia timololu po lokálnom podaní 0,5 % očných kvapiek timolólium-hydrogenmaleátu dvakrát denne. Priemerná maximálna koncentrácia v plazme po rannom podaní bola 0,46 ng/ml a po popoludňajšom podaní 0,35 ng/ml.

5.3 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 podávali lokálna očné kvapky dorzolamidium-chloridu a timolólium-hydrogenmaleátu 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.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
hydroxyetylcelulóza
citrónan sodný (E331)
hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH)
benzalkónium-chlorid, roztok
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení: 28 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela nepriehľadná fľaša z polyetylénu strednej hustoty zapečatená LDPE kvapkadlom a HDPE skrutkovacím uzáverom s bezpečnostným tesnením v papierovej škatuľke.
Jedno 5 ml balenie obsahuje približne 141 kvapiek.

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Olikla 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: 26. novembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024