

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

COREDAN 20 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg dorzolamidu (vo forme dorzolamídiu-chloridu) a 5 mg timololu (vo forme timolóliu-hydrogen-maleátu).

Jedna kvapka (približne 0,03 ml) obsahuje približne 0,6 mg dorzolamidu a 0,15 mg timololu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky (očné kvapky).

Číry, bezfarebný až takmer bezfarebný, mierne viskózný roztok bez viditeľných častíc s pH 5,5 - 5,9 a osmolalitou 240 - 325 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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 lieku COREDAN do (spojovkového vaku) postihnutého oka (očí) dvakrát denne.

Ak sa používa aj iný lokálny očný liek, odstup medzi aplikáciou lieku COREDAN a iným liekom má byť najmenej desať minút.

Tento liek je sterilný roztok, ktorý neobsahuje konzervačnú látku.

Pacienti majú byť poučení, aby si pred použitím umyli ruky a vyhli sa kontaktu obalu s okom alebo okolitými oblasťami oka, pretože to môže spôsobiť poranenie 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 vyplývať závažné poškodenie oka a následná strata videnia.

Pediatrická populácia

Účinnosť u detí nebola stanovená.

Bezpečnosť u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje o bezpečnosti u pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 a < 6 rokov sú opísané v časti 5.1.

Spôsob podávania

Podanie do oka.

Pri použití nazolakrimálnej oklúzie alebo zatvorení očných viečok na 2 minúty sa systémová absorpcia znižuje. To môže viesť k zníženiu systémových nežiaducich reakcií a zvýšeniu lokálnej aktivity.

Pacienti majú byť informovaní o správnom zaobchádzaní s viacdávkovým obalom.

4.3 Kontraindikácie

COREDAN je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na jedno alebo obe liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- 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.
- závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo hyperchloremickou acidózou.

Vyššie uvedené kontraindikácie vyplývajú z liečiv, nie špecificky z ich kombinácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne/respiračné reakcie

Timolol sa absorbuje systémovo. V dôsledku betaadrenergického účinku timololu sa môžu vyskytovať rovnaké typy kardiovaskulárnych, pulmonálnych a iných nežiaducich účinkov pozorovaných pri použití systémových betaadrenergických 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 zväžiť 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 betablokatory podávať s opatnosťou 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 opatnosťou.

Respiračné poruchy

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

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

Porucha funkcie pečene

Tento liek sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúšal, preto sa má u takýchto pacientov podávať s opatnosťou.

Imunológia a precitlivosť

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 prejavy závažných reakcií alebo precitlivenosti, liečba sa má ukončiť. Pri tomto lieku sa pozorovali lokálne očné nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sa pozorovali pri očných kvapkách s dorzolamídiom-chloridom. Ak sa takéto reakcie objavia, je potrebné zvážiť ukončenie používania lieku COREDAN.

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 betaadrenergických 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 ukončovať postupne.

Ďalšie účinky betablokád

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 betaagonistov, 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 dorzolamide/timolole (s konzervačnou látkou) nepozorovali žiadne acidobázické poruchy, zriedkavo bola hlásená urolitiáza. Pretože COREDAN 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. Existuje zvýšená možnosť vzniku edému rohovky. Pri predpisovaní lieku COREDAN

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 očné podávaný timolólum-hydrogen-maleát. 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.

Pacienti s anamnézou kontaktnej precitlivenosti na striebro nemajú tento liek používať, pretože kvapky môžu obsahovať stopové množstvá striebra z obalu.

Používanie kontaktných šošoviek

Tento liek nebol skúšaný u pacientov nosiacich kontaktné šošovky.

Pediatrická populácia

Pozri časť 5.1.

4.5 Liekové a iné interakcie

Špecifické interakčné štúdie s očnými roztokovými kvapkami s dorzolamidom/timololom sa neuskutočnili.

V klinických štúdiách sa súbežne s očnými roztokovými kvapkami s dorzolamidom/timololom v jednodávkovom obale systémovo podávali nasledujúce liečivá, pričom sa nepozorovali nežiaduce interakcie: ACE inhibítory, blokátory kalciového kanála, diuretiká, nesteroidové 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 betaadrenergickými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), náprstníkovými 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 dorzolamid/timolol (s konzervačnou látkou) samotný 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 betaadrenergické blokátory môžu exacerbovať hypertenziu, ktorá môže vzniknúť po vysadení klonidínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

COREDAN 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

Nie sú k dispozícii 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 novorodenca 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 ľudského mlieka. U laktujúcich 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 príznaky betablokády u dojčťa. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2. Ak je potrebná liečba liekom COREDAN, dojčenie sa neodporúča.

4.7 Ovplynenie 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 vozidlá a/alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách s očnými roztokovými kvapkami s dorzolamidom/timololom (bez konzervačnej látky) v jednodávkovom obale boli pozorované nežiaduce reakcie rovnaké ako nežiaduce reakcie predtým hlásené pre očné roztokové kvapky s dorzolamidom/timololom (s konzervačnou látkou), dorzolamidium-chlorid a/alebo timolólium-hydrogen-maleát.

V rámci klinických štúdií sa očnými roztokovými kvapkami s dorzolamidom/timololom (s konzervačnou látkou) liečilo 1 035 pacientov. Približne 2,4 % všetkých pacientov prerušilo liečbu očnými roztokovými kvapkami s dorzolamidom/timololom (s konzervačnou látkou) pre lokálne očné nežiaduce reakcie; približne 1,2 % všetkých pacientov prerušilo liečbu v dôsledku lokálnych nežiaducich reakcií naznačujúcich alergiu alebo precitlivenosť (ako napr. zápal očného viečka alebo konjunktivitída).

V dvojito zaslepenej porovnávacej štúdii s opakovaným podávaním sa preukázalo, že dorzolamid/timolol bez konzervačnej látky má podobný bezpečnostný profil ako očné roztokové kvapky s dorzolamidom/timololom (s konzervačnou látkou).

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 boli hlásené pri použití dorzolamidu/timololu bez konzervačnej látky alebo jednej z jeho zložiek pozorované počas klinických štúdií alebo po uvedení lieku na trh:

[Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)]

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Lieková forma	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
Poruchy imunitného systému	dorzolamid/ timolol bez konzervačnej látky				prejavy a príznaky systémových alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, pruritu, vyrážky, anafylaxie	
	timolólíum-hydrogenmaleát, očné roztokové kvapky				prejavy a príznaky alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, ohraničenej alebo generalizovanej vyrážky, anafylaxie	pruritus
Poruchy metabolizmu a výživy	timolólíum-hydrogenmaleát, očné roztokové kvapky					hypoglykémia
Psychiatrické poruchy	timolólíum-hydrogenmaleát, očné roztokové kvapky			depresia*	insomnia*, nočné mory*, strata pamäti	halucinácia
Poruchy nervového systému	dorzolamídium-chlorid, očné roztokové kvapky		bolesť hlavy*		závrat*, parestézia*	
	timolólíum-hydrogenmaleát, očné roztokové kvapky		bolesť hlavy*	závrat*, synkopa*	parestézia*, zhoršenie prejavov a príznakov myasténie gravis, znížené libido*, mozgovocievna príhoda*, cerebrálna ischémia	

Poruchy oka	dorzolamid/ timolol bez konzervačnej látky	pálenie a pichanie	hyperémia spojoviek, rozmazané videnie, erózia rohovky, svrbenie očí, slzenie			
	dorzolamídium- chlorid, očné roztokové kvapky		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)*	pocit cudzieho telesa v oku
	timolólium- hydrogen- maleát, očné roztokové kvapky		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 miotickéj liečby)*	ptóza, diplopia, odlúčenie chorioidey po filtračných výkonoch* (pozri časť 4.4 Osobitné opatrenia o upozornenia pri používaní)	svrbenie, slzenie, začervenanie, rozmazané videnie, erózia rohovky
Poruchy ucha a labyrintu	timolólium- hydrogen- maleát, očné roztokové kvapky				tinitus*	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	dorzolamídium- chlorid, očné roztokové kvapky					palpitácie, tachykardia
	timolólium- hydrogen- maleát, očné roztokové kvapky			bradykardia*	bolesť hrudníka*, palpitácie*, edém*, arytmia*, kongestívne srdcové zlyhávanie*, zastavenie srdca*, srdcový blok	atrioventri- kulárna blokáda, zlyhanie srdca

Poruchy ciev	dorzolamídium-chlorid, očné roztokové kvapky					hypertenzia
	timolólium-hydrogen-maleát, očné roztokové kvapky				hypotenzia*, klaudikácia, Raynaudov fenomén*, studené ruky a chodidlá*	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dorzolamid/timolol bez konzervačnej látky		sinusitída		dýchavičnosť, respiračné zlyhanie, rinitída, zriedkavo bronchospazmus	
	dorzolamídium-chlorid, očné roztokové kvapky				epistaxa*	dyspnoe
	timolólium-hydrogen-maleát, očné roztokové kvapky			dyspnoe*	bronchospazmus (predovšetkým u pacientov s bronchospastickým ochorením v anamnéze)*, respiračné zlyhanie, kašeľ*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	dorzolamid/timolol bez konzervačnej látky	porucha vnímania chuti				
	dorzolamídium-chlorid, očné roztokové kvapky		nauzea*		dráždenie hrdla, sucho v ústach*	
	timolólium-hydrogen-maleát, očné roztokové kvapky			nauzea*, dyspepsia*	hnačka, suchosť v ústach*	porucha chuti, bolesť brucha, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	dorzolamid/timolol bez konzervačnej látky				kontaktná dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza	

	dorzolamídium-chlorid, očné roztokové kvapky				vyrážka*	
	timolólíum-hydrogen-maleát, očné roztokové kvapky				alopécia*, psoriaziformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy*	kožná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	timolólíum-hydrogen-maleát, očné roztokové kvapky				systémový lupus erythematosus	myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	dorzolamid/timolol bez konzervačnej látky			urolitiáza		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	timolólíum-hydrogen-maleát, očné roztokové kvapky				Peyronieho choroba*, znížené libido	sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	dorzolamídium-chlorid, očné roztokové kvapky		asténia/únava*			
	timolólíum-hydrogen-maleát, očné roztokové kvapky			asténia/únava*		

* Tieto nežiaduce reakcie boli tiež pozorované pri očných roztokových kvapkách s dorzolamidom/timololom s konzervačnou látkou po uvedení lieku na trh.

**Pri očných betablokátoroch sa pozorovali ďalšie nežiaduce reakcie a teoreticky sa môžu objaviť pri dorzolamide/timolole bez konzervačnej látky.

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 s dorzolamidom/timololom s konzervačnou látkou alebo dorzolamidom/timololom bez konzervačnej látky po ich náhodnom alebo úmyselnom užití u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Príznaky

Existujú hlásenia o neúmyselnom predávkovaní očným roztokom timolólíum-hydrogen-maleátu, ktoré viedlo k podobným systémovým účinkom ako po podaní systémových betaadrenergických 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 ospalosť. 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: Antiglaukomatiká a miotiká, Betablokátory, Timolol, kombinácie.
ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

COREDAN obsahuje dve liečivá: dorzolamídiom-chlorid a timolólium-hydrogen-maleát. Každé z týchto dvoch liečiv znižuje zvýšený vnútroočný tlak 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 hydrogenuhličitanových iónov s následným znížením transportu sodíka a tekutín. Timolólium-hydrogen-maleát je neselektívny blokátor betaadrenergických receptorov. Presný mechanizmus účinku timolólium-hydrogen-maleátu 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 komorového moku. V niektorých štúdiách sa však pozorovalo tiež mierne zvýšenie odtoku. Kombinovaný účinok týchto dvoch liečiv vedie k výraznejšiemu zníženiu vnútroočného tlaku v porovnaní s účinkom samostatného podania jednotlivých zložiek lieku.

Po lokálnom podaní COREDAN znižuje zvýšený vnútroočný tlak, či už súvisí alebo nesúvisí s glaukómom. Zvýšený vnútroočný tlak je hlavný rizikový faktor v patogenéze poškodenia zrkavého nervu a glaukomatóznej straty zorného poľa. Tento liek znižuje vnútroočný tlak bez bežných vedľajších účinkov miotík, ako sú šeroslepoty, akomodačný kŕč a zúženie zreníc.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

V klinických štúdiách s dĺžkou trvania až do 15 mesiacov sa porovnával účinok na znižovanie vnútroočného tlaku pri podávaní očných roztokových kvapiek dorzolamidu/timololu (s konzervačnou látkou) 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 skúšaní 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 vnútroočného tlaku pri podávaní očných roztokových kvapiek dorzolamidu/timololu (s konzervačnou látkou) dvakrát denne výraznejšie ako pri monoterapii buď 2 % dorzolamidom podávaným trikrát denne alebo 0,5 % timololom podávaným dvakrát denne. Zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní očných roztokových kvapiek dorzolamidu/timololu (s konzervačnou látkou) dvakrát denne bolo ekvivalentné jeho zníženiu pri súbežnej liečbe dorzolamidom podávaným dvakrát denne a timololom podávaným dvakrát denne. Meraním v rôznych časových bodoch počas dňa bolo preukázané zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní očných roztokových kvapiek dorzolamidu/timololu (s konzervačnou látkou) dvakrát denne a tento účinok sa udržiaval počas dlhodobého podávania.

Porovnateľný účinok na zníženie vnútroočného tlaku mal dorzolamid/timolol (bez konzervačnej látky) s očnými roztokovými kvapkami dorzolamid/timolol (s konzervačnou látkou) v paralelnej, dvojito

zaslepanej štúdiu kontrolovanej aktívnou liečbou u 261 pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom ≥ 22 mmHg v jednom alebo oboch očiach. Bezpečnostný profil dorzolamid/timololu (bez konzervačnej látky) bol porovnateľný s očnými roztokovými kvapkami dorzolamid/timolol (s konzervačnou látkou).

Pediatrická populácia

Uskutočnila sa 3-mesačná kontrolovaná štúdia s primárnym cieľom dokumentovať bezpečnosť 2 % očného roztoku dorzolamídiu-chloridu u detí mladších ako 6 rokov. V nezaslepanej fáze tejto štúdie boli očné roztokové kvapky dorzolamid/timololu (s konzervačnou látkou) podávané 30 pacientom mladším ako 6 rokov a vo veku 2 rokov alebo starším, ktorých vnútroočný tlak 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 (s konzervačnou látkou) 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

Dorzolamídiu-chlorid

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 vnútroočného tlaku 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-deetyl-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.

Keď 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 dorzolamídiu-chloridu. Niektorí starší pacienti s poruchou funkcie 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.

Timolóliu-hydrogen-maleát

V štúdiu plazmatickej koncentrácie liečiva u šiestich osôb bola stanovená systémová expozícia timololu po lokálnom podaní 0,5 % očných kvapiek timolóliu-hydrogen-maleátu 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 podával lokálne očný roztok dorzolamídiu-chloridu a timolóliu-hydrogen-maleátu samostatne alebo v kombinácii, sa nepozorovali žiadne oftalmologické nežiaduce účinky. *In vitro* a *in vivo* štúdie s jednotlivými zložkami nepreukázali mutagénny potenciál. Pri podávaní lieku COREDAN v terapeutických dávkach sa preto nepredpokladá žiadne významné riziko z hľadiska bezpečnosti u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxyetylcelulóza (viskozita: 6400 - 11900 mPa·s)
manitol
citrónan sodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení obalu:

COREDAN 20 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky, 10 ml fľaška: 60 dní

COREDAN 20 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky, 5 ml fľaška: 28 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajúte v chladničke ani v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml alebo 10 ml roztoku v bielej LDPE fľaške s bielou HDPE Novelia dýzou a modrým silikónovým ventilom s bielym HDPE bezpečnostným uzáverom so závitom.

10 ml fľaška obsahuje približne 333 kvapiek.

5 ml fľaška obsahuje približne 167 kvapiek.

Veľkosti balenia: 1, 2 alebo 3 fľašky po 5 ml v škatuli

1, 2 alebo 3 fľašky po 10 ml v škatuli

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2024/02161-REG

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Viedeň, Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0336/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026