

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje dorzolamidum 20 mg (jako dorzolamidi hydrochloridum 22,26 mg) a 5 mg timololum (jako timololi maleas 6,83 mg).

Jedna kapka (přibližně 35 µl) obsahuje dorzolamidum 0,70 mg a timololum 0,18 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Bezbarvá, průhledná, viskózní kapalina

pH: 5,0 – 6,0

Osmolalita: 242 - 320 mosmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dorzolamide/Timolol Farmaprojects je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku (IOP) u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s pseudoexfoliativním glaukomem, pokud je monoterapie lokálním beta-blokátorem nedostatečná.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

Používá-li se i jiný lokálně podávaný oční přípravek, je třeba podávat druhý přípravek s nejméně desetiminutovým odstupem. Oční mast má být použita jako poslední.

Pacienti mají být poučeni, aby si před použitím umyli ruce a zabránili kontaktu špičky kapátka s okem nebo okolními tkáněmi, protože by mohlo dojít k poranění oka (viz návod k použití).

Pacienti mají být rovněž poučeni o tom, že oční roztoky mohou být při nesprávném zacházení kontaminovány běžnými bakteriemi, o kterých je známo, že způsobují oční infekce. Následkem použití kontaminovaných roztoků může být závažné poškození oka s následnou ztrátou zraku.

### *Pediatrická populace*

Účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

Bezpečnost u pediatrických pacientů do 2 let věku nebyla stanovena. (Informace ohledně bezpečnosti u pediatrických pacientů ve věku  $\geq 2$  a  $< 6$  let viz bod 5.1.).

### Způsob podání:

Oční podání.

Dorzolamide/Timolol Farmaprojects 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 je obal nebo lahvička poškozená, přípravek se nesmí používat.
3. Při prvním použití léku je třeba odšroubovat uzávěr poté, co se ujistí, že těsnicí kroužek na uzávěru nebyl porušen. Pacient má cítit mírný odpor, dokud se tento kroužek chráněný proti manipulaci 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 vytrysknutím kapky může být několikasekundová prodleva. Pacient má mačkat příliš silně, pokud si není jistý, jak tento lék podat, se má zeptat lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
7. Pacient má zavřít oko a stlačit vnitřní koutek oka prstem asi na 2 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 lahvičku jednou protřepejte směrem dolů, aniž by se dotkl hrotu kapátka, aby odstranil zbytky tekutiny na hrotu. To je nezbytné pro zajištění dodávky 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 Farmaprojects je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo s asthma bronchiale v anamnéze nebo s těžkou formou 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 a nejsou unikátní pro celou kombinaci.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Kardiovaskulární/respirační reakce

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i léčivé látky dorzolamid a timolol jsou vstřebávány 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 nežádoucích 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 známky zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu beta-blokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat beta-blokátory vždy s opatrností.

#### *Cévní poruchy*

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (např. těžká forma 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 mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Dorzolamide/Timolol Farmaprojects používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

#### Porucha funkce jater

Přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater, a proto má být u takových pacientů používán s opatrností.

#### Imunita a hypersenzitivita

Podobně jako u jiných lokálně aplikovaných očních přípravků se mohou léčivé látky vstřebávat systémově. Dorzolamid obsahuje sulfonamidovou skupinu, která se vyskytuje také v sulfonamidech.

Proto se mohou při lokálním použití vyskytnout stejné typy nežádoucích účinků jako při systémovém podání sulfonamidů, včetně závažných reakcí, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Pokud se objeví známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, je nutno používání přípravku přerušit.

Lokální nežádoucí účinky postihující oči, které se podobaly účinkům pozorovaným po použití očních kapek obsahujících dorzolamid-hydrochlorid, byly pozorovány i u roztoku očních kapek obsahujících dorzolamid/timolol. Jestliže dojde k výskytu takových reakcí, je třeba zvážit přerušení léčby přípravkem Dorzolamide/Timolol Farmaprojects.

Pacienti s atopií v anamnéze nebo s těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergeny 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.

### Souběžná léčba

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 dvou topických beta-blokátorů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Souběžné používání dorzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

### Vysazení léčby

Podobně jako u systémových beta-blokátorů je nutno, pokud je zapotřebí u pacientů s ischemickou chorobou srdeční vysadit timolol v oftalmologické indikaci, tuto léčbu vysazovat postupně.

### Další účinky blokady beta-receptorů

#### *Hypoglykemie/diabetes mellitus*

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

Beta-blokátory mohou rovněž maskovat známky hypertyreózy. Náhlé vysazení terapie beta-blokátory může vyvolat zhoršení příznaků.

#### *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, jestli pacient používá timolol. Terapie beta-blokátory může zhoršit příznaky myasthenia gravis.

### Další účinky inhibice karboanhydrázy

Léčba perorálními inhibitory karboanhydrázy byla spojována s urolitiázou v důsledku poruchy acidobazické rovnováhy, zvláště u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze. Přestože při používání přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku nebyly pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, méně často byla hlášena urolitiáza. Protože přípravek Dorzolamide/Timolol Farmaprojects obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s tvorbou ledvinových kamenů v anamnéze při používání přípravku Dorzolamide/Timolol Farmaprojects existovat zvýšené riziko urolitiázy.

### Jiné

Léčení pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje spolu s látkami snižujícími nitrooční tlak ještě další terapeutické intervence. Přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku nebyl u pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem studován. Edém rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky byly hlášeny u pacientů s již dříve přítomnými chronickými vadami rohovky a/nebo s anamnézou nitrooční operace během používání dorzolamidu. Existuje zvýšený potenciál pro vznik edému rohovky. Při předepisování přípravku Dorzolamide/Timolol Farmaprojects těmto skupinám pacientů je třeba přijmout bezpečnostní opatření.

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

Podobně jako při použití jiných antiglaukomatik byla u některých pacientů po dlouhodobější terapii hlášena snížená odpověď na timolol-maleinát v oftalmologické indikaci. V klinických studiích, v nichž bylo sledováno 164 pacientů po dobu minimálně tří let, však nebyly po počáteční stabilizaci zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v průměrném nitroočním tlaku.

### Používání kontaktních čoček

Kombinace dorzolamid/timolol ve formě očních kapek/roztoku o koncentraci 20 mg/ml + 5 mg/ml nebyla studována u pacientů, kteří nosí kontaktní čočky. Pacienti mají být poučeni, aby si před podáním přípravku vyndali kontaktní čočky z oka a před jejich opětovným nasazením vyčkali alespoň 15 minut.

### 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 kombinací dorzolamid/timolol nebyly provedeny.

V klinických studiích byl přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku používán souběžně s následujícími systémově působícími léčivými látkami bez známek nežádoucích interakcí: ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, nesteroidními protizánětlivými léky včetně kyseliny acetylsalicylové a hormony (např. estrogen, inzulin, thyroxin).

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzii a/nebo k výrazné bradykardii v případě současného podávání očních beta-blokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, léků způsobujících depleci katecholaminů nebo beta-blokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasymptomimetik, guanethidinu, narkotik a inhibitorů monoaminoxidázy.

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

Ačkoliv má přípravek Dorzolamide/Timolol Farmaprojects malý nebo nemá žádný účinek na velikost zornic, byla při souběžném použití očních beta-blokátorů a epinefrinu občas hlášena mydriáza.

Beta-blokátory mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik.

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Přípravek Dorzolamide/Timolol Farmaprojects nemá být používán během těhotenství.

#### Dorzolamid

Nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje o podávání během těhotenství. U králíků měl dorzolamid podávaný v maternotoxických dávkách 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 neprokázaly malformační účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podávání beta-blokátorů. Navíc byly známky a příznaky systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly beta-blokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je přípravek Dorzolamide/Timolol Farmaprojects podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být během prvních dnů života pečlivě monitorováni.

#### Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do mateřského mléka. U kojících potkaních samic, jimž byl podáván dorzolamid, byl pozorován menší přírůstek tělesné hmotnosti potomků. 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 Farmaprojects nutná, pak není kojení doporučeno.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Možné nežádoucí účinky, jako např. rozmazané vidění, mohou ovlivnit schopnost některých pacientů řídit dopravní prostředky a/nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

V klinických studiích pro dorzolamid/timolol o koncentraci 20 mg/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek byly pozorované nežádoucí účinky konzistentní s těmi, které byly dříve hlášeny u přípravku s konzervační látkou, u dorzolamid-hydrochloridu a/nebo timolol-maleinátu.

Během klinických studií bylo 1035 pacientů léčeno dorzolamid-hydrochloridem/timolol-maleinátem (s konzervační látkou). Přibližně 2,4 % všech pacientů přerušilo léčbu tímto léčivým přípravkem z důvodu lokálních očních nežádoucích účinků, přibližně 1,2 % všech pacientů přerušilo léčbu kvůli lokálním nežádoucím účinkům připomínajícím alergii nebo hypersenzitivitu (jako je zánět víčka a konjunktivitida).

Bylo prokázáno, že dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát (přípravek bez konzervačních látek) má podobný bezpečnostní profil jako dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát (přípravek obsahující konzervační látky) v opakované dvojitě zaslepené srovnávací studii.

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i dorzolamid/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 u dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu v přípravku bez konzervačních látek nebo u jedné z jeho složek buď během klinických studií, nebo 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).

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Složení	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Dorzolamid - hydrochlorid a timolol-maleinát v přípravku bez konzervačních látek				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, pruritu, exantému, anafylaxe	
	Timolol-maleinát oční kapky, roztok				známky a příznaky alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, lokalizované a generalizované exantému, anafylaxe	pruritus
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Timolol-maleinát oční kapky, roztok					hypoglykemi
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Timolol-maleinát oční kapky, roztok			deprese *	insomnie*, noční můry*, ztráta paměti	halucinace ***
<b>Poruchy nervového systému</b>	Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok		bolest hlavy *		závrat' *, parestezie *	
	Timolol-maleinát oční kapky, roztok		bolest hlavy *	závrat' *, synkopa*	parestezie*, zhoršení známek a příznaků myasthenia gravis, snížení libida*, cerebrovaskulární příhoda*, mozková ischemie	
<b>Poruchy oka</b>	Dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát v přípravku bez konzervačních látek	pálení a píchání	konjunktivální injekce, rozmazané vidění, korneální eroze, svědění oka, slzení			

	Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok		blefaritida*, podráždění očního víčka*	iridocyklitida*	podráždění, včetně zarudnutí*, bolest*, tvorba krust v očních víčkách*, přechodná myopie (která vymizí po ukončení léčby), korneální edém*, oční hypotonie*, odchlípení chorioidey (po filtračním výkonu)*	pocit cizího tělesa v oku ****
	Timolol-maleinát oční kapky, roztok		známky a příznaky podráždění oka, včetně blefaritidy*, keratitidy*, snížení korneální citlivosti a suchost očí*	poruchy zraku, včetně změn refrakce (v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby)*	ptóza, diplopie, odchlípení chorioidey po filtračním výkonu* (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)	svědění, slzení, zarudnutí, rozmazané vidění, korneální eroze
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Timolol-maleinát oční kapky, roztok				tinitus*	
<b>Srdeční poruchy</b>	Timolol-maleinát oční kapky, roztok			bradykardie *	bolest na hrudi*, palpitace*, edém*, arytmie*, městnavé srdeční selhání*, srdeční zástava*, srdeční blokáda	Atrioventriku- lární blokáda, srdeční selhání
	Dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok					palpitace **** tachykardie****
<b>Cévní poruchy</b>	Timolol-maleinát oční kapky, roztok				hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, studené ruce a nohy*	
	Dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok					hypertenze****
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Dorzolamid- hydrochlorid a timolol-maleinát v přípravku bez konzervačních látek		sinusitida		dýchací obtíže, respirační selhání, rinitida, vzácně bronchospasmus	
	Dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok				epistaxe*	dyspnoe****

	Timolol-maleinát oční kapky, roztok			dyspnoe *	bronchospasmus (převážně u pacientů se stávajícím bronchospastickým onemocněním)*, respirační selhání, kašel*	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Dorzolamid- hydrochlorid a timolol-maleinát v přípravku bez konzervačních látek	dysgeuzie				
	Dorzolamid- hydrochlorid eye drops, solution		nauzea*		podráždění hrdla, sucho v ústech*	
	Timolol-maleinát eye drops, solution			nauzea*, dyspepsie*	průjem, sucho v ústech*	dysgeuzie, bolest břicha, zvracení
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Dorzolamid- hydrochlorid a timolol-maleinát v přípravku bez konzervačních látek				kontaktní dermatitida, Stevensův- Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza.	
	Dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok				vyrážka*	
	Timolol-maleinát oční kapky, roztok				alopecie*, psoriaziformní vyrážka nebo exacerbace psoriázy*	kožní vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Timolol-maleinát oční kapky, roztok				systémový lupus erythematodes	myalgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Dorzolamid- hydrochlorid a timolol-maleinát v přípravku bez konzervačních látek			urolitiáza		
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Timolol-maleinát oční kapky, roztok				Peyronieova nemoc*, snížení libida	sexuální dysfunkce

<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok		astenie/únava*			
	Timolol-maleinát oční kapky, roztok			astenie/únava*		

\*Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány také po uvedení přípravku obsahujícího dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát konzervační látkou na trh.

\*\* U očních beta-blokátorů byly pozorovány další nežádoucí účinky a mohou se vyskytnout přípravku obsahujícího dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát bez konzervačních látek

\*\*\* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány u timololu.

\*\*\*\* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány u dorzolamidu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

U lidí nejsou k dispozici žádné údaje ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím přípravku obsahujícím dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát s konzervačními látkami nebo dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát bez konzervačních látek.

#### Příznaky

Byly hlášeny případy neúmyslného předávkování očním roztokem timolol-maleinátu s výslednými systémovými účinky podobnými těm, které byly pozorovány po podání systémových 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 elektrolytové rovnováhy, rozvoj acidózy a možné účinky na centrální nervový systém.

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

#### Léčba

Léčba předávkování má být symptomatická a podpůrná. Je třeba sledovat hladiny elektrolytů (zvláště draslíku) v séru a hodnoty pH krve. Studie prokázaly, že timolol není dobře dialyzovatelný.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatika a miotika, beta-blokátory, timolol, kombinace.

ATC kód: S01ED51

### Mechanismus účinku

Přípravek Dorzolamide/Timolol Farmaprojects obsahuje dvě léčivé látky: dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát. Obě látky snižují zvýšený nitrooční tlak snížením sekrece komorové vody; ale každá jiným mechanismem účinku.

Dorzolamid-hydrochlorid je účinný inhibitor lidské karboanhydrázy II. Inhibice karboanhydrázy v ciliárních procesech oka snižuje sekreci komorové vody, pravděpodobně zpomalením tvorby hydrogenuhličitanových iontů s následnou redukcí transportu sodíku a tekutin. Timolol-maleinát je neselektivní blokátor beta–adrenergních receptorů. Přesný mechanismus účinku timolol-maleinátu při snižování nitroočního tlaku zatím nebyl jednoznačně stanoven, i když studie s použitím fluoresceinu a tonografické studie naznačují, že převládající účinek může souviset se sníženou tvorbou komorové vody. V některých studiích však bylo pozorováno i mírné zvýšení odtoku komorové vody. Kombinovaný účinek těchto dvou látek vede k většímu snížení nitroočního tlaku (IOP) než při samostatné aplikaci každé složky.

Po lokální aplikaci snižuje přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku zvýšený nitrooční tlak bez ohledu na to, zda souvisí nebo nesouvisí s glaukomem. Zvýšený nitrooční tlak je hlavním rizikovým faktorem v patogenezi poškození očního nervu a glaukomatózní ztráty zorného pole.

Přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku snižuje nitrooční tlak bez častých nežádoucích účinků miotik, jako jsou noční slepota, spasmus akomodace a pupilární konstrikce.

### Farmakodynamické účinky

#### *Klinické účinky*

Byly provedeny klinické studie s dobou trvání až 15 měsíců, které srovnávaly účinek přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku (s konzervační látkou) na snížení IOP při podávání dvakrát denně (ráno a před spaním) se samostatně a souběžně podávaným 0,5% roztokem timololu a 2,0% roztokem dorzolamidu u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí, u kterých byla v těchto klinických studiích souběžná léčba považována za vhodnou. To zahrnovalo jak neléčené pacienty, tak i 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 přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku (s konzervační látkou) podávaného dvakrát denně na snížení IOP větší než při monoterapii buď 2% roztokem dorzolamidu třikrát denně nebo 0,5% roztokem timololu dvakrát denně. Účinek přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku (s konzervační látkou) na snížení IOP při podávání dvakrát denně se rovnal účinku souběžného podávání dorzolamidu dvakrát denně a timololu dvakrát denně. Účinek přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku na snížení IOP, při podávání dvakrát denně byl prokázán při měření v různých časových bodech v průběhu celého dne a tento účinek přetrvával v průběhu dlouhodobého podávání. V dvojité maskované studii s paralelní kontrolní skupinou s aktivní léčbou měly u 261 pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem  $\geq 22$  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 3měsíční kontrolovaná studie, jejímž primárním cílem bylo prokázat bezpečnost 2% očního roztoku dorzolamid-hydrochloridu u dětí do 6 let věku. V této studii 30 pacientů do 6 let věku a rovno nebo starších 2 let věku, jejichž IOP nebyl dostatečně kontrolován monoterapií dorzolamidem nebo timololem, dostávalo přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku (s konzervační látkou) v otevřené fázi studie. Účinnost nebyla u těchto pacientů stanovena. V této malé

skupině pacientů byl přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku (s konzervační látkou), podávaný dvakrát denně, obecně dobře snášen u 19 pacientů, kteří dokončili léčbu, a 11 pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu chirurgického výkonu, změny 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 účinkovala přímo v oku při podstatně nižších dávkách, a proto s menší systémovou expozicí. V klinických studiích to vedlo ke snížení IOP bez poruch acidobazické rovnováhy nebo hladin elektrolytů, což je charakteristické pro perorální inhibitory karboanhydrázy. Při lokální aplikaci se dorzolamid dostává do systémového oběhu. K posouzení možnosti systémové inhibice karboanhydrázy po lokální aplikaci byly měřeny koncentrace léčivé látky a metabolitů v erytrocytech a v plazmě a inhibice karboanhydrázy v erytrocytech. Při dlouhodobém podávání se dorzolamid hromadí v erytrocytech v důsledku selektivní vazby na karboanhydrázu II při současném zachování extrémně nízkých koncentrací volné léčivé látky v plazmě. Mateřská léčivá látka vytváří jediný metabolit, N-desethyl, který inhibuje karboanhydrázu II méně účinně než mateřská léčivá látka, ale inhibuje i méně aktivní izoenzym (karboanhydrázu I). Metabolit se také hromadí v erytrocytech, kde se primárně váže na karboanhydrázu I. Dorzolamid se se střední intenzitou váže na plazmatické proteiny (přibližně z 33 %). Dorzolamid se primárně vylučuje v nezměněné podobě močí; stejně jako jeho metabolit. Po ukončení léčby se dorzolamid vylučuje z erytrocytů nelineárně a následkem toho je rychlý počáteční pokles koncentrace léčivé látky s následnou pomalejší fází vylučování s poločasem přibližně čtyři měsíce.

Pokud byl dorzolamid podáván perorálně tak, aby simuloval maximální systémovou expozici po dlouhodobém očním podávání, bylo ustáleného stavu dosaženo do 13 týdnů. V ustáleném stavu nebyla v plazmě prakticky žádná volná léčivá látka ani metabolit; inhibice karboanhydrázy v červených krvinkách byla nižší, než se předpokládalo, že je nutné k farmakologickému účinku na funkci ledvin nebo dýchání. Podobné farmakokinetické výsledky byly pozorovány po dlouhodobém lokálním podávání dorzolamid-hydrochloridu. Někteří starší pacienti s poruchou funkce ledvin (CrCl přibližně 30–60 ml/min) však měli vyšší koncentrace metabolitu v erytrocytech, ale nebyly u nich zjištěny významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy ani klinicky významné nežádoucí účinky, které by byly ve vztahu k tomuto zjištění.

### Timolol-maleinát

Ve studiích plazmatické koncentrace léčivé látky u šesti jedinců byla systémová expozice timololu stanovena po lokální aplikaci 0,5% očního roztoku timolol-maleinátu dvakrát denně. Průměrná maximální plazmatická 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

Oční i systémový bezpečnostní profil jednotlivých složek je dobře doložen.

### Dorzolamid

U králíků, kterým byly podávány 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 při souběžné aplikaci dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu pozorovány žádné nežádoucí účinky na oči. *In vitro* a *in vivo* studie každé ze složek neodhalily mutagenní potenciál. Při

terapeutických dávkách přípravku Dorzolamide/Timolol Farmaprojects se proto nepředpokládá významné riziko pro bezpečnost člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hyetelóza  
Mannitol  
Natrium-citrát  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Lahvička 5 ml  
Zlikvidujte 60 dní po prvním otevření lahvičky.

Lahvička 10 ml  
Zlikvidujte 90 dní po prvním otevření lahvičky.

Podmínky uchovávání přípravku po prvním otevření lahvičky viz bod 6.4.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.  
Po otevření: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Balení se skládá z bílých LDPE lahviček (5ml, 11ml) s vícedávkovým HDPE kapátkem, které zabraňuje zpětné kontaminaci obsahu díky systému silikonového ventilu a filtrování vzduchu zpět do lahvičky, a z HDPE šroubovacího uzávěru garantující neporušenost obalu a krabičky.

1 x 5ml, 3 x 5ml, 1 x 10ml, 2 x 10ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Farmaprojects S.A.U.  
Calle Provenca 392  
Barcelona 08025  
Španělsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

64/439/19-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. 12. 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. 6. 2024