

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dorzogen Combi 20 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje dorzolamidum 20 mg (jako dorzolamidi hydrochloridum) a timololum 5 mg (jako timololi maleas).

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 0,15 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky)

Popis přípravku: čirý, mírně viskózní, bezbarvý vodný roztok s hodnotou pH v rozmezí 5,4 až 5,8 a osmolalitou 242 až 323 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dorzogen Combi je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů trpících glaukomem s otevřeným úhlem nebo pseudoexfoliativním glaukomem, kdy lokální monoterapie beta-blokátorem není dostatečně účinná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Používá se jedna kapka přípravku Dorzogen Combi dvakrát denně do (spojivkového vaku) postiženého oka.

Používá-li se i další lokálně podávaný oční přípravek, je nutné podávat Dorzogen Combi a další lék s nejméně desetiminutovým odstupem.

Pacienti musí být poučeni, aby si umyli ruce před použitím přípravku a aby zabránili kontaktu špičky

lahvičky s okem nebo okolními tkáněmi.

Pro zajištění správného dávkování, nemá být otvor kapací koncovky lahvičky rozšiřován.

Je také třeba pacienta varovat, že nesprávné zacházení s očním roztokem může způsobit kontaminaci běžnými bakteriemi, o nichž je známo, že mohou způsobit oční infekce. Závažné poškození oka a následná ztráta zraku mohou být následkem použití kontaminovaného roztoku.

Pacienty je nutno informovat o správném používání lahviček.

Způsob podání

Oční podání.

Pokyny k použití:

1. Umýt si ruce.
2. Otevřít lahvičku. Dbát zejména na to, aby se kapací koncovka nedotýkala oka, pokožky kolem oka nebo prstů.
3. Zaklonit hlavu a držet lahvičku dnem vzhůru nad okem.
4. Stáhnout spodní víčko dolů a podívat se nahoru. Držet a jemně stisknout lahvičku na zploštělých stranách a nechat jednu kapku spadnout do prostoru mezi spodním víčkem a okem.
5. Stisknout prstem vnitřní oční koutek proti nosu nebo zavřít oči na 2 minuty. To pomůže, aby se léčivý přípravek nedostal do zbytku těla.
6. Opakovat kroky 3 až 5 u druhého oka, pokud to lékař nařídí.
7. Nasadit uzávěr zpět a lahvičku pevně uzavřít.

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.

Použití u pediatrické populace

Účinnost u pediatrických pacientů nebyla hodnocena.

Bezpečnost u dětských pacientů ve věku do 2 let nebyla hodnocena. (Informace ohledně bezpečnosti u dětských pacientů ve věku ≥ 2 a < 6 let viz bod 5.1).

4.3 Kontraindikace

Dorzogen Combi je kontraindikován u pacientů trpících:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze, těžká forma chronické obstrukční plicní nemoci
- sinusová bradykardie, sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, AV blokáda 2. nebo 3. stupně nekontrolovaný pacemakerem, klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok

- těžkou poruchou renální funkce ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) nebo hyperchloremickou acidózou

Výše uvedený výčet vychází z kontraindikací pro jednotlivé složky a neplatí souhrnně pro celou kombinaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární a respirační reakce

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i dorzolamid/timolol jsou absorbovány systémově. Vzhledem k beta-adrenergní složce, 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. ischemická choroba srdeční, 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 Dorzogen Combi používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

Porucha funkce jater

Kombinace dorzolamid/timolol nebyla u pacientů s poruchou funkce jater studována, a proto má být u těchto pacientů používána opatrně.

Imunita a hypersenzitivita

Jako u jiných lokálně podávaných očních přípravků může docházet k systémové absorpci tohoto léčivého přípravku. Dorzolamid obsahuje sulfonamidovou skupinu, která se vyskytuje také u sulfonamidů. Proto může systémové podání vyvolávat stejné nežádoucí účinky jako sulfonamidy podané vnitřně, včetně závažných reakcí jako je Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Pokud se objeví příznaky závažné alergické reakce nebo hypersenzitivity, je nutno přerušit léčbu tímto přípravkem.

Nežádoucí lokální oční účinky, podobné jako u očních kapek s dorzolamid-hydrochloridem, byly

hlášeny po podání přípravku s obsahem dorzolamidu a timololu. Jsou-li zjištěny takové reakce, je třeba zvážit přerušení léčby tímto léčivým přípravkem.

Pacienti s atopií v anamnéze nebo 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 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 podrobně sledována. Používání 2 topických beta-blokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Souběžné použití dorzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Vysazení terapie

Jako v případě 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 beta-blokátorů

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 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, pokud pacient používá timolol.

Terapie beta-blokátory může zhoršit příznaky myasthenia gravis.

Další účinky inhibice karboanhydrázy

Terapie perorálními inhibitory karboanhydrázy je spojována s urolitiázou v důsledku poruch acidobazické rovnováhy, zvláště u pacientů s tvorbou ledvinových kamenů v anamnéze. I když při používání očních kapek s obsahem dorzolamidu a timololu nebyly pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, občas byla popsána urolitiáza. Protože dorzolamid/timolol obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s tvorbou ledvinových kamenů v anamnéze používajících tento léčivý přípravek existovat zvýšené riziko urolitiázy.

Ostatní

Léčení pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje spolu s látkami snižujícími nitrooční tlak ještě další terapeutické intervence. U těchto pacientů nebyla kombinace dorzolamid/timolol zkoušena.

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. Větší pravděpodobnost pro vznik otoku rohovky je u pacientů s nízkým počtem endotelových buněk. Při předepisování přípravku Dozrogen Combi těmto pacientům je třeba postupovat opatrně.

Odchlípení chorioidey

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

Stejně jako při aplikaci jiných antiglaukomatik byla u některých pacientů při dlouhodobější terapii popsána snížená odpověď na timolol-maleinát v oftalmologické indikaci. V klinických studiích, v nichž bylo sledováno 164 pacientů po dobu minimálně tří let, nebyl po počáteční stabilizaci pozorován významný rozdíl v průměrném nitroočním tlaku.

Pediatrická populace

Pacienti se značnou renální tubulární nezralostí by měli dostávat dorzolamid pouze po pečlivém zvážení poměru rizik a přínosů, protože hrozí možné riziko metabolické acidózy.

Viz bod 5.1.

Benzalkonium-chlorid

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky.

Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Z dostupných omezených údajů není mezi dětmi a dospělými žádný rozdíl v profilu nežádoucích účinků. Obecně však oči dětí reagují na daný podnět silněji než oči dospělých. Dráždění může mít vliv na dodržování léčby u dětí.

Použití kontaktních čoček

Benzalkonium-chlorid může být absorbován měkkými kontaktními čočkami a může měkké kontaktní čočky obarvit. Kontaktní čočky je třeba před aplikací tohoto přípravku vyjmout a znovu nasadit až 15 minut po použití přípravku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s dorzolamid/timololem nebyly provedeny.

V klinických studiích byl přípravek s obsahem dorzolamidu a timololu používán společně s následujícími systémově podanými přípravky, aniž byly zjištěny nežádoucí účinky: ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, nesteroidními protizánětlivými léky včetně kyseliny acetylsalicylové a hormony (např. estrogenem, inzulinem, thyroxinem).

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, přípravků snižujících obsah katecholaminů, beta-blokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasympatomimetik, guanethidinu, narkotik, a inhibitorů monoaminoxidázy (MAO).

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

Přestože samotný dorzolamid/timolol má malý nebo žádný vliv na velikost zornic, byly příležitostně 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

Dorzogen Combi se nemá během těhotenství používat.

Dorzolamid

U těhotných žen nebyly provedeny žádné studie. 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 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 tento léčivý přípravek podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první den po narození pečlivě monitorováni.

Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do mateřského mléka. U laktujících samic potkanů, jimž byl podán dorzolamid, byl pozorován menší přírůstek 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 účinné látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové beta blokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2

Pokud je léčba přípravkem Dorzogen Combi nezbytná, kojení není doporučeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie o účincích na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Možné nežádoucí účinky jako rozmazané vidění mohou ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích s dorzolamidem/timololem byly pozorované nežádoucí účinky stejné jako ty, které byly již předtím hlášeny po podání dorzolamid-hydrochloridu a/nebo timolol-maleinátu.

V průběhu klinických studií bylo léčeno přípravkem s obsahem dorzolamidu a timololu 1 035 pacientů. Přibližně 2,4 % z nich přerušilo terapii, protože se u nich vyskytly lokální oční nežádoucí účinky. Přibližně 1,2 % ze všech pacientů přerušilo léčbu pro lokální nežádoucí účinky naznačující alergii nebo hypersenzitivitu (jako blefaritidu nebo konjunktivitidu).

Stejně jako ostatní lokálně aplikované léčivé přípravky používané v oftalmologii, je i timolol absorbován do systémového oběhu. Proto mohou 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 přípravek s obsahem dorzolamidu a timololu nebo jednu z jeho složek během klinických studií nebo po uvedení léku na trh:

[velmi časté: ($\geq 1/10$), časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté: ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné: ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit)]

Poruchy imunitního systému:

Dorzolamid/timolol, oční kapky, roztok:

Vzácné: známky a příznaky systémové alergické reakce včetně angioedému, urtikarie, pruritu, vyrážky, anafylaxe

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Vzácné: známky a příznaky systémové alergické reakce, včetně angioedému, urtikarie, lokalizovaného nebo generalizovaného exantému, anafylaxe

*Není známo**:* pruritus

Poruchy metabolismu a výživy:

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

*Není známo**:* hypoglykemie

Psychiatrické poruchy:

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Méně časté: deprese*

Vzácné: insomnie*, noční můry*, ztráta paměti

*Není známo**:* halucinace

Poruchy nervového systému:

Dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky, roztok:

Časté: bolest hlavy*

Vzácné: závratě*, parestezie*

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Časté: bolest hlavy*

Méně časté: závratě*, synkopa*

Vzácné: parestezie*, zvýšený výskyt známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis, snížené libido*, cerebrovaskulární příhoda*, mozková ischemie

Poruchy oka:

Dorzolamid/timolol oční kapky, roztok:

Velmi časté: pálení a bodání

Časté: konjunktivální injekce, rozmazané vidění, eroze rohovky, svědění oka, slzení

Není známo: pocit cizího tělesa v oku, fotofobie

Dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky, roztok:

Časté: blefaritida*, podráždění očního víčka*

Méně časté: iridocyklitida*

Vzácné: podráždění včetně zarudnutí*, bolest*, tvorba krust na očním víčku*, přechodná myopie (která po vysazení léčby vymizela), otoky rohovky*, oční hypotonie*, odchlípnutí chorioidey (po filtrační operaci)*

*Není známo**:* pocit cizího tělesa v oku, fotofobie

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Časté: známky a příznaky podráždění oka zahrnující blefaritidu*, keratitidu*, sníženou citlivost rohovky a pocit suchého oka*

Méně časté: poruchy zraku včetně refrakčních změn (v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby)*

Vzácné: ptóza, diplopie, odchlípnutí chorioidey po filtračním výkonu (viz bod 4.4)*

*Není známo**:* svědění, slzení, zarudnutí, rozmazané vidění, korneální eroze

Poruchy ucha a labyrintu:

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Vzácné: tinitus*

Srdeční poruchy:

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Méně časté: bradykardie*

Vzácné: bolest na hrudi*, palpitace*, edémy*, arytmie*, kongesivní srdeční selhání*, srdeční zástava*, srdeční blokáda

*Není známo**:* atrioventrikulární blokáda, srdeční selhání

Dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky, roztok:

*Není známo***: palpitace, tachykardie

Cévní poruchy:

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Vzácné: hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, syndrom studených rukou a nohou*

Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok:

Není známo: hypertenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Dorzolamid/timolol oční kapky, roztok:

Časté: sinusitida

Vzácné: dušnost, respirační selhání, rinitida, bronchospasmus

Dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky, roztok:

Vzácné: epistaxe*

*Není známo***: dyspnoe

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Méně časté: dyspnoe*

Vzácné: bronchospasmus (převážně u pacientů s již přítomným bronchospastickým onemocněním)*, respirační selhání, kašel*

Gastrointestinální poruchy:

Dorzolamid/timolol oční kapky, roztok:

Velmi časté: dysgeuzie

Dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky, roztok:

Časté: nauzea*

Vzácné: podráždění hrdla, sucho v ústech*

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Méně časté: nauzea*, dyspepsie*

Vzácné: průjem, sucho v ústech*

*Není známo***: dysgeuzie, bolest břicha, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

Dorzolamid/timolol oční kapky, roztok:

Vzácné: kontaktní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza

Dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky, roztok:

Vzácné: vyrážka*

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Vzácné: alopecie*, psoriaziformní vyrážka nebo exacerbace psoriázy*

*Není známo**:* kožní vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Vzácné: systémový lupus erythematoses

*Není známo**:* myalgie

Poruchy ledvin a močových cest:

Dorzolamid/timolol oční kapky, roztok:

Méně časté: urolitiáza

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů:

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Vzácné: Peyronieho choroba*, snížení libida

*Není známo**:* sexuální dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky, roztok:

Časté: astenie/únava*

Timolol-maleinát, oční kapky, roztok:

Méně časté: astenie/únava*

*Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány i po uvedení přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol na trh.

** Další nežádoucí účinky byly pozorovány u očních betablokátorů a mohou se vyskytnout po podání dorzolamid/timololu.

Vyšetření

Používání přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol v klinických studiích nezpůsobilo klinicky významné poruchy elektrolytové rovnováhy.

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

O předávkování způsobeném úmyslným nebo náhodným požitím přípravku s obsahem dorzolamidu a timololu u lidí nejsou známy žádné údaje.

Příznaky

Byly hlášeny případy neúmyslného předávkování očním roztokem obsahujícím timolol-maleinát, které měly za následek celkové účinky podobné těm, které byly pozorovány po systémově podaných beta-blokátorech, jako jsou závrať, bolest hlavy, dušnost, bradykardie, bronchospasmus a zástava srdeční. Nejčastějšími příznaky, které lze očekávat po předávkování dorzolamidem jsou poruchy elektrolytové rovnováhy, rozvoj acidózy a možné účinky na centrální nervový systém.

K dispozici je pouze omezené množství informací ohledně předávkování u člověka náhodným nebo záměrným požitím dorzolamid-hydrochloridu. Při perorálním požití byla popsána somnolence. Při lokální aplikaci byly popsány následující stavy: nauzea, závrať, bolest hlavy, únava, abnormální sny a dysfagie.

Léčba

Léčení předávkování přípravkem musí být symptomatické a podpůrné. Je třeba monitorovat hladinu sérových elektrolytů (zvláště draslíku) a pH krve. Zkoušky 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 Dorzogen Combi obsahuje dvě léčivé látky: dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát. Obě látky snižují zvýšený nitrooční tlak snížením sekrece komorové tekutiny, ale každá jiným mechanismem účinku.

Dorzolamid-hydrochlorid je účinný inhibitor enzymu karboanhydrázy II. Inhibice tohoto enzymu v ciliárních výběžcích snižuje sekreci komorové tekutiny pravděpodobně zpomalením tvorby bikarbonátových iontů s následnou redukcí transportu sodíku a vody. Timolol-maleinát je neselektivní blokátor beta-adrenergických receptorů. Přesný mechanismus účinku timolol-maleinátu při snižování nitroočního tlaku zatím nebyl jednoznačně stanoven, i když studie s fluoresceinem a tonografické studie ukazují, že převládající účinek může souviset se sníženou tvorbou komorové vody. V některých studiích

však byl pozorován i mírně zlepšený odtok komorové vody. Kombinací účinku obou látek dojde k aditivnímu účinku na snížení nitroočního tlaku v porovnání s účinky obou látek podaných samostatně.

Po lokálním podání redukuje tento léčivý přípravek zvýšený nitrooční tlak způsobený glaukomem nebo jinou příčinou. Zvýšený nitrooční tlak znamená velké riziko poškození optického nervu a ztráty zraku při glaukomu.

Tento léčivý přípravek snižuje nitrooční tlak bez obvyklých nežádoucích účinků, které se vyskytují při léčbě miotiky, jako jsou slepota, poruchy akomodace a zúžení zornice.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Dospělí pacienti

Byly provedeny klinické zkoušky s dobou trvání až do 15 měsíců, které srovnávaly účinek přípravku s obsahem dorzolamidu a timololu podaného dvakrát denně (ráno a před spaním) se samostatně a společně podávaným 0,5 % roztokem timololu a 2,0 % roztokem dorzolamidu u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí, pro které byla terapie oběma komponentami vhodná. Zahrnovala jak pacienty neléčené, tak neadekvátně léčené pouze timololem. Většina pacientů byla před zařazením do studie léčena lokální monoterapií beta-blokátory. V analýze kombinovaných studií byl účinek přípravku s obsahem dorzolamidu a timololu podaného dvakrát denně na snížení zvýšeného nitroočního tlaku větší než u monoterapie 2 % dorzolamidem třikrát denně nebo 0,5 % timololem dvakrát denně. Účinek přípravku s obsahem dorzolamidu a timololu na snížení nitroočního tlaku při používání dvakrát denně byl srovnatelný s terapií společně podávaných komponent (dorzolamidu a timololu) dvakrát denně. Snížení nitroočního tlaku bylo po podání léčivého přípravku s obsahem dorzolamidu a timololu pozorováno v průběhu celého dne a přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie.

Pediatrickí pacienti

Byla provedena tříměsíční studie, jejímž prvotním cílem bylo stanovení bezpečnosti 2 % roztoku dorzolamid-hydrochloridu u dětí mladších 6 let. V této studii nebyl u 30 pacientů ve věku od 2 do 6 let, kteří dostávali přípravek s obsahem dorzolamidu a timololu v otevřené fázi studie (open-label), zvýšený nitrooční tlak léčen dorzolamidem nebo timololem v monoterapii. Účinnost u těchto pacientů nebyla stanovena. V této malé skupině pacientů, kteří dostávali dvakrát denně přípravek s obsahem dorzolamidu a timololu, byl přípravek 19 pacienty dobře snášen po celou dobu léčby a u 11 pacientů byla léčba přerušena kvůli operaci, změně léčby a z jiných důvodů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dorzolamid-hydrochlorid

Ve srovnání s perorálně podanými inhibitory karboanhydrázy dovoluje lokální aplikace dorzolamid-hydrochloridu přímo do oka podat podstatně nižší dávky a omezit tak množství léčivé látky, které se dostane do celého organismu. V klinických zkouškách proto došlo ke snížení nitroočního tlaku bez poruch acidobazické rovnováhy a hladin elektrolytů, což je charakteristické pro inhibitory karboanhydrázy podané perorálně.

Po lokálním podání se dorzolamid dostává také do systémové cirkulace. Aby bylo možné odhadnout, k jaké inhibici enzymu karboanhydrázy dojde v celém organismu, byly stanovovány koncentrace léčivé

látky a jejích metabolitů v plazmě a erytrocytech a inhibice karboanhydrázy v erytrocytech. V průběhu dlouhodobého podávání se dorzolamid akumuluje v erytrocytech. Selektivně se zde váže na karboanhydrázu II, zatímco v plazmě se udržují extrémně nízké koncentrace léčivé látky. Z původní léčivé látky vzniká N-desethylovaný metabolit, který inhibuje karboanhydrázu II méně než původní léčivá látka, ale zároveň inhibuje i méně aktivní izoenzym karboanhydrázu I (KA-I). Metabolit se také akumuluje v erytrocytech, kde se váže především na KA-I. Dorzolamid se mírně váže na plazmatické proteiny (přibližně z 33 %). Dorzolamid se primárně vylučuje nezměněn močí. Také jeho metabolit se vylučuje močí. Po ukončení terapie se dorzolamid vylučuje z erytrocytů nelineárně a následkem toho dochází zpočátku k rychlému poklesu koncentrace léčivé látky. Po něm nastává pomalejší eliminační fáze s biologickým poločasem přibližně čtyři měsíce.

Když byl dorzolamid podán perorálně tak, aby simuloval maximální celkovou expozici po dlouhodobém lokálním očním podávání, bylo dosaženo ustáleného stavu za 13 týdnů. Za ustáleného stavu nebyly prakticky ani volná léčivá látka ani její metabolit v plazmě přítomny. Stupeň inhibice karboanhydrázy v erytrocytech byl nižší, než jaký je schopný vyvolat farmakologický účinek na renální funkce nebo respiraci. Podobné výsledky byly pozorovány po dlouhodobém lokálním podávání dorzolamidu. Někteří starší pacienti s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu přibližně 30-60 l/min) měli vyšší koncentrace metabolitu dorzolamidu v erytrocytech, ale nebyly u nich zjištěny významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy ani nežádoucí účinky, které by byly ve vztahu k tomuto zjištění.

Timolol-maleinát:

Ve studii plazmatické koncentrace léčivé látky u šesti pacientů byla sledována systémová expozice po lokálním podání 0,5 % očního roztoku timolol-maleinátu aplikovaného dvakrát denně. Průměrná maximální plazmatická koncentrace po ranní dávce byla 0,46 ng/ml a po odpolední dávce 0,35 ng/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnostní profil lokálně i celkově odděleně podaných komponent přípravku je dobře znám.

Dorzolamid

U králíků, kterým byly podávány maternotoxické dávky dorzolamidu spojené s metabolickou acidózou, byly pozorovány vertebrální malformace.

Timolol

Studie na zvířatech nevykazovaly teratogenní účinek.

Navíc nebyly na zvířatech, kterým byly lokálně podány látky obsažené v přípravku Dorzogen Combi v podobě očních roztoků (samostatně nebo v kombinaci), zjištěny žádné nežádoucí účinky. *In vitro* a *in vivo* studie každé ze složek neprokázaly mutagenní potenciál. Proto se po aplikaci přípravku Dorzogen Combi v terapeutických dávkách neočekává žádné významné riziko ve vztahu k bezpečnosti u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Hyetelosa
Dihydrát natrium-citrátu
Hydroxid sodný
Benzalkonium-chlorid
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: 28 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bílá neprůhledná lahvička z polyethylenu střední hustoty s kapací koncovkou se zatavenou LDPE špičkou a HDPE šroubovacím uzávěrem s kroužkem garantujícím neporušenost obalu, krabička.

Velikost balení: 1 x 5ml lahvička, 3 x 5ml lahvička nebo 6 x 5ml lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/349/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 5. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 9. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 3. 2026