

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dorzolamid/timolol Olikla 20 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 20 mg dorzolamidu (jako dorzolamid-hydrochlorid) a 5 mg timololu (jako timolol-maleinát).

Jedna kapka obsahuje přibližně 0,68–0,78 mg dorzolamidu a 0,16–0,20 mg timololu.

Pomocná látka se známým účinkem: jeden ml roztoku očních kapek obsahuje 0,075 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, mírně viskózní, bezbarvý vodný roztok.

pH: 5,0–6,0

Osmolalita: 242–323 mosmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dorzolamid/timolol Olikla je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku (NOT) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s pseudoexfoliačním glaukomem, pokud je monoterapie lokálním beta-blokátorem nedostatečná.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dávka je jedna kapka přípravku Dorzolamid/timolol Olikla do (spojivkového vaku) postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

Pokud se používá další lokální oční přípravek, je nutno aplikovat další lék v odstupu minimálně 10 minut.

Pacienti mají být poučeni, aby si umyli ruce před použitím přípravku a aby zabránili kontaktu hrotu lahvičky s okem nebo s okolními tkáněmi.

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. Důsledkem použití kontaminovaných roztoků může být závažné poškození oka s následnou ztrátou zraku.

Pacienty je nutno poučit o správné manipulaci s očním přípravkem Dorzolamid/timolol Olikla. Aby se zajistilo správné dávkování, otvor v hrotu kapátka se nesmí rozšiřovat.

### Způsob podání:

#### Pacient si nejprve umyje ruce.

1. Před prvním použitím přípravku je nutné zkontrolovat, zda je bezpečnostní kroužek na hrdle lahvičky neporušen. U dosud neotevřené lahvičky je mezi lahvičkou a víčkem mezera.
2. Odstranit uzávěr lahvičky.
3. Hlava pacienta musí být zakloněna a dolní víčko jemně staženo tak, aby mezi víčkem a okem vznikla kapsa.
4. Lahvička má být otočena dnem vzhůru a musí se na ni zatlačit, dokud do oka nekápne jedna kapka. HROT KAPÁTKA SE NESMÍ DOTKNOUT OKA ANI OČNÍHO VÍČKA.
5. 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.
6. Zopakují se kroky 3-5 i u druhého oka, pokud to nařídil lékař.
7. Uzávěr se nasadí zpět a lahvička se uzavře ihned poté, co byla použita.

#### *Pediatrická populace*

Účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

Bezpečnost u pediatrických pacientů ve věku méně než 2 roky nebyla stanovena. (Informace o bezpečnosti u pediatrických pacientů ve věku od  $\geq 2$  do  $< 6$  let viz bod 5.1).

### **4.3 Kontraindikace**

Dorzolamid/timolol Olikla je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze nebo s těžkou formou chronické obstrukční plicní nemocí (CHOPN);
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriální blokádou, atrioventrikulární blokádou 2. nebo 3. stupně, nekontrolovanou pacemakerem, u pacientů s klinicky zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem;
- těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min) nebo hyperchloremickou acidózou;
- hypersenzitivitou na jednu nebo obě léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Výše uvedené kontraindikace vycházejí z jednotlivých složek přípravku a nejsou specifické pro tuto kombinaci.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Kardiovaskulární/respirační reakce

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, je i timolol absorbován systémově. Vzhledem k účinku timololu na beta-adrenergní receptory se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako při podávání 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 pectoris 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/středně těžkou formou CHOPN má být přípravek Dorzolamid/timolol Olikla používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

#### Porucha funkce jater

Přípravek Dorzolamid/timolol Olikla nebyl u pacientů s poruchou funkce jater hodnocen, a proto musí být u takových pacientů používán s opatrností.

#### Imunologie a hypersenzitivita

Podobně jako u jiných lokálně aplikovaných oftalmických přípravků může u tohoto léčivého přípravku docházet k systémové absorpci. Dorzolamid obsahuje sulfonamidovou skupinu, která se také objevuje v sulfonamidech. Proto se mohou při lokálním použití vyskytnout stejné typy nežádoucích účinků jako při systémovém podávání 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.

Při aplikaci tohoto léčivého přípravku se vyskytly lokální nežádoucí účinky postihující oči, které se podobaly účinkům pozorovaným po použití očních kapek obsahujících dorzolamid–hydrochlorid.

Jestliže se takové reakce objeví, je nutno zvážit ukončení léčby přípravkem.

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 nemusejí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce epinefrinem.

#### Souběžná terapie

Vliv na NOT nebo známé účinky na systémovou beta-blokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové beta-blokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována. Používání 2 topických beta-blokátorů současně se nedoporučuje ( viz bod 4.5).

Podávání dorzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

#### Ukončení léčby

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

#### Další účinky blokady beta-receptorů

##### *Hypoglykemie/diabetes mellitus*

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

Beta-blokátory mohou rovněž maskovat známky hypertyreózy. Náhlé ukončení léčby beta-blokátory může vést ke zhoršení symptomů.

##### *Korneální onemocnění*

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 agonistů beta-receptorů (např. epinefrinu). Anesteziolog má být informován, pokud pacient používá timolol.

Terapie beta-blokátory může zhoršit příznaky onemocnění myasthenia gravis.

#### Další účinky inhibice karboanhydrázy

Léčba perorálními inhibitory karboanhydrázy byla dáována do souvislosti s urolitiázou v důsledku poruchy acidobazické rovnováhy, zvláště u pacientů s urolitiázou v anamnéze. Přestože při užívání tohoto léčivého přípravku nebyly pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, občas se objevily zprávy o urolitiáze. Protože dorzolamid/timolol obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze při používání tohoto léčivého přípravku hrozit nebezpečí rozvoje urolitiázy.

#### Jiné

Péče o pacienty s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje kromě použití očních hypotenziv i léčebné zásahy. Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem hodnocen.

U pacientů s již přítomnými chronickými vadami rohovky a/nebo s nitroočními operacemi v anamnéze byl při používání dorzolamidu hlášen edém rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky.

U pacientů s nízkými počty endoteliálních buněk je ke vzniku edému rohovky zvýšený potenciál. Při předepisování přípravku Dorzolamid/timolol Olikla těmto skupinám pacientů je nutno přijmout bezpečnostní opatření.

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

Podobně jako při použití jiných antiglaukomatik byla u některých pacientů po delší léčbě uváděna snížená reakce na oční podání timolol-maleinátu. V klinických studiích sledujících 164 pacientů po dobu minimálně tří let však nebyly po počáteční stabilizaci zjištěny žádné signifikantní rozdíly v průměrném NOT.

#### Benzalkonium-chlorid

Dorzolamid /timolol Olikla obsahuje 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.

#### Používání kontaktních čoček

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu.

Pacienti musí být instruováni, aby si před aplikací přípravku Dorzolamid /timolol Olikla vyjmuli kontaktní čočky a nasadili je zpět nejdříve po 15 minutách.

#### Pediatrická populace

Viz bod 5.1.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

V klinických studiích byla kombinace dorzolamid/timolol používána bez prokázání nežádoucích interakcí společně s následujícími systémově podávanými přípravky: ACE-inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, nesteroidní protizánětlivé přípravky včetně kyseliny acetylsalicylové a hormony (např. estrogen, inzulin, thyroxin).

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo k výrazné bradykardii v případě současného podávání očních beta-blokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, látek vyvolávajících depleci katecholaminů nebo beta-blokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu),

digitalisových glykosidů, parasymptomimetik, guanethidinu, narkotik a inhibitorů monoaminoxidázy (MAO).

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

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

Beta-blokátory mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik.

Perorálně podávané beta-adrenergní blokátory mohou exacerbovat rebound hypertenzi, která může následovat po ukončení léčby klonidinem.

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

##### Těhotenství

Přípravek Dorzolamid/timolol Olikla se nesmí používat během těhotenství.

##### Dorzolamid

Klinické údaje o podávání během těhotenství nejsou k dispozici. U králíků vyvolal dorzolamid v dávkách toxických pro matku teratogenní účinek (viz bod 5.3).

##### Timolol

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání timololu těhotným ženám. Timolol nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Epidemiologické studie s perorálně podávanými beta-blokátory neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání beta-blokátorů. Navíc byly známky a příznaky systémové blokády beta-receptorů (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, pokud byly beta-blokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je tento léčivý přípravek podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první dny po narození pečlivě monitorováni.

##### Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do lidského mateřského mléka. U kojících samic potkanů, jimž byl podán dorzolamid, bylo pozorováno zpomalené zvyšování tělesné hmotnosti mláďat. Beta-blokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství léčivé látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové beta-blokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Pokud je léčba přípravkem Dorzolamid/timolol Olikla nezbytná, pak se kojení nedoporučuje.

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

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

V klinických studiích s dorzolamidem/timololem byly pozorovány takové nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny po podání dorzolamid-hydrochloridu a/nebo timolol-maleinátu.

Během klinických studií bylo dorzolamidem/timololem léčeno celkem 1 035 pacientů. Přibližně 2,4 % všech pacientů léčbu ukončilo kvůli lokálním očním nežádoucím účinkům; přibližně 1,2 % všech pacientů léčbu ukončilo kvůli lokálním nežádoucím účinkům připomínajícím alergii nebo hypersenzitivitu (jako je zánět víčka a konjunktivitida).

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

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny pro kombinaci dorzolamid/timolol ve formě roztoku očních kapek nebo pro jednu z těchto složek, a to buď během klinických hodnocení, nebo při použití po uvedení na trh:

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

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Léková forma (oční kapky, roztok)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
Poruchy imunitního systému	Dorzolamid-hydrochlorid/ timolol-maleinát				Známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, urtikarie, pruritu, vyrážky, anafylaktické reakce	
	Timolol-maleinát				Známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, urtikarie, lokalizované a generalizované vyrážky, anafylaktické reakce	Pruritus
Poruchy metabolismu a výživy	Timolol-maleinát					Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Timolol-maleinát			Deprese*	Insomnie*, noční můry*, ztráta paměti	Halucinace** *

<b>Poruchy nervového systému</b>	Dorzolamid-hydrochlorid		Bolest hlavy*		Závrat**, parestezie*	
	Timolol-maleinát		Bolest hlavy*	Závrat**, synkopa*	Parestezie*, zvýšený výskyt známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis, snížené libido*, cévní mozková příhoda*, mozková ischemie	
<b>Poruchy oka</b>	Dorzolamid-hydrochlorid/ timolol-maleinát	Pálení a píchání	Konjunktivální injekce, rozmazané vidění, eroze rohovky, svědění, slzení			
	Dorzolamid-hydrochlorid		Zánět víček*, podráždění víček*	Iridocyklitida*	Podráždění včetně zarudnutí*, bolest*, tvorba krust na víčkách*, přechodná myopie (která po ukončení léčby vymizela), edém rohovky*, oční hypotonie*, odchlípení cévnatky (po filtračním výkonu)*	Pocit cizího tělesa v oku****, fotofobie****
	Timolol-maleinát		Známky a příznaky a podráždění oka včetně blefaritidy *, keratitidy* , snížení citlivosti rohovky a suché oči*	Poruchy zraku, včetně refrakčních změn (v některých případech v důsledku ukončení miotické léčby)*	Ptóza, diplopie, odchlípení cévnatky po filtračním výkonu* (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)	Svědění, slzení, zarudnutí, rozmazané vidění, eroze rohovky

<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Timolol-maleinát				Tinitus*	
<b>Srdeční poruchy</b>	Dorzolamid-hydrochlorid					Palpitace****, tachykardie**
	Timolol-maleinát			Bradykardie	Bolest na hrudi*, palpitace*, edém*, arytmie*, městnavé srdeční selhání*, zástava srdce*, srdeční blokáda	Atrioventrikulární blokáda, srdeční selhání
<b>Cévní poruchy</b>	Dorzolamid-hydrochlorid					Hypertenze***
	Timolol-maleinát				Hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, studené ruce a nohy*	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Dorzolamid-hydrochlorid/ timolol-maleinát		Sinusitida		Dyspnoe, respirační selhání, rinitida, vzácně bronchospasmus	
	Dorzolamid-hydrochlorid				Epistaxe*	Dyspnoe****
	Timolol-maleinát			Dyspnoe*	Bronchospasmus (především u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou)*, respirační selhání, kašel*	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Dorzolamid-hydrochlorid/ timolol-maleinát	Dysgeuzie				
	Dorzolamid-hydrochlorid		Nauzea*		Podráždění hrdla, sucho v ústech*	

	Timolol- maleinát			Nauzea*, dyspepsie*	Průjem, sucho v ústech*	Dysgeuzie, bolest břicha, zvracení
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Dorzolamid- hydrochlorid/ timolol- maleinát				Kontaktní dermatitida, Stevensův- Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	
	Dorzolamid- hydrochlorid				Vyrážka*	
	Timolol- maleinát				Alopecie*, psoriaziformní vyrážka nebo exacerbace psoriázy*	Kožní vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Timolol- maleinát				Systémový lupus erythematodes	Myalgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Dorzolamid- hydrochlorid/ timolol- maleinát			Urolitiáza		
<b>Poruchy reprodukční ho systému a prsu</b>	Timolol- maleinát				Peyronieho choroba*, snížené libido	Sexuální dysfunkce
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Dorzolamid- hydrochlorid		Astenie/ únava*			
	Timolol- maleinát			Astenie/ únava*		

\* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány i po uvedení dorzolamidu/timololu ve formě očního roztoku na trh.

\*\* Další nežádoucí účinky byly pozorovány u očních beta-blokátorů a mohou se vyskytnout po podání dorzolamidu/timololu.

\*\*\* Nežádoucí účinky pozorovány u timololu.

\*\*\*\* Nežádoucí účinky 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Žádné údaje ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím dorzolamidu/timololu ve formě roztoku očních kapek u člověka nejsou k dispozici.

### Příznaky

Objevily se zprávy o neúmyslném předávkování očním roztokem timolol-maleinátu s výslednými systémovými účinky podobnými účinkům pozorovaným po systémovém podání beta-adrenergických blokátorů, jako jsou závratě, bolest hlavy, dušnost, bradykardie, bronchospasmus a srdeční zástava. Nejčastějšími známkami a příznaky, které lze očekávat po předávkování dorzolamidem, jsou porucha elektrolytové rovnováhy, vznik acidotického stavu, případně účinky na centrální nervovou soustavu.

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

### Léčba

Předávkování se má řešit symptomaticky a podpůrnou léčbou. Je třeba sledovat hladiny elektrolytů (zvláště draslíku) v séru a hodnoty pH krve. Studie prokázaly, že timolol se nedialyzuje snadno.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatika a miotika, beta-blokátory – timolol, kombinace.  
ATC kód: S01ED51.

### Mechanismus účinku

Přípravek Dorzolamid/timolol Olikla sestává ze dvou složek: dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu. Každá z těchto dvou složek snižuje zvýšený NOT omezením tvorby komorové vody, ale dochází k tomu různým mechanismem účinku.

Dorzolamid-hydrochlorid je účinný inhibitor lidské karboanhydrázy II (KA II). Inhibice karboanhydrázy v ciliárních procesech oka snižuje sekreci komorové tekutiny, pravděpodobně zpomalením tvorby hydrogenuhličitanových iontů s následným snížením transportu sodíku a tekutin. Timolol-maleinát je neselektivním blokátorem beta-adrenergických receptorů. Přesný mechanismus účinku timolol-maleinátu při snižování NOT nebyl dosud stanoven, i když studie s použitím fluoresceinu a tomografické techniky naznačují, že hlavním účinkem by mohla být omezená tvorba komorové vody. V některých studiích však bylo pozorováno i mírné zvýšení odtoku komorové tekutiny. Kombinovaný účinek těchto dvou látek vede k většímu snížení NOT než při aplikaci každé složky samostatně.

Po lokální aplikaci snižuje tento léčivý přípravek zvýšený NOT bez ohledu na to, zda souvisí, nebo nesouvisí s glaukomem. Zvýšený NOT je hlavním rizikovým faktorem v patogenezi postižení očního nervu a glaukomatózní ztráty zorného pole. Tento léčivý přípravek snižuje NOT bez běžných nežádoucích účinků miotik, jako jsou noční slepota, akomodační spasmus a pupilární konstrikce.

### Farmakodynamické účinky

#### *Klinické účinky*

Byly provedeny klinické studie trvající až 15 měsíců s cílem srovnat účinek dorzolamidu/timololu ve formě roztoku očních kapek v dávkování dvakrát denně (ráno a před spaním) na snížení NOT s odděleně a v kombinaci podávaným 0,5% timololem a 2,0% dorzolamidem pacientům s glaukomem nebo s oční hypertenzí, u kterých byla v těchto klinických hodnoceních souběžná léčba považována za vhodnou. To zahrnovalo jak neléčené pacienty, tak pacienty nedostatečně léčené timololem v monoterapii. Před zařazením do studie byla většina pacientů léčena lokálními beta-blokátory v monoterapii. V analýze kombinovaných studií byl účinek dorzolamidu/timololu ve formě roztoku očních kapek 2× denně na snižování NOT větší než při monoterapii buď 2% dorzolamidem 3× denně nebo 0,5% timololem 2× denně. Účinek dorzolamidu/timololu ve formě roztoku očních kapek 2× denně na snižování NOT se rovnal účinku současné aplikace dorzolamidu 2× denně a timololu 2× denně. Účinek dorzolamidu/timololu ve formě roztoku očních kapek 2× denně na snižování NOT byl prokázán při měření v různých časových bodech přes den, přičemž tento účinek se zachoval v průběhu dlouhodobého podávání.

#### Pediatrická populace

Byla provedena tři měsíce trvající kontrolovaná klinická studie, jejímž primárním cílem bylo zdokumentování bezpečnosti 2% očního roztoku dorzolamid-hydrochloridu u dětí mladších 6 let. V této studii byl v otevřeném uspořádání dorzolamid/timolol ve formě roztoku očních kapek podáván 30 pacientům ve věku od 2 do 6 let, jejichž NOT nebyl pomocí monoterapie dorzolamidem nebo timololem odpovídajícím způsobem zvládnut. Účinnost nebyla u těchto pacientů hodnocena. U této malé skupiny pacientů bylo podávání dorzolamidu/timololu ve formě roztoku očních kapek dvakrát denně obecně dobře snášeno, přičemž 19 pacientů dokončilo celou léčebnou kúru a 11 pacientů léčbu ukončilo kvůli chirurgickému výkonu, změně medikace nebo z jiných důvodů.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Dorzolamid-hydrochlorid*

Na rozdíl od perorálních inhibitorů karboanhydrázy umožňuje lokální aplikace dorzolamid-hydrochloridu, aby léčivá látka vyvíjela svůj účinek přímo v oku při podstatně nižších dávkách, a proto s menší systémovou expozicí. V klinických studiích to vedlo ke snížení NOT bez poruch acidobazické rovnováhy nebo změn v koncentracích elektrolytů, které jsou charakteristické pro perorální inhibitory karboanhydrázy.

Při lokální aplikaci se dorzolamid dostává do systémového oběhu. K vyhodnocení potenciálu k systémové inhibici karboanhydrázy po lokální aplikaci byly měřeny koncentrace léčivé látky a metabolitů v červených krvinkách a v plazmě a inhibice karboanhydrázy (KA) v červených krvinkách. Při dlouhodobé aplikaci se dorzolamid hromadí v červených krvinkách v důsledku selektivní vazby na KA-II při současném zachování extrémně nízkých koncentrací volné léčivé látky v plazmě. Mateřská léčivá látka vytváří jediný metabolit, N-desethyl, který inhibuje KA-II méně účinně než mateřská léčivá látka, ale inhibuje i méně aktivní izoenzym (KA-I). Metabolit se také hromadí v červených krvinkách, kde se primárně váže na KA-I. Dorzolamid se váže se střední intenzitou na proteiny v plazmě (přibližně z 33 %). Dorzolamid se primárně vylučuje v nezměněné podobě močí; metabolit se vylučuje močí rovněž. Po ukončení dávkování se dorzolamid vymývá z červených krvinek nelineárním způsobem; výsledkem je rychlý počáteční pokles koncentrace léčivé látky s následnou pomalejší fází vylučování s poločasem přibližně čtyři měsíce.

Pokud byl dorzolamid podáván perorálně ve snaze napodobit maximální systémovou expozici po dlouhodobé lokální aplikaci do oka, bylo ustáleného stavu dosaženo do 13 týdnů. V ustáleném

stavu nebyla v plazmě prakticky žádná volná léčivá látka ani metabolit; inhibice KA v červených krvinkách byla nižší, než se předpokládalo, že je nutná k farmakologickému účinku na funkci ledvin nebo dýchání. Podobné farmakokinetické výsledky byly pozorovány po dlouhodobé lokální aplikaci dorzolamid-hydrochloridu. Někteří starší pacienti s poruchou funkce ledvin (odhadnutá hodnota clearance kreatininu 30–60 ml/min) vykazovali vyšší koncentrace metabolitů v červených krvinkách, tomuto nálezu však nebylo možno přiřadit žádné významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy a z klinického hlediska významné systémové nežádoucí účinky.

#### *Timolol-maleinát*

Ve studii plazmatických koncentrací léčivé látky u šesti jedinců byla systémová expozice timololu stanovena po lokální aplikaci 0,5% očního roztoku timolol-maleinátu dvakrát denně. Průměrná hodnota maximální plazmatické koncentrace po ranní aplikaci byla 0,46 ng/ml a po odpolední aplikaci činila 0,35 ng/ml.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Oční i systémový bezpečnostní profil jednotlivých složek přípravku je dobře znám.

#### Dorzolamid

U králíků, kteří dostávali maternotoxické dávky dorzolamidu spojené s metabolickou acidózou, byly pozorovány malformace těl obratlů.

#### Timolol

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek.

Navíc nebyly u zvířat léčených lokálně dorzolamid-hydrochloridem a timolol-maleinátem ve formě očního roztoku ani současně aplikovaným dorzolamid-hydrochloridem a timolol-maleinátem pozorovány žádné nežádoucí účinky na oči. Studie *in vitro* a *in vivo* s každou ze složek neprokázaly mutagenní potenciál. Při terapeutických dávkách přípravku Dorzolamid/timolol Olikla ve formě roztoku očních kapek se proto nepředpokládá významné riziko pro bezpečnost člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol (E 421)

Hyetelosa

Natrium-citrát (E 331)

Hydroxid sodný (E 524) (k úpravě pH)

Roztok benzalkonium-chloridu

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Po prvním otevření: 28 dní.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá neprůhledná lahvička z polyethylenu o střední hustotě zapečetěná LDPE kapátkem a HDPE šroubovacím uzávěrem garantující neporušenost obalu uložená v krabici.  
Jedno 5ml balení obsahuje přibližně 141 kapek.

Velikosti balení: 1, 3 nebo 6 lahviček po 5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Olikla s.r.o., náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Reg. č.: 64/238/17-C

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

Datum první registrace: 12. 12. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 3. 2024

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 1. 2026