

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1.NÁZEV PŘÍPRAVKU

DUALKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2.KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr přípravku obsahuje dorzolamidum 20 mg (jako dorzolamidi hydrochloridum 22,25 mg) a timololum 5 mg (jako timololi maleas 6,83 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3.LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok s hodnotou pH v rozmezí 5,3 až 5,9 a osmolalitou 240 až 300 mosmol/kg.

4.KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek DUALKOPT je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s pseudoexfoliačním glaukomem, pokud je monoterapie lokálním beta-blokátorem nedostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna kapka do (spojivkového vaku) postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

Tento léčivý přípravek je sterilní roztok, který neobsahuje konzervační přísady.

Pediatrická populace:

Účinnost kombinace dorzolamid/timolol u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. Bezpečnost u pediatrických pacientů od 0 do 2 let věku nebyla stanovena. (Informace o bezpečnosti u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky a < 6 let viz bod 5.1)

Způsob podání:

Používá-li se další lokální oční přípravek, mají se přípravek DUALKOPT a další léčivý přípravek podávat s časovým odstupem minimálně 10 minut.

Pacienti mají být poučeni o nutnosti zabránit kontaktu hrotu kapátka s okem nebo okolními tkáněmi.

Pacienti mají být také 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.

Pacienti mají být poučeni následovně:

Před prvním použitím, prosím, zkontrolujte, zda není poškozen uzávěr s kroužkem originality. Poté uzávěrem silně otočte a tak lahvičku otevřete.

1. Před každým použitím si důkladně umyjte ruce a sejměte uzávěr z lahvičky. Vyhněte se jakémukoli kontaktu prstů s hrotem kapátka.

Lahvičku držte dnem vzhůru a několikrát stiskněte spouštěcí mechanismus, dokud se neobjeví první kapka. Tak aktivujete dávkovací mechanismus. Tento postup platí pouze pro první použití a nemusíte jej provádět před každou další dávkou.

2. Umístěte palec na plošce u hrdla lahvičky a ukazováček na dno lahvičky. Prostředníček umístěte na plošku u dna lahvičky. Lahvičku držte dnem vzhůru.

3. Při používání zakloňte mírně hlavu a držte lahvičku svisle nad okem. Ukazováčkem druhé ruky stáhněte dolní víčko tak, aby mezi víčkem a okem vznikla mezera nazývaná se dolní spojivkový vak. Vyhněte se kontaktu hrotu kapátka s prsty a okem.

Při aplikaci kapky do spojivkového vaku postiženého oka **stlačte lahvičku krátce a silně**. Díky automatickému dávkování je při každém zmáčknutí uvolněna pouze jedna kapka.

Pokud žádná kapka nekápne, mírně lahvičkou zatřepejte, aby se kapka z kapátka uvolnila. Poté opakujte krok 3.

4. Systémovou absorpci lze snížit použitím nasolakrimální okluze nebo zavřením víček po aplikaci po dobu 2 minut. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení místního účinku léčiva.

5. Ihned po použití vraťte uzávěr zpět na hrot kapátka.

4.3 Kontraindikace

Přípravek DUALKOPT je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na jednu nebo obě léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně astma bronchiale nebo astma bronchiale v anamnéze, nebo s těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN);

- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriálním blokem, atrioventrikulárním blokem druhého nebo třetího stupně nekontrolovaným kardiostimulátorem, klinicky zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem.

- těžkou poruchou funkce ledvin ($CrCl < 30$ ml/min) nebo s hyperchloremickou acidózou.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky

Přesto, že je přípravek aplikován lokálně, timolol je absorbován 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 účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Kardiovaskulární poruchy/respirační poruchy:

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 kardiovaskulárními onemocněními mají být sledovány známky zhoršení těchto onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

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

Cévní poruchy

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou (tj. 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 DUALKOPT používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální přínos léčby převyšuje její možná rizika.

Porucha funkce jater

Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů s poruchou funkce jater studován, a proto má být u takových pacientů používán s opatrností.

Porucha funkce ledvin

Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin studován, a proto má být u takových pacientů používán s opatrností. Viz bod 4.3.

Imunologie a hypersenzitivita

Přesto, že je přípravek aplikován lokálně, může docházet k systémovému vstřebávání. Dorzolamid obsahuje sulfonamidovou skupinu, která se také vyskytuje v sulfonamidech. Proto se mohou při lokálním použití vyskytnout stejné typy nežádoucích účinků jako při systémovém podání sulfonamidů, včetně závažných reakcí, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Pokud se objeví známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, je nutno užívání přípravku přerušit.

Při aplikaci tohoto léčivého přípravku byly pozorovány lokální nežádoucí účinky postihující oči, které se podobaly účinkům pozorovaným po použití očních kapek obsahujících dorzolamid-hydrochlorid. Jestliže se takové reakce objeví, má být zváženo vysazení přípravku DUALKOPT.

Anafylaktické reakce

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergenů v anamnéze, kterým byly podány beta-blokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklé dávky adrenalinu používané k léčbě anafylaktické reakce.

Souběžná léčba

Další účinky inhibice karboanhydrázy

Léčba perorálními inhibitory karboanhydrázy byla dáována do souvislosti s urolitiázou v důsledku poruchy acidobazické rovnováhy, zvláště u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze. Přestože při užívání kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami nebyly pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, občas byla hlášena urolitiáza. Protože přípravek DUALKOPT obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze při užívání tohoto léčivého přípravku existovat zvýšené riziko rozvoje urolitiázy.

Další beta-blokátory

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 pečlivě sledována. Používání dvou topických beta-blokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Podávání dorzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Vysazení léčby

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

Další účinky beta-blokátorů

Hypoglykemie/diabetes mellitus:

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

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

Chirurgická anestezie

Oční beta-blokátory mohou blokovat systémový účinek beta-agonistů, např. adrenalinu. Anesteziolog má být informován, jestli pacient používá timolol.

Léčba beta-blokátory může zhoršit příznaky onemocnění myasthenia gravis.

Účinky na oko

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 studován.

U pacientů se stávajícími chronickými vadami rohovky a/nebo s nitrooční operací v anamnéze byl během užívání 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 DUALKOPT těmto skupinám pacientů je nutno přijmout bezpečnostní opatření.

Odchlípení choroidey

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

Korneální poruchy

Oční beta-blokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Podobně jako při použití jiných antiglaukomatózních léků byla u některých pacientů po delší léčbě uváděna snížená reakce na oftalmický timolol-maleinát. V klinických studiích sledujících 164 pacientů po dobu minimálně tří let však nebyly po počáteční stabilizaci zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v průměrném nitroočním tlaku.

Používání kontaktních čoček

Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů používajících kontaktní čočky studován.

Sportovci

Používání přípravku DUALKOPT může způsobit pozitivní výsledky dopingových testů.

Pediatrická populace

Viz bod 5.1.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné interakční studie s přípravkem DUALKOPT nebyly provedeny.

V klinických studiích se kombinace dorzolamid/timolol bez prokázání nežádoucích interakcí používala současně s následujícími systémově působícími léky: ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, nesteroidní antirevmatika včetně kyseliny acetylsalicylové a hormony (např. estrogen, insulin, 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, léků snižujících obsah katecholaminů nebo beta-blokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasympatomimetik, guanethidinu, narkotik a inhibitorů monoaminoxidázy (MAO).

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

Přestože má samotná kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami minimální nebo nulový účinek na velikost zornice, byly příležitostně hlášeny případy mydriázy, když byly oční beta-blokátory používány spolu s adrenalinem.

Beta-blokátory mohou zesílit hypoglykemický účinek antidiabetik.

Perorální beta-blokátory mohou zesílit "rebound" hypertenzi, která se může objevit po vysazení klonidinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek DUALKOPT se nemá během těhotenství podávat.

Dorzolamid

Dostatečné klinické údaje o podávání během těhotenství nejsou k dispozici. U králíků vyvolal dorzolamid v dávkách toxických pro matku teratogenní účinky (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 neodhalily malformační účinky, ale prokázaly riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání beta-blokátorů. Navíc byly známky a příznaky systémové blokády (např. 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, novorozenec má být první den po narození pečlivě monitorován.

Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do lidského mateřského mléka. U kojících potkaních samic, jimž byl podáván dorzolamid, byl pozorován menší přírůstek tělesné hmotnosti potomků.

Beta-blokátory se vylučují do lidského mateřského mléka. Avšak při terapeutických dávkách timololu ve formě očních kapek je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství

látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové beta-blokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2. Pokud je doporučena léčba přípravkem DUALKOPT, kojení se nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o jednotlivých léčivých látkách jsou k dispozici, ale nejsou k dispozici o podávání fixní kombinace dorzolamid-hydrochloridu/timolol-maleinátu. Přesto v terapeutických dávkách přípravku ve formě očních kapek se žádný vliv na fertilitu neočekává.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

DUALKOPT má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Instilace očních kapek může způsobovat, jako u jiných očních přípravků, přechodně rozmazané vidění. Pacient má před řízením nebo obsluhou strojů počkat, než tyto příznaky odezní.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích byly pozorované nežádoucí účinky pro kombinaci dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad konzistentní s nežádoucími účinky, které byly předtím hlášeny u kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami a u dorzolamid-hydrochloridu a/nebo timolol-maleinátu.

Během klinických studií bylo kombinací dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami léčeno celkem 1 035 pacientů. Přibližně 2,4 % ze všech pacientů léčbu kombinací dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami ukončilo kvůli lokálním očním nežádoucím účinkům; přibližně 1,2 % ze všech pacientů léčbu ukončilo kvůli lokálním nežádoucím účinkům připomínajícím alergii nebo hypersenzitivitu (jako je blefaritida a konjunktivitida).

Ve srovnávací dvojité zaslepené studii s opakovanou dávkou se ukázalo, že kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad má podobný bezpečnostní profil jako kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami.

Timolol je absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky jako byly pozorovány 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 kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad nebo u jedné léčivé látky, a to buď v klinických studiích, nebo po uvedení na trh:

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny následovně: 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 $< 1/1\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
Poruchy imunitního systému	<u>Kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad</u>				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, pruritu, vyrážky, anafylaxe	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				známky a příznaky alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, lokalizované a generalizované vyrážky, anafylaxe	svědění
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>					hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			deprese*	insomnie*, noční můry*, ztráta paměti	halucinace
Poruchy nervového systému	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		bolest hlavy*		závratě*, parestezie*	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>		bolest hlavy*	závratě*, synkopa*	parestezie*, zvýšení výskytu známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis, snížené libido*, cerebrovaskulární příhoda*, mozková ischemie	

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
Poruchy oka	<u>Kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad</u>	pálení a píchání	infekce spojivek, rozmazané vidění, eroze rohovky, svědění oka, slzení			
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		zánět očních víček*, podráždění očních víček*	iridocyklitida*	podráždění, včetně zarudnutí*, bolest*, šupinatění víček*, přechodná myopie (která po ukončení léčby vymizela), otok rohovky*, oční hypotonie*, odchlípení cévnatky (po filtračním zákroku)*	Pocit cizího tělesa v oku
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>		známky a příznaky podráždění oka včetně blefaritidy*, keratitidy*, snížení citlivosti rohovky a suché oči*	poruchy zraku, včetně změny lomivosti světla (v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby)*	ptóza, diplopie, odchlípnutí cévnatky po filtračním zákroku* (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití 4.4)	svědění, slzení, zarudnutí, rozmazané vidění, eroze rohovky
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				tinitus*	
Srdeční poruchy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			bradykardie*	bolest na hrudi*, palpitace*, edém*, arytmie*, městnavé srdeční selhání*, srdeční zástava*, srdeční blok	atrioventrikulární blok, srdeční selhání

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
	<u>Dorzolamid hydrochlorid oční kapky, roztok</u>					palpitace
Cévní poruchy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, studené ruce a nohy*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad</u>		sinusitida		dušnost, respirační selhání, rinitida, vzácně bronchospasmus	
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>				epistaxe*	dyspnoe
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			dušnost*	bronchospasmus (převážně u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou)*, respirační selhání, kašel*	
Gastrointestinální poruchy	<u>Kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad</u>	dysgúzie				
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		nauzea*		podráždění hrdla, sucho v ústech*	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			nauzea*, dyspepsie*	průjem, sucho v ústech*	dysgúzie bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad</u>				kontaktní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>				vyrážka*	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				alopecie*, psoriaziformní vyrážka nebo exacerbace psoriázy*	kožní vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				systémový lupus erythematoses	myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad</u>			uroliitiáza		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				Peyronieova choroba*, snížené libido	sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		astenie/únavy*			
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			astenie/únavy*		

*Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány i po uvedení kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami na trh.

**Další nežádoucí účinky byly pozorovány u očních beta-blokátorů a mohou se vyskytnout po podání kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad.

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

4.9 Předávkování

Žádné údaje ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami nebo bez konzervačních přísad u člověka nejsou k dispozici.

Příznaky

Objevily se zprávy o neúmyslném předávkování oftalmickým roztokem timolol-maleinátu s výslednými systémovými účinky podobnými účinkům pozorovaným po systémovém podání beta-blokátorů, jako jsou závratě, bolesti 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 ospalost. Při lokální aplikaci byly hlášeny následující účinky: nauzea, závratě, bolesti hlavy, únava, abnormální sny a dysfagie.

Léčba

Předávkování má být řešeno symptomaticky a podpůrnou léčbou. Mají být sledovány hladiny elektrolytů (zvláště draslíku) v séru a 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 DUALKOPT sestává ze dvou složek: dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu. Každá z těchto dvou složek snižuje zvýšený nitrooční tlak omezením tvorby komorové vody, ale dochází k tomu různým mechanismem účinku.

Dorzolamid-hydrochlorid je účinný inhibitor lidské karboanhydrázy-II. Inhibice karboanhydrázy v ciliárních procesech oka snižuje sekreci komorové tekutiny, pravděpodobně zpomalením tvorby hydrogenuhlíčitanových iontů s následným snížením transportu sodíku a tekutin. Timolol-maleinát je neselektivní blokátor beta-adrenergických receptorů. Přesný mechanismus účinku timolol-maleinátu při snižování nitroočního tlaku 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 komorových tekutin. Kombinovaný účinek těchto dvou látek vede k většímu snížení nitroočního tlaku než při samostatné aplikaci každé složky.

Po lokální aplikaci snižuje přípravek DUALKOPT zvýšený nitrooční tlak bez ohledu na to, zda souvisí nebo nesouvisí s glaukomem. Zvýšený nitrooční tlak je hlavním rizikovým faktorem v patogenezi postižení očních nervů a glaukomatózní ztráty zorného pole. Tento léčivý přípravek snižuje nitrooční tlak bez častých nežádoucích účinků miotik, jako jsou noční slepota, akomodační spasmus a pupilární konstrikce.

Přípravek DUALKOPT jsou oční kapky bez konzervačních přísad, roztok je dodáván ve vícedávkové lahvičce s pumpičkou.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Byly provedeny klinické studie v délce až 15 měsíců s cílem srovnat účinek kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami v dávkování dvakrát denně (ráno a před spaním) na snížení nitroočního tlaku s odděleně a v kombinaci podávaným 0,5% timololem a 2,0% dorzolamidem

pacientům s glaukomem nebo oční hypertenzí, u kterých byla v těchto klinických studiích 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 přípravku kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami 2× denně na snižování nitroočního tlaku větší než při monoterapii buď 2% dorzolamidem 3× denně nebo 0,5% timololem 2× denně. Účinek kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami 2× denně na snižování nitroočního tlaku se rovnal účinku současné aplikace dorzolamidu 2× denně a timololu 2× denně. Účinek kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami 2× denně na snižování nitroočního tlaku byl prokázán při měření v různých časových bodech přes den, přičemž tento účinek se zachoval v průběhu dlouhodobého podávání.

Ve dvojitě zaslepené studii s paralelní kontrolní skupinou s aktivní léčbou měla u 261 pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem ≥ 22 mmHg v jednom oku nebo v obou očích kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad účinek na snížení nitroočního tlaku rovnocenný účinku kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami. Profil bezpečnosti kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních přísad byl podobný profilu bezpečnosti kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami.

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 byla v otevřeném uspořádání kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami podávána 30 pacientům ve věku od 2 do 6 let, jejichž nitrooční tlak nebyl pomocí monoterapie dorzolamidem nebo timololem odpovídajícím způsobem zvládnán. Účinnost nebyla u těchto pacientů hodnocena. U této malé skupiny pacientů bylo podávání kombinace dorzolamid/timolol s konzervačními přísadami dvakrát denně obecně dobře snášeno, přičemž 19 pacientů dokončilo celou léčebnou kúru a 11 pacientů léčbu vysadilo kvůli chirurgickému zákroku, 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 nitroočního tlaku 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 místní aplikaci byly měřeny koncentrace léčivé látky a metabolitů v erytrocytech a v plazmě a inhibice karboanhydrázy v erytrocytech. Při dlouhodobé aplikaci se dorzolamid hromadí v erytrocytech 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 erytrocytech, 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 erytrocytů nelineárním způsobem, výsledkem je rychlý počáteční pokles koncentrace léčivé látky s následnou pomalejší fází vylučování s poločasem přibližně čtyř měsíců.

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 erytrocytech byla nižší,

než se předpokládalo, že je nutná k farmakologickému účinku na funkci ledvin nebo dýchání. Podobné farmakokinetické výsledky byly pozorovány po chronické lokální aplikaci dorzolamid-hydrochloridu. Někteří starší pacienti s poruchou funkce ledvin (odhadnutá hodnota CrCl 30-60 ml/min) však vykazovali vyšší koncentrace metabolitů v erytrocytech, tomuto nálezu ale nebylo možno přiřadit žádné významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy a žádné klinicky významné systémové nežádoucí účinky.

Timolol-maleinát

Ve studii plazmatických koncentrací léčivé látky u šesti jedinců byla systémová expozice timololu stanovena po lokální aplikaci oftalmického roztoku timolol-maleinátu 0,5% dvakrát denně. Střední 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 a systémový profil bezpečnosti jednotlivých složek je dobře doložen.

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 v oftalmickém roztoku, ani se současně aplikovaným dorzolamid-hydrochloridem a timolol-maleinátem pozorovány žádné nežádoucí účinky na oči. Studie *in vitro* a *in vivo* s každou ze složek mutagenní potenciál neodhalily. Při terapeutických dávkách přípravku DUALKOPT se proto nepředpokládá žádné významné riziko pro bezpečnost člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyetelosa
Mannitol (E421)
Dihydrát natrium-citrátu (E331)
Hydroxid sodný (E524) k úpravě pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.
Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 2 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5ml (obsahuje nejméně 125 kapek bez konzervačních přísad) nebo 10ml (obsahuje nejméně 250 kapek bez konzervačních přísad) vícedávková lahvička (HDPE) s pumpičkou vybavenou pomocným dávkovacím mechanismem a uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.

Velikosti balení:

1 krabička obsahující jednu 5ml lahvičku.

1 krabička obsahující jednu 10ml lahvičku.

1 krabička obsahující tři 5ml lahvičky.

3 krabičky obsahující jednu 5ml lahvičku, krabičky zabaleny do fólie.

1 krabička obsahující dvě 10ml lahvičky.

2 krabičky obsahující jednu 10ml lahvičku, krabičky zabaleny do fólie.

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

LABORATOIRES THEA
12 RUE LOUIS BLÉRIOT
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2
Francie

8.REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/338/14-C

9.DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 10. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 9. 2019

10.DATUM REVIZE TEXTU

14. 2. 2020