

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem: jeden ml roztoku očních kapek obsahuje 0,075 mg benzalkonium-chloridu (jako 0,15 mg 50% roztoku benzalkonium-chloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Popis přípravku: sterilní, čirý, mírně viskózní, bezbarvý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dozotima je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů trpících glaukomem s otevřeným úhlem nebo exfoliativním glaukomem, u nichž není dosavadní lokální monoterapie betablokátořem dostatečně účinná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Užívá se jedna kapka přípravku Dozotima dvakrát denně do (spojivkového vaku) postiženého oka (očí).

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

Pacienty je třeba poučit o tom, aby si před použitím umyli ruce, a o tom, že se konec kapacího uzávěru lahvičky nesmí při aplikaci dotknout oka ani okolních tkání.

Pro zajištění správného dávkování se nesmí konec kapacího uzávěru zvětšovat.

Pacienta je také třeba varovat, že nesprávné zacházení s očními roztoky může způsobit jejich kontaminaci běžnými bakteriemi, o kterých je známo, že mohou způsobit očních infekce. Důsledkem použití kontaminovaného roztoku může být vážné poškození oka a následná ztráta zraku.

Pacient musí být seznámen se správným zacházením s lahvičkami s přípravkem Dozotima.

Pediatrická populace

Účinnost u pediatrických pacientů nebyla dosud stanovena.

Bezpečnost u dětských pacientů ve věku do 2 let nebyla ještě stanovena (pro další informace o bezpečnosti u dětských pacientů $\geq 2 < 6$ let viz bod 5.1).

Způsob podání

1. Před prvním použitím očních kapek musí být bezpečnostní proužek na přední straně lahvičky neporušený. U neotevřené lahvičky je mezi hrdlem a uzávěrem mezera.
2. Je třeba odšroubovat víčko lahvičky.
3. Pacient musí zaklonit hlavu a mírně stáhnout dolů dolní víčko tak, aby mezi víčkem a okem vznikla malá kapsa.
4. Lahvička se obrátí dnem vzhůru a jemně stiskne, až se do oka vkápne jedna kapka. **KONEC 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. Pokud je to potřeba, opakují se kroky 3 - 5 s druhým okem.
7. Uzávěr lahvičky se má vrátit nazpět a lahvička se má dobře uzavřít ihned po použití.

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.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Dozotima je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně astma bronchiale nebo astma bronchiale v anamnéze, těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci;
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriální blokádou, 2. nebo 3. stupněm atrioventrikulární blokády, který není kontrolován pacemakerem, klinicky zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem;
- těžkou poruchou renální funkce ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) nebo hyperchloremickou acidózou;
- hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na pomocné látky uvedené v bodě 6.1.

Výše uvedený seznam vychází z kontraindikací pro jednotlivé složky a neplatí výhradně pro kombinovaný přípravek.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární/respirační účinky

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, je i kombinace dorzolamid/timolol absorbována systematicky. Vzhledem k adrenergickému účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových betablokátorů. 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. koronární onemocnění srdce, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými betablokátorů má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátorů a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním by měly být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat betablokátorů 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 betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky, včetně úmrtí při bronchospasmu.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Dozotima používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

Porucha funkce jater

Přípravek Dozotima nebyl zkoušen u pacientů s poruchou funkce jater, a proto má být těmto nemocným podáván opatrně.

Imunita a hypersenzitivita

Podobně jako u jiných lokálně aplikovaných oftalmologických přípravků může u tohoto léčivého přípravku docházet k systémovému vstřebávání.

Dorzolamid obsahuje sulfonamidovou skupinu, která se také objevuje v sulfonamidech. Proto se mohou při lokální aplikaci vyskytnout stejné nežádoucí reakce jako při systémovém podávání sulfonamidů, včetně závažných reakcí jako Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza. Pokud se objeví příznaky závažné alergické reakce nebo hypersenzitivity, přerušete léčbu tímto přípravkem.

Nežádoucí lokální oční účinky, podobné jako se vyskytují u očních kapek s dorzolamid-hydrochloridem, byly hlášeny i po podání přípravku Dozotima. Pokud se tyto reakce projeví, je třeba zvážit přerušování léčby přípravkem Dozotima.

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergeny v anamnéze, kterým byly podány betablokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce adrenalinem.

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 betablokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně a podrobně sledována. Používání dvou topických betablokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Podávání dorzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Vysazení léčby

Pokud je nutné ukončit oftalmologickou léčbu timololem u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, je nutné, stejně jako v případě systémových betablokátorů, léčbu vysazovat postupně.

Další účinky blokády beta-receptorů

Hypoglykémie/diabetes

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

Betablokátory mohou rovněž maskovat příznaky hypertyroidismu. Náhlé vysazení léčby betablokátory může vyvolat zhoršení příznaků.

Onemocnění rohovky

Oční betablokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s onemocněním rohovky mají být léčeni s opatrností.

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémový účinek beta agonistů (např. adrenalinu). Anesteziolog má být informován, že pacient používá timolol.

Terapie betablokátory může zhoršit příznaky myasthenie gravis.

Další účinky inhibice karboanhydrázy

Terapie perorálními inhibitory karboanhydrázy vedla v důsledku poruch acidobazické rovnováhy ke vzniku urolitiázy, a to zvláště u pacientů s tvorbou ledvinových kamenů v anamnéze. I když nebyly při používání přípravku Dozotima očních kapek pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, občas byla urolitiáza hlášena. Protože přípravek Dozotima obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s tvorbou ledvinových kamenů v anamnéze používajících přípravky Dozotima existovat zvýšené riziko urolitiázy.

Ostatní

Léčba pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje spolu s látkami snižujícími nitrooční tlak ještě další terapeutické intervence. Kombinace dorzolamid/timolol nebyla zkoušena u pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem.

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. U těchto pacientů je nutno používat lokální dorzolamid opatrně.

Odchlípení chorioidey

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey po filtračním zákroku 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.

Přípravek Dozotima obsahuje konzervační látku 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.

Informace pro uživatele kontaktních čoček

Konzervační látka, benzalkonium-chlorid, může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Před podáním tohoto léčivého přípravku mají být kontaktní čočky vyjmuty a nasazeny zpět až po 15 minutách.

Pediatrická populace

Viz bod 5.1.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí s kombinací dorzolamid/timolol.

V klinických studiích byly oční kapky s kombinací dorzolamid/timolol podávány společně s následujícími léčivými přípravky, aniž byly zjištěny nežádoucí interakce: ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů,

diuretika, nesteroidní antirevmatika 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 betablokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, přípravků snižujících obsah katecholaminů nebo beta blokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasymptomimetik, guanethidinu, narkotik a inhibitorů monoaminoxidázy (MAO).

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

I když má samotný přípravek Dozotima malý nebo žádný vliv na velikost zornice, byla při současném očním podání betablokátorů a adrenalinu občas popsána mydriáza.

Betablokátory 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 Dozotima se nesmí užívat během těhotenství.

Dorzolamid

Klinické údaje o podávání těhotným ženám nejsou k dispozici. 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 betablokátory neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání betablokátorů. Navíc byly symptomy systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly betablokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je přípravek Dozotima 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 kojících samic potkanů, jimž byl podáván dorzolamid, byl pozorován pomalejší přírůstek tělesné hmotnosti mláďat. Betablokátory 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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Možné nežádoucí účinky, jako rozostřené vidění, mohou u některých pacientů ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla a/nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky specifické pro dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku; nežádoucí účinky byly omezeny na ty, které byly již v minulosti hlášeny po podání dorzolamid-hydrochloridu a/nebo timolol-maleinátu.

V průběhu klinických studií bylo kombinací dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku léčeno 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 zánět víčka nebo spojivky).

Stejně jako ostatní lokálně aplikované oftalmologické léčivé přípravky, timolol je absorbován do systémového oběhu. Proto může způsobit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání očních kapek obsahujících dorzolamid/timolol nebo jednu z jeho složek ať již během klinických studií nebo po uvedení léku na trh:

Velmi časté: ($\geq 1/10$)

Časté: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Méně časté: ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Vzácné: ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
Poruchy imunitního systému	<u>dorzolamid/timolol, oční kapky, roztok</u>				systémové alergické reakce, včetně angioedému, urtikarie, pruritu, vyrážky, anafylaktické reakce	
	<u>timolol-maleinát, oční kapky, roztok</u>				systémové alergické reakce, včetně angioedému, urtikarie, lokalizovaného nebo generalizovaného exantému, anafylaktické reakce	pruritus
Poruchy metabolismu a výživy	<u>timolol-maleinát, oční kapky, roztok</u>					hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	<u>timolol-maleinát, oční kapky, roztok</u>			deprese*	nespavost*, noční můry*, ztráta paměti	halucinace***
Poruchy nervového systému	<u>dorzolamid-hydrochlorid, oční kapky,</u>		bolest hlavy*		závratě*, parestezie*	

	<u>roztok</u>					
	<u>timolol- maleinát, oční kapky, roztok</u>		bolest hlavy*	závratě*, synkopa*	parestezie*, zvýšený výskyt příznaků a známek myasthenia gravis, snížené libido*, cerebrovaskulár- ní příhoda*, mozková ischemie	
Poruchy oka	<u>dorzolamid/tim- olol, oční kapky, roztok</u>	pálení a píchání	konjunkt- ivální injekce, rozmaza- né vidění, eroze rohovky, svědění oka, slzení			
	<u>dorzolamid- hydrochlorid, oční kapky, roztok</u>		zánět víček*, podrážd- ění víček*	iridocykliti- da*	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>		příznaky a známky podrážd- ění oka včetně blefariti- dy, keratitid- y*, snížení citlivosti rohovky a pocit suchého oka	poruchy zraku, včetně změn lomu světla (v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby)*	ptóza, diplopie, odchlípnutí cévnatky po filtračním zákroku* (viz bod 4.4)	svědění, slzení, zarudnutí, rozmazané vidění, eroze rohovky
Poruchy ucha a labyrintu	<u>timolol- maleinát, oční</u>				tinitus*	

	<u>kapky, roztok</u>					
Srdeční poruchy	<u>timolol- maleinát, oční kapky, roztok</u>			bradykardie *	bolest na hrudi*, palpitace*, otoky*, arytmie*, městnavé srdeční selhání*, zástava srdce*, srdeční blokáda	atrioventrikulá rní blok, srdeční selhání
	<u>dorzolamid- hydrochlorid, oční kapky, roztok</u>					palpitace****, tachykardie** **
Cévní poruchy	<u>timolol- maleinát, oční kapky, roztok</u>				hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, studené ruce a nohy*	
	<u>dorzolamid- hydrochlorid, oční kapky, roztok</u>					hypertenze*** *
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>dorzolamid/tim olol, oční kapky, roztok</u>		sinusitid a		dušnost, respirační selhání, rinitida, vzácně bronchospasmus	
	<u>dorzolamid- hydrochlorid, oční kapky, roztok</u>				epistaxe*	dyspnoe
	<u>timolol- maleinát, oční kapky, roztok</u>			dyspnoe*	bronchospasmus (především u pacientů s preexistující bronchospasticko u chorobou)*, respirační selhání, kašel*	
Gastrointestinální poruchy	<u>dorzolamid/tim olol, oční kapky, roztok</u>	dysgeuzie				
	<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*	dysgeuzie, bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<u>dorzolamid/tim olol, oční kapky, roztok</u>				kontaktní dermatitida, Stevens- Johnsonův syndrom, toxická epidermální	

					nekrolýza vyrážka*	
	<u>dorzolamid- hydrochlorid, oční kapky, roztok</u>					
	<u>timolol- maleinát, oční kapky, roztok</u>				alopecie*, psoriaziformní exantém nebo exacerbace psoriázy*	kožní vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>timolol- maleinát, oční kapky, roztok</u>				systémový lupus erythematodes	myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	<u>dorzolamid/timolol, oční kapky, roztok</u>			uroolithiáza		
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/ únava*			
	<u>timolol- maleinát, oční kapky, roztok</u>			astenie/ únava*		

* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány i po uvedení očního roztoku s dorzolamid/timololem na trh.

** Další nežádoucí účinky byly pozorovány u očních betablokátorů a mohou se vyskytnout po podání přípravku Dozotima.

*** Nežádoucí účinky pozorované u timololu.

**** Nežádoucí účinky pozorované 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

4.9 Předávkování

O předávkování u lidí způsobeném úmyslným nebo náhodným požitím dorzolamidu s timololem nejsou známy žádné údaje.

Příznaky

Byly hlášeny případy neúmyslného předávkování očním roztokem obsahujícím timolol-maleinát, které měly za následek systémové účinky podobné těm, které byly pozorovány po systémově podaných betablokátorech, jako jsou závratě, bolest hlavy, dušnost, bradykardie, bronchospasmus a zástava srdce. 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 o předávkování náhodným nebo záměrným požitím dorzolamid-hydrochloridu u člověka. Při perorálním podání byla popsána ospalost. Při lokální aplikaci byly popsány následující stavy: nauzea, závratě, bolest hlavy, únava, neobvyklé sny a dysfagie.

Léčba

Léčba předávkování musí být symptomatická a podpůrná. Je nutné monitorovat hladinu sérových elektrolytů (zvláště draslíku) a pH krve. Zkoušky prokázaly, že timolol není snadno dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatika a miotika, betablokátory, timolol, kombinace
ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Přípravek Dozotima obsahuje dvě léčivé látky: dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát. Obě tyto látky snižují zvýšený nitrooční tlak snížením sekrece komorového moku, ale každá jiným mechanismem účinku.

Dorzolamid-hydrochlorid je účinný inhibitor enzymu karboanhydrázy II. Inhibice tohoto enzymu v corpus ciliare snižuje sekreci komorového moku 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 není 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 dochází k aditivnímu účinku na snížení nitroočního tlaku v porovnání s účinky obou látek podaných samostatně.

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

Přípravek Dozotima snižuje nitrooční tlak bez obvyklých nežádoucích účinků, které se vyskytují při léčbě miotiky, jako jsou noční slepota, spasmus akomodace a zúžení zornice.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky:

Byly provedeny klinické zkoušky s dobou trvání až 15 měsíců, které srovnávaly účinek roztoku kombinace dorzolamid/timolol 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 nedostatečně léčené pouze timololem. Většina pacientů byla před zařazením do studie léčena lokální monoterapií betablokátory. V analýze kombinovaných studií byl účinek kombinovaného přípravku dorzolamid/timolol podaného dvakrát denně na snížení zvýšeného nitroočního tlaku větší než u monoterapie 2 % dorzolamidem třikrát denně nebo 0,5 % timololem dvakrát denně. Účinek kombinovaného přípravku na snížení nitroočního tlaku při používání dvakrát denně byl srovnatelný s léčbou společně podávaných jednotlivých komponent (dorzolamidu a timololu) dvakrát denně. Snížení nitroočního tlaku bylo po podání léčivého přípravku s kombinací dorzolamid/timolol pozorováno v průběhu celého dne a přetrvávalo v průběhu dlouhodobé léčby.

Pediatrická populace

Byla provedena tříměsíční studie, jejímž primárním 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 dorzolamid/timolol v otevřené studii, zvýšený nitrooční tlak léčen dorzolamidem nebo timololem v monoterapii. Účinnost u těchto pacientů nebyla stanovena. V této malé skupině pacientů, kteří dostávali dvakrát denně

kombinaci dorzolamid/timolol, byl přípravek 19 pacienty dobře snášen po celou dobu léčby a u 11 pacientů byla léčba přerušena kvůli operaci, změně medikace nebo 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 snížit tak systémovou expozici. V klinických studiích to vedlo ke snížení nitroočního tlaku bez poruch acidobazické rovnováhy a hladin elektrolytů, což je charakteristické pro inhibitory karboanhydrázy podávané perorálně.

I po lokálním podání se dorzolamid dostává do systémové cirkulace. Aby bylo možné odhadnout, k jaké inhibici enzymu karboanhydrázy dojde v celém organismu po lokálním podání, 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 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 střední intenzitou váže na plazmatické proteiny (přibližně z 33 %). Dorzolamid se primárně vylučuje nezměněn močí, stejně jako jeho metabolit. Po ukončení léčby se dorzolamid uvolňuje 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 prakticky nebyla ani volná léčivá látka ani její metabolit v plazmě přítomny. Stupeň inhibice karboanhydrázy v červených krvinkách 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 renálním poškozením (CrCl přibližně 30-60 ml/min) měli však 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 systémově podaných jednotlivých složek je znám.

Dorzolamid

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

Timolol

Studie na zvířatech nevykazovaly teratogenní účinek.

Navíc nebyly na zvířatech, kterým byly lokálně podány látky obsažené v přípravku Dozotima 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 Dozotima v terapeutických dávkách neočekává žádné významné bezpečnostní riziko při podávání lidem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)
Hyetelosa
Dihydrát natrium-citrátu (E331)
Hydroxid sodný (E524) (pro úpravu pH)
50% 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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá neprůhledná lahvička z polyethylenu střední hustoty s kapací koncovkou se zatavenou LDPE špičkou a HDPE šroubovacím uzávěrem s pojistným kroužkem, krabička.
Minimální počet kapek v lahvičce je 112, v souladu s doporučenou dávkou jedné kapky do postiženého oka (očí) ráno a večer, by měla lahvička vydržet na dobu 28 dnů po otevření.

Velikost balení: 1, 3 a 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

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/350/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 6. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 5. 2023