

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vizidor Duo 20 mg/ml + 5 mg/ ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý, mírně viskózní, vodný roztok s pH mezi 5,0 a 6,0 a osmolalitou 251-289 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vizidor Duo je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s pseudoexfoliačním glaukomem, pokud je monoterapie lokálním betablokátořem nedostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Pokud se používá další lokální oční přípravek, je nutno aplikovat přípravek Vizidor Duo a druhý lék s odstupem minimálně 10 minut.

Přípravek Vizidor Duo je sterilní roztok, který neobsahuje konzervační látky.

Roztok z vícedávkové lahvičky je možné používat 28 dnů od prvního otevření pro podání do postiženého oka/očí.

Pacienti mají být poučeni, aby si před použitím umyli ruce a aby se koncovka kapacího uzávěru lahvičky nedostala do kontaktu s okem nebo okolními tkáněmi, jelikož by mohlo dojít k poranění oka. 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 znečištěných roztoků může být závažné poškození oka s následnou ztrátou zraku.

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.

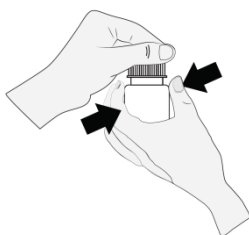
Způsob podání

Před instilací očních kapek:

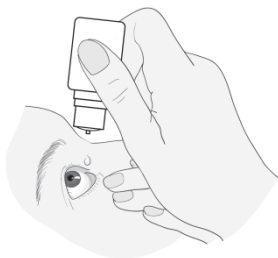
- Pacient má být poučen, aby si umyl ruce, než otevře lahvičku.
- Pacient má být také poučen, aby nepoužil přípravek, pokud je před jeho prvním otevřením porušena bezpečnostní pečeť na lahvičce.
- Před prvním použitím do oka je třeba pomalým stlačením lahvičky kápnout jednu kapku do vzduchu, mimo oko.
- Pokud je pacient připraven a je čas k podání očních kapek, má si vybrat polohu, která je pro něj nejpohodlnější pro nakapání kapek (může sedět, ležet na zádech, nebo stát před zrcadlem).

Instilace:

1. Pacient má uchopit lahvičku přímo pod víčkem a odšroubovat víčko k otevření lahvičky. Aby nedošlo ke kontaminaci roztoku, je nutné se kapací koncovkou uzávěru ničeho nedotýkat.



2. Pacient má zaklonit hlavu dozadu a držet lahvičku nad okem.



3. Pacient si má stáhnout dolní víčko směrem dolů a podívat se nahoru. Jemně stisknout lahvičku ve střední části a nechat kapku spadnout do oka. Je potřeba počítat s tím, že mezi stisknutím lahvičky a vykápnutím kapky může být několikavteřinová prodleva. Lahvičku se nemá tisknout příliš silně.

Pacient má být poučen, aby se poradil se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud si není jistý, jak přípravek správně aplikovat.



4. Poté má pacient zamrkat, aby se kapka rozprostřela po oku.

5. Pacient má zavřít oko a stlačit vnitřní koutek oka prstem asi na 2 minuty. Toto opatření napomůže tomu, aby se přípravek nedostal do celého těla.

6. Pokud je potřeba, mají se pokyny 2. – 5. zopakovat u druhého oka. Pacient má být poučen, zda léčbu vyžaduje pouze jedno oko a pokud ano, které oko je postižené.



7. Po použití a před každým dalším použitím je třeba lahvičku protřepat směrem dolů, bez dotknutí kapací koncovky, aby se odstranily zbytkové kapky z koncovky. Tento postup je zapotřebí k uvolnění dalších kapek.

8. Po podání všech dávek přípravku Vizidor Duo, lahvička nezůstane prázdná. Pacient se nemusí znepokojovat, jelikož bylo přidáno další množství přípravku a pacient tedy dostane plné množství přípravku, které mu lékař předepíše. Po ukončení léčby pacient nemá použít zbývající lék v lahvičce.

Pacient nesmí používat oční kapky déle než 28 dní po prvním otevření lahvičky.

Pediatrická populace

Účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

Bezpečnost u pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla stanovena. (Informace o bezpečnosti u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 a < 6 let viz bod 5.1)

4.3 Kontraindikace

Přípravek Vizidor Duo je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze, nebo s těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriální blokádou, atrioventrikulární blokádou druhého nebo třetího stupně nekontrolovanou pacemakrem, klinicky zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem
- těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) nebo s hyperchloremickou acidózou
- hypersensitivitou na jednu nebo obě léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární/respirační účinky

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, je i timolol absorbován systematicky. Vzhledem k betaadrenergickému 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. ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými betablokátorů má být kriticky

posouzena nutnost léčby očními betablokátory 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 blokádou 1. stupně mají podávat betablokátory vždy s opatrností.

Cévní poruchy:

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (např. s těžkými formami Raynaudovy choroby nebo 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 lehkou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Vizidor Duo 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 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 reakcí jako při systémovém podání sulfonamidů, včetně závažných reakcí, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Pokud se objeví příznaky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, je nutno podávání přípravku přerušit.

Při aplikaci tohoto léčivého přípravku se vyskytly lokální nežádoucí účinky postihující oči, které se podobaly účinkům uváděným po použití očních kapek obsahujících dorzolamid-hydrochlorid. Jestliže se takové reakce objeví, je nutno zvážit vysazení přípravku Vizidor Duo.

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

Souběžná léčba

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou betablokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové betablokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být podrobně sledována. Používání 2 topických betablokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5). Podávání dorzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Vysazení léčby

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

Další účinky betablokátorů

Hypoglykemie/diabetes mellitus:

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

Betablokátory mohou rovněž maskovat známky hyperthyroidismu. Náhlé vysazení léčby betablokátory může vést ke zhoršení příznaků.

Korneální poruchy

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

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémové účinky beta agonistů, např. epinefrinu. Anesteziolog má být informován, že pacient používá timolol.

Léčba betablokátory může zhoršit příznaky myasthenie gravis.

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 používání přípravku s dorzolamidem a timololem (s konzervační látkou) nebyly pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, občas se objevily zprávy o urolitiáze. Protože přípravek Vizidor Duo obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze při používání tohoto léčivého přípravku existovat 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 se stávajícími chronickými vadami rohovky a/nebo s nitrooční operací v anamnéze byl během používání dorzolamidu popsán edém rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky. Větší pravděpodobnost pro vznik otoku rohovky je u pacientů s nízkým počtem endotelových buněk. U těchto pacientů je nutno předepisovat přípravek Vizidor Duo s opatrností.

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey po filtračním výkonu při současném podání přípravků 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 timolol-maleinát ve formě očních kapek. V klinických studiích sledujících 164 pacientů po dobu minimálně tří let však nebyly po počáteční stabilizaci zjištěny žádné významné rozdíly v průměrném nitroočním tlaku.

Pacienti s hypersenzitivitou na stříbro v anamnéze nemají přípravek používat, jelikož může obsahovat stopy stříbra.

Používání kontaktních čoček

Tento léčivý přípravek nebyl studován u pacientů, kteří nosí kontaktní čočky.

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 přípravkem Vizidor Duo nebyly provedeny.

V klinických studiích s kombinací dorzolamid/timolol bez konzervantů byla tato kombinace bez prokázání nežádoucích interakcí použita současně s následujícími systémově působícími léky: ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, nesteroidní antirevmatika včetně kyseliny acetylsalicylové a hormony (např. estrogen, inzulin, tyroxin).

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo k výrazné bradykardii v případě současného podávání očních betablokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, přípravků snižujících obsah katecholaminů nebo betablokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasymptomimetik, guanethidinu, narkotik a inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO).

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

I když má přípravek Vizidor Duo malý nebo žádný vliv na velikost zornice, byla při současném očním podání betablokátorů a adrenalinu (epinefrinu) 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 Vizidor Duo se nemá používat během těhotenství.

Dorzolamid

Nejsou k dispozici žádné adekvátní klinické údaje. U králíků vykazoval 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 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 podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první dny po narození pečlivě monitorováni.

Kojení

Není známo, zda dorzolamid přechází do lidského mateřského mléka. U kojících samic potkanů, které dostávaly dorzolamid, byly zjištěny menší přírůstky 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. Pokud je tedy léčba přípravkem Vizidor Duo nezbytná, pak se kojení nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Případné nežádoucí účinky, jako rozmazané vidění, mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích s dorzolamidem/timololem bez konzervační látky byly pozorované nežádoucí příhody konzistentní s nežádoucími účinky, které byly předtím hlášeny u dorzolamid-hydrochloridu a/nebo timolol-maleinátu.

Během klinických studií bylo kombinací dorzolamid/timolol (s konzervační látkou) léčeno celkem 1 035 pacientů. Přibližně 2,4 % všech pacientů léčbu očním roztokem s kombinací dorzolamid/timolol konzervační látkou ukončilo kvůli lokálním očním nežádoucím reakcím; přibližně 1,2 % všech pacientů

léčbu ukončilo kvůli lokálním nežádoucím účinkům připomínající alergii nebo hypersenzitivitu (jako je blefaritida a konjunktivitida).

Ve srovnávací dvojité zaslepené studii s opakovanou dávkou se ukázalo, že kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních látek má podobný profil bezpečnosti jako kombinace dorzolamid/timolol (s konzervační látkou).

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován do systémového oběhu. Proto může působit 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.

Po aplikaci přípravků s kombinací dorzolamid/timolol bez konzervačních látek nebo jedné z jeho složek byly buď v klinických studiích nebo po uvedení přípravku s touto kombinací na trh popsány následující nežádoucí reakce:

[*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 $< 1/1\ 000$, není známo: z dostupných údajů nelze určit.*]

	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
Poruchy imunitního systému	dorzolamid/ timolol bez konzervačních látek				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, pruritu, vyrážky, anafylaktické reakce	
	timolol- maleinát oční kapky, roztok				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, lokalizovaného a generalizovaného exantému, anafylaktické reakce	pruritus
Poruchy metabolismu a výživy	timolol- maleinát oční kapky, roztok					hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	timolol- maleinát oční kapky, roztok			deprese*	insomnie*, noční můry*, ztráta paměti	halucinace
	dorzolamid- hydrochlorid		bolest hlavy*		závratě*, parestzie*	

Poruchy nervového systému	oční kapky, roztok					
	timolol-maleinát oční kapky, roztok		bolest hlavy*	závratě*, synkopa*	parestezie*, zvýšení výskytu známek a příznaků myasthenie gravis, snížené libido*, cerebrovaskulární příhoda*, mozková ischemie	
Poruchy oka	dorzolamid/timolol bez konzervačních látek	pálení a píchání	infekce spojivek, rozmazané vidění, eroze rohovky, svědění oka, slzení			
	dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok		zánět víček*, podráždění víček*	iridocyklitida*	podráždění, včetně zarudnutí*, bolest*, tvorba krust na očních víčkách*, přechodná myopie (která ustoupila po vysazení léčby), edém rohovky*, oční hypotonie*, odchlípení cévnatky (po filtračním výkonu)*	pocit cizího tělesa v oku
	timolol-maleinát oční kapky, roztok		známky a příznaky podráždění oka včetně blefaritidy*, keratitidy*, snížení citlivosti rohovky a pocit suchých očí*	poruchy vidění, včetně změn lomu světla (v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby)*	ptóza, diplopie, odchlípení cévnatky po filtračním výkonu* (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití 4.4)	svědění, slzení, zarudnutí, rozmazané vidění, eroze rohovky
Poruchy ucha a labyrintu	timolol-maleinát oční kapky, roztok				tinitus*	

Srdeční poruchy	timolol- maleinát oční kapky, roztok			bradykardie *	bolest na hrudi*, palpitace*, edém*, arytmie*, městnavé srdeční selhání*, srdeční zástava*, srdeční blok	atrioventri- kulární blokáda, srdeční selhání
	dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok					palpitace, tachykardie
Cévní poruchy	dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok					hypertenze
	timolol- maleinát oční kapky, roztok				hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, syndrom studených rukou a nohou*	
Respirační, hrudní a media- stinální poruchy	dorzolamid/ timolol bez konzerva- čních látek		sinusitida		dyspnoe, respirační selhání, rinitida, vzácně broncho- spasmus	
	dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok				epistaxe	dyspnoe
	timolol- maleinát oční kapky, roztok			dyspnoe*	broncho- spasmus (převážně u pacientů s preexistující broncho- spastickou chorobou)*, respirační selhání, kašel*	
Gastro- intestinální poruchy	dorzolamid/ timolol bez konzerva- čních látek	dysgeuzie				

	dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok		nauzea*		podráždění hrdla, sucho v ústech	
	timolol- maleinát oční kapky, roztok			nauzea*, dyspepsie*	průjem, sucho v ústech*	dysgeuzie, bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	dorzolamid/ timolol bez konzerva- čních látek				kontaktní dermatitida, Stevens- Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	
	dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok				vyrážka*	
	timolol- maleinát oční kapky, roztok				alopecie*, psoriazi- formní vyrážka nebo exacerbace psoriázy*	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	timolol- maleinát oční kapky, roztok				systémový lupus erythematodes	myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	dorzolamid/ timolol bez konzerva- čních látek			uroлитиáza		
Poruchy reprodu- kčního systému a prsů	timolol- maleinát oční kapky, roztok				Peyronieova choroba*, snížené libido	sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok		astenie/ únava*			
	timolol- maleinát oční kapky, roztok			astenie/ únava*		

* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány i po uvedení přípravku s kombinací dorzolamid/timolol (s konzervační látkou) na trh.

** Další nežádoucí účinky byly pozorovány u očních betablokátorů a mohou se potenciálně vyskytnout po podání kombinace dorzolamid/timolol bez konzervační látky.

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 v očních kapkách s nebo bez konzervačních látek nejsou známy žádné údaje.

Symptomy

Objevily se zprávy o neúmyslném předávkování timolol-maleinátem ve formě roztoku pro oční podání s výslednými systémovými účinky podobnými účinkům, pozorovaným po systémovém podání betaadrenergických blokátorů, jako jsou závratě, bolesti hlavy, dyspnoe, 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 jsou pouze omezené informace týkající se předávkování u člověka náhodným nebo záměrným požitím dorzolamid-hydrochloridu. Při perorálním podání byla popsána somnolence. Při lokální aplikaci byly popsány následující stavy: nauzea, závratě, bolest hlavy, únava, neobvyklé sny a dysfagie.

Léčba

Léčba předávkování má 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 Vizidor Duo 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 betaadrenergických 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 přípravek Vizidor Duo 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 noční slepota, spasmus akomodace a zúžení zornice.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Byly provedeny klinické studie v délce až 15 měsíců s cílem srovnat účinek kombinace dorzolamid/timolol (s konzervační látkou) 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 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 betablokátory v monoterapii. V analýze kombinovaných studií byl účinek kombinace dorzolamid/timolol (s konzervační látkou) 2krát denně na snižování nitroočního tlaku větší než při monoterapii buď 2% dorzolamidem 3krát denně nebo 0,5% timololem 2krát denně. Účinek kombinace dorzolamid/timolol (s konzervační látkou) 2krát denně na snižování nitroočního tlaku se rovnal účinku současné aplikace dorzolamidu 2krát denně a timololu 2krát denně. Účinek kombinace dorzolamid/timolol (s konzervační látkou) 2krát 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 měl u 261 pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem ≥ 22 mmHg v jednom oku nebo v obou očích přípravek dorzolamid/timolol bez konzervačních látek účinek na snížení nitroočního tlaku rovnocenný účinku kombinace dorzolamid/timolol (s konzervační látkou). Bezpečnostní profil kombinace dorzolamid/timolol bez konzervačních látek byl podobný bezpečnostnímu profilu kombinace dorzolamid/timolol (s konzervační látkou).

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 erythrocytech 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 (CrCl přibližně 30-60 ml/min) měli však vyšší koncentrace metabolitu dorzolamidu v erythrocytech, 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 dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát v očních roztocích (samostatně nebo v kombinaci), zjištěny žádné nežádoucí účinky. Studie *in vitro* a *in vivo* každé ze složek neprokázaly mutagenní potenciál. Proto se po aplikaci přípravku Vizidor Duo v terapeutických dávkách neočekává žádné významné bezpečnostní riziko při podávání lidem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyetelosa,
Mannitol (E421),
Dihydrát natrium-citrátu (E331),
Hydroxid sodný (E524),
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Po prvním otevření je přípravek možné uchovávat maximálně po dobu 28 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Podmínky uchování po prvním otevření viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pět mililitrů roztoku v bílé, neprůhledné 11ml LDPE lahvičce s bílou tryskou Novelia (HDPE a silikon), s bílým HDPE víčkem.

Dostupné jsou následující velikosti balení: 1, 3 nebo 4 lahvičky v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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(A)

64/457/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 6. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 4. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 5. 2023