

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DUALKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml
očná roztoková instilácia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden mililiter obsahuje 22,25 mg dorzolamídiu-chloridu, čo zodpovedá 20 mg dorzolamidu a 6,83 mg timolóliu-hydrogen-maleátu, čo zodpovedá 5 mg timololu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná roztoková instilácia.

Číry bezfarebný až slabo žltý roztok s pH v rozmedzí 5,3 až 5,9 a osmolaritou 240 - 300 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

DUALKOPT je indikovaný na liečbu zvýšeného vnútroočného tlaku (IOP) u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo pseudoexfoliatívnym glaukómom, ak liečba lokálnym betablokátorom v monoterapii nie je dostatočná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka je jedna kvapka DUALKOPTU do (spojkovového vaku) postihnutého oka (postihnutých očí) dvakrát denne.

Tento liek je sterilný roztok, ktorý neobsahuje konzervačnú látku.

Pediatrická populácia

Účinnosť lieku obsahujúceho kombináciu dorzolamidu/timololu sa u detí vo veku 0 až 18 rokov nestanovila. Bezpečnosť u detí vo veku 0 až 2 roky sa nestanovila. (Informácie týkajúce sa bezpečnosti u pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 a < 6 rokov, pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Ak sa používa iný lokálne podávaný očný liek, DUALKOPT a iný liek sa má podávať s odstupom minimálne desať minút.

Pacientov je potrebné poučiť, aby predišli kontaktu špičky fľaštičky s okom alebo s okolitými štruktúrami.

Pacientov je tiež potrebné poučiť, že ak sa s očnými roztokmi zaobchádza nesprávne, môžu sa kontaminovať bežnými baktériami, o ktorých je známe, že spôsobujú infekcie oka. Používanie kontaminovaných roztokov môže viesť k závažnému poškodeniu oka a následnej strate zraku.

Pacientov je potrebné poučiť nasledovne:

Pred prvým použitím skontrolujte, či je uzáver indikujúci prvé otvorenie neporušený. Fľaštičku potom otvorte pevným odskrutkovaním uzáveru indikujúceho prvé otvorenie.

1. Pred každým použitím si dôkladne umyte ruky a zo špičky fľaštičky odstráňte uzáver. Zabráňte akémukoľvek kontaktu špičky fľaštičky s prstami na rukách.

Mechanizmus pumpičky aktivujete tak, že fľaštičku otočenú hore dnom niekoľko krát stlačíte, kým sa neobjaví prvá kvapka. Tento postup sa vykonáva len pri prvom použití a nie je potrebný pri ďalších podávaniach.

2. Položte palec na uško v hornej časti fľaštičky a ukazovák na spodnú časť fľaštičky. Potom na druhé uško v spodnej časti fľaštičky položte aj prostredník. Fľaštičku držte otočenú hore dnom.
3. Na použitie instilácie zakloňte hlavu mierne dozadu a kvapkadlo fľaštičky držte kolmo nad svojim okom. Ukazovák na druhej ruke si mierne odtiahnite spodné očné viečko. Vytvorený priestor sa nazýva spodný spojkovký vak. Zabráňte kontaktu špičky fľaštičky s vašimi prstami na ruke alebo očami.

Kvapku podáte do spodného spojkového vaku postihnutého oka (postihnutých očí) tak, **že krátko a silno zatlačíte** na fľaštičku. Vďaka automatickému dávkovaniu sa pri každom stlačení pumpičky uvoľní kvapka.

Keď sa kvapka neuvolnila zľahka potraсте fľaštičkou, aby došlo k odstráneniu prebytočného roztoku zo špičky fľaštičky. Potom opakujte krok 3.

4. Použitím nazolakrimálnej oklúzie alebo zatvorením očných viečok na 2 minúty sa zníži systémová absorpcia. Toto môže viesť k zníženiu systémových nežiaducich účinkov a k zvýšeniu lokálneho účinku.
5. Okamžite po použití zatvorte špičku fľaštičky uzáverom.

4.3 Kontraindikácie

DUALKOPT je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na jedno alebo obidve z liečiv alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- reaktívnym ochorením dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo anamnézy bronchiálnej astmy alebo závažnej chronickej obštrukčnej choroby pľúc.
- sínusovou bradykardiou, syndrómom chorého sínusového uzla, sinoatriálnou blokádou, atrioventrikulárnou blokádou druhého alebo tretieho stupňa, ktorá nie je kontrolovaná kardiostimulátorom, manifestným srdcovým zlyhaním, kardiogénnym šokom.
- závažné poškodenie obličiek (CrCl < 30 ml/min) alebo hyperchloremickou acidózou.

Vyššie uvedené kontraindikácie vyplývajú zo zložiek lieku, nie z ich kombinácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systémové účinky

Hoci sa timolol používa lokálne, systémovo sa vstrebáva. Vzhľadom na betaadrenergnú zložku, timolol, sa môžu objaviť rovnaké typy kardiovaskulárnych, pulmonálnych alebo iných nežiaducich reakcií, ako sa pozorovali pri systémových betaadrenergných blokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií lieku po lokálnom podaní do oka je nižší ako pri systémovom podaní. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Kardiovaskulárne/respiračné reakcie

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. koronárna choroba srdca, Prinzmetalova angína a zlyhávanie srdca) a hypotenziou sa má liečba betablokátormi vážne posúdiť a má sa zväziť liečba inými liečivami. U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami sa majú sledovať prejavy zhoršenia týchto ochorení a nežiaducich reakcií.

U pacientov so srdcovou blokádou prvého stupňa sa betablokátory majú podávať len s opatnosťou, vzhľadom na ich negatívny účinok na čas srdcovej kondukcie.

Poruchy ciev

Pacienti so závažnou poruchou/ochoreniami periférnej cirkulácie (t. j. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) sa majú liečiť s opatnosťou.

Poruchy dýchacej sústavy

U pacientov s astmou sa po podaní niektorých betablokátorov na očné použitie hlásili reakcie dýchacej sústavy vrátane úmrtia na bronchospazmus.

DUALKOPT sa má používať s opatnosťou u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a len ak možný prínos prevažuje nad možným rizikom.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tento liek neskúmal, a preto sa má u takýchto pacientov používať s opatnosťou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa tento liek neskúmal, a preto sa má u takýchto pacientov používať s opatnosťou. Pozri časť 4.3.

Imunológia a precitlivosť

Hoci sa tento liek podáva lokálne, môže sa systémovo vstrebávať. Dorzolamid obsahuje sulfónamidovú skupinu, ktorá je prítomná aj v sulfónamidoch. Pri lokálnom podávaní sa preto môžu objaviť rovnaké typy nežiaducich reakcií, aké spôsobujú sulfónamidy pri systémovom podávaní vrátane závažných reakcií, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak sa objavia prejavy závažných reakcií alebo precitlivosti, prerušte používanie tohto lieku.

Pri tomto lieku sa pozorovali lokálne očné nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sa pozorovali pri očnej instilácii s dorzolamidium-chloridom. Ak sa takéto reakcie objavia, je potrebné zväziť vysadenie lieku DUALKOPT.

Anafylaktické reakcie

Pacienti s atopiou alebo závažnou anafylaktickou reakciou na rôzne alergény v anamnéze môžu byť počas užívania betablokátorov reaktívnejší na opakovanú expozíciu takýmto alergénom a nemusia odpovedať na zvyčajné dávky adrenalínu používané na liečbu anafylaktických reakcií.

Súbežná liečba

Ďalšie účinky inhibície karboanhydrázy

Liečba perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy je spojená s urolitiázou ako následkom poruchy acidobázickej rovnováhy, najmä u pacientov s obličkovými kameňmi v anamnéze. Hoci sa pri lieku obsahujúcom dorzolamid/timolol s obsahom konzervačnej látky nepozorovali žiadne poruchy acidobázickej rovnováhy, zriedkavo sa hlásila urolitiáza. Pretože DUALKOPT obsahuje lokálny inhibítor karboanhydrázy, ktorý sa absorbuje systémovo, pacienti s obličkovými kameňmi v anamnéze môžu mať pri používaní tohto lieku zvýšené riziko urolitiázy.

Iné betablokátory

Ak sa timolol podáva pacientom, ktorí už užívajú systémové betablokátory, môže sa zosilniť účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémových betablokátorov. Odpoveď týchto pacientov sa má pozorne sledovať. Neodporúča sa používanie dvoch lokálne podávaných betaadrenergických blokátorov (pozri časť 4.5).

Používanie dorzolamidu s perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy sa neodporúča.

Vysadenie liečby

Ak je u pacientov s koronárnymi ochorením srdca potrebné vysadenie timololu podávaného do oka, liečba sa má vysadzovať postupne, tak ako pri systémových betablokátoroch.

Ďalšie účinky betablokády

Hypoglykémia/diabetes mellitus

Betablokátory sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov so sklonom k vzniku spontánnej hypoglykémie alebo u pacientov s nestabilným diabetes mellitus, pretože betablokátory môžu maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Betablokátory môžu tiež maskovať prejavy hypertyreózy. Náhle vysadenie liečby betablokátorom môže vyústiť do zhoršenia príznakov.

Chirurgická anestézia

Očné lieky obsahujúce betablokátory môžu blokovать systémové účinky betaagonistov, napr. adrenalínu. Anestéziológ má byť informovaný, ak pacient používa timolol.

Liečba betablokátormi môže zhoršiť príznaky myasténie gravis.

Účinky na oko

Liečba pacientov s akútnym glaukómom s úzkym uhlom vyžaduje okrem hypotenzíva podávaného do oka aj terapeutický zásah. Tento liek sa neskúmal u pacientov s akútnym glaukómom s úzkym uhlom.

U pacientov s už prítomnými chronickými poruchami rohovky a/alebo anamnézou vnútroočného chirurgického zákroku sa počas používania dorzolamidu hlásil opuch rohovky a ireverzibilná dekompenzácia rohovky. U pacientov s nízkou počtom endoteliálnych buniek je zvýšená možnosť vzniku opuchu rohovky. Pri predpisovaní DUALKOPTU tejto skupine pacientov sa má postupovať s opatrnosťou.

Odchlípenie chorioidey

Pri podávaní liečiv potláčajúcich sekréciu komorového moku (napr. timolol, acetazolamid) sa po filtračných výkonoch hlásilo odchlípenie chorioidey.

Choroby rohovky

Betablokátory podávané do oka môžu vyvolať sucho v očiach. Pacienti s chorobami rohovky sa majú liečiť s opatnosťou.

Tak ako pri ostatných antiglaukomatóznych liekoch, po dlhodobej liečbe boli u niektorých pacientov hlásené oslabenia odpovede na lokálny timolólíum-hydrogen-maleát. V klinických štúdiách, v ktorých sa sledovalo 164 pacientov počas najmenej troch rokov, sa však po počiatočnej stabilizácii nepozoroval žiadny významný rozdiel v priemernom vnútroočnom tlaku.

Používanie kontaktných šošoviek

Tento liek sa neskúmal u pacientov, ktorí používajú kontaktné šošovky.

Športovci

Používanie DUALKOPTU môže spôsobiť pozitívne výsledky testov na doping.

Pediatrická populácia

Pozri časť 5.1.

4.5 Liekové a iné interakcie

S DUALKOPTOM sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

V klinickej štúdii sa liek obsahujúci dorzolamid/timolol podával súbežne s nasledujúcimi systémovými liečivami bez dôkazu nežiaducich interakcií: inhibítory ACE, blokátory vápnikového kanála, diuretiká, nesteroidné protizápalové lieky vrátane kyseliny acetylsalicylovej a hormóny (napr. estrogén, inzulín, tyroxín).

Existuje možnosť aditívnych účinkov vedúcich k hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii pri podaní očného roztoku betablokátorov súbežne s perorálnymi blokátormi vápnikového kanála, liečivami znižujúcimi hladiny katecholamínov alebo betaadrenergnými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), srdcovými glykozidmi, parasympatomimetikami, guanetidínom, omamnými látkami a inhibítormi monoaminoxidázy (MAO).

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom sa hlásila zosilnená systémová betablokáda (napr. znížená frekvencia srdca, depresia).

Hoci má liek obsahujúci kombináciu dorzolamidu/timololu s obsahom konzervačnej látky malý alebo nemá žiaden účinok na veľkosť zrenice, pri súbežnom používaní očného roztoku betablokátorov a adrenalínu sa zriedkavo hlásila mydriáza.

Betablokátory môžu zvýšiť hypoglykemický účinok antidiabetík.

Perorálne betaadrenergne blokátory môžu zhoršiť rebound hypertenziu, ktorá môže vzniknúť po vysadení klonidínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

DUALKOPT sa nesmie používať počas gravidity.

Dorzolamid

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje pri exponovaných graviditách. U králikov mal dorzolamid v maternotoxických dávkach teratogénny účinok (pozri časť 5.3).

Timolol

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje pre používanie timololu u gravidných žien. Timolol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Epidemiologické štúdie nepreukázali malformačné účinky, ale preukazujú riziko spomalenia intrauterinného rastu, ak sa betablokátory podávajú perorálne. Navyše, ak sa betablokátory podávali do pôrodu, pozorovali sa prejavy a príznaky betablokády u novorodencov (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia). Ak sa tento liek podáva až do pôrodu, novorodenca je potrebné počas prvých dní života starostlivo sledovať.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dorzolamid vylučuje do materského mlieka u ľudí. U dojčiacich potkanov, ktoré dostávali dorzolamid, sa pozoroval pokles prírastku telesnej hmotnosti mláďat.

Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach timololu v očných instiláciách však nie je pravdepodobné, že by sa v materskom mlieku objavili dostatočné množstvá na to, aby vyvolali klinické príznaky betablokády u dojčaťa. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2. Ak je potrebná liečba liekom DUALKOPT, dojčenie sa neodporúča.

Fertilita

K dispozícii sú údaje pre každé liečivo, ale nie pre fixnú kombináciu dorzolamídiu-chloridu a timolóliu-hydrogen-maleátu. Pri terapeutických dávkach tohto lieku vo forme očnej instilácie sa však neočakáva žiadny účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

O účinkoch na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje sa nevykonali žiadne štúdie. DUALKOPT má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje: často spolu s inými očnými liekmi môže instilácia očných kvapiek spôsobiť dočasné rozmazané videnie. Pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa toto nenapraví.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinickej štúdii s liekom obsahujúcim kombináciu dorzolamidu/timololu bez obsahu konzervačnej látky sa pozorovali nežiaduce reakcie rovnaké s nežiaducimi reakciami, ktoré sa predtým hlásili pri lieku obsahujúcom kombináciu dorzolamidu/timololu s obsahom konzervačnej látky, dorzolamídiu-chloride a/alebo timolóliu-hydrogen-maleáte.

Počas klinických štúdií bolo liekom obsahujúcim kombináciu dorzolamidu/timololu s obsahom konzervačnej látky liečených 1 035 pacientov. Približne 2,4 % všetkých pacientov prerušilo liečbu liekom obsahujúcim kombináciu dorzolamidu/timololu s obsahom konzervačnej látky pre lokálne očné nežiaduce reakcie; približne 1,2 % všetkých pacientov prerušilo liečbu v dôsledku lokálnych nežiaducich reakcií, ktoré svedčili o alergii alebo precitlivenosti (ako napr. zápal očného viečka alebo konjunktivitída).

V dvojito maskovanej komparatívnej štúdii s opakovaným podávaním dávky sa preukázalo, že bezpečnostný profil lieku obsahujúceho kombináciu dorzolamidu/timololu bez obsahu konzervačnej látky je podobný lieku obsahujúcemu kombináciu dorzolamidu/timololu s obsahom konzervačnej látky.

Timolol sa vstrebáva do systémovej cirkulácie. Môže to spôsobiť podobné nežiaduce účinky, ako sa pozorovali pri systémových betablokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom podaní do oka je nižší ako pri systémovom podaní.

Počas klinických štúdií alebo počas skúseností po uvedení lieku na trh boli pri lieku obsahujúcom kombináciu dorzolamidu/timololu bez obsahu konzervačnej látky alebo pri jednej z jeho zložiek hlásené nasledujúce nežiaduce účinky:

Nežiaduce účinky sú rozdelené do kategórií podľa frekvencie nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), neznáme (nie je možné ich stanoviť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Zloženie lieku	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
Poruchy imunitného systému	<u>liek obsahujúci kombináciu dorzolamidu/timololu bez obsahu konzervačnej látky</u>				prejavy a príznaky systémových alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, pruritu, vyrážky, anafylaxie	
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólum hydrogenmaleát</u>				prejavy a príznaky alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, ohraničenej alebo generalizovanej vyrážky, anafylaxie	pruritus
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólum hydrogenmaleát</u>					hypoglykémia
Psychické poruchy	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólum hydrogenmaleát</u>			depresia*	insomnia*, nočné mory*, strata pamäti	halucinácie

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Zloženie lieku	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
Poruchy nervového systému	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca dorzolamídiu-chlorid</u>		bolesť hlavy*		závrat*, parestézia*	
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólium hydrogenmaleát</u>		bolesť hlavy*	závrat*, synkopa*	parestézia*, zhoršenie prejavov a príznakov myastenie gravis, znížené libido*, cerebrovasikulárna príhoda*, cerebrálna ischémia	
Poruchy oka	<u>liek obsahujúci kombináciu dorzolamidu/timololu bez obsahu konzervačnej látky</u>	pálenie a pichanie	nastrieknutie spojoviek, rozmazané videnie, erózia rohovky, svrbenie očí, slzenie			
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca dorzolamídiu-chlorid</u>		zápal očného viečka*, podráždenie očného viečka*	iridocyklitída*	iritácia vrátane začervenia*, bolesť*, krusty očného viečka*, prechodná myopia (ktorá sa upravila po prerušení liečby), edém rohovky*, očná hypotónia*, odchlípenie chorioidey (po filtračných výkonoch)*	pocit cudzieho telesa v oku

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Zloženie lieku	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólíum hydrogenmaleát</u>		prejavy a príznaky očného podráždenia vrátane blefaritídy*, keratitída*, zníženie citlivosti rohovky a suché oči*	poruchy videnia vrátane refrakterných zmien (v niektorých prípadoch v dôsledku vysadenia miotickej liečby)*	ptóza, diplopia, odchlípenie chorioidey po filtračných výkonoch* (pozri 4.4 Osobitné opatrenia a upozorneni a pri používaní)	svrbenie, slzenie, začervenanie, rozmazané videnie, erózia rohovky
Poruchy ucha a labyrintu	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólíum hydrogenmaleát</u>				tinitus*	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólíum hydrogenmaleát</u>			bradykardia*	bolesť hrudníka*, palpitácie*, edém*, arytmia*, kongestívne srdcové zlyhanie*, zastavenie srdca*, srdcová blokáda	átrioventrikulárna blokáda, zlyhanie srdca
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca dorzolamídiu-chlorid</u>					palpitácie, tachykardia
Poruchy ciev	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca dorzolamídiu-chlorid</u>					hypertenzia

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Zloženie lieku	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólium hydrogenmaleát</u>				hypotenzia*, klaudikácia, Raynaudov fenomén*, studené ruky a chodidlá*	
Poruchu dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>liek obsahujúci kombináciu dorzolamidu/timololu bez obsahu konzervačnej látky</u>		sinusitída		dýchavičnosť, respiračné zlyhanie, rinitída, zriedkavo bronchospazmus	
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca dorzolamídiu-chlorid</u>				epistaxa*	dyspnoe
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólium hydrogenmaleát</u>			dyspnoe*	bronchospazmus (predovšetkým u pacientov s bronchospastickým ochorením v anamnéze)*, respiračné zlyhanie, kašeľ*	

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Zloženie lieku	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>liek obsahujúci kombináciu dorzolamidu/timololu bez obsahu konzervačnej látky</u>	porucha chuti				
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca dorzolamídiu-chlorid</u>		nauzea*		dráždenie hrdla, sucho v ústach*	
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólium hydrogenmaleát</u>			nauzea*, dyspepsia*	hnačka, sucho v ústach*	porucha chuti, bolesť brucha, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>liek obsahujúci kombináciu dorzolamidu/timololu bez obsahu konzervačnej látky</u>				kontaktná dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza	
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca dorzolamídiu-chlorid</u>				vyrážka*	
	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólium hydrogenmaleát</u>				alopécia*, psoriaziformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy*	kožná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>očná roztoková instilácia obsahujúca timolólium hydrogenmaleát</u>				systémový lupus erythematosus	myalgia

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Zloženie lieku	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
Poruchy obličiek a močových ciest	liek obsahujúci kombináciu dorzolamidu/timololu bez obsahu konzervačnej látky			uroliitiáza		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	očná roztoková instilácia obsahujúca timolólum hydrogenmaleát				Peyronieho choroba*, znížené libido	sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	očná roztoková instilácia obsahujúca dorzolamidum-chlorid		malátnosť/ únava*			
	očná roztoková instilácia obsahujúca timolólum hydrogenmaleát			malátnosť / únava*		

* Tieto nežiaduce účinky boli tiež pozorované pri lieku obsahujúcom kombináciu dorzolamidu/timololu s obsahom konzervačnej látky počas skúseností po jeho uvedení na trh.

** Pri betablokátoroch na očné použitie sa pozorovali ďalšie nežiaduce reakcie a teoreticky sa môžu objaviť pri lieku obsahujúcom kombináciu dorzolamidu/timololu bez obsahu konzervačnej látky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní liekom obsahujúcim kombináciu dorzolamidu/timololu bez obsahu konzervačnej látky alebo liekom obsahujúcim kombináciu dorzolamidu/timololu s obsahom konzervačnej látky po jeho náhodnom alebo úmyselnom užití u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Príznaky

Objavili sa hlásenia o neúmyselnom predávkovaní očným roztokom timolólum-hydrogenmaleátu, ktoré viedlo k podobným systémovým účinkom ako po podaní systémových betaadrenergických blokátorov, ako je napr. závrat, bolesť hlavy, dýchavičnosť, bradykardia, bronchospazmus a zastavenie srdca. Najčastejšie prejavy a príznaky, ktoré je možné očakávať po predávkovaní dorzolamidom, sú elektrolytová nerovnováha, vznik acidotického stavu a prípadne účinky na centrálny nervový systém.

O predávkovaní dorzolamidium-chloridom po jeho náhodnom alebo úmyselnom užití u ľudí sú dostupné len obmedzené údaje. Po perorálnom užití bola hlásená somnolencia. Po lokálnej aplikácii boli hlásené nauzea, závrat, bolesť hlavy, únava, neobvyklé sny a dysfágia.

Liečba

Liečba má byť symptomatická a podporná. Je potrebné sledovať sérové hladiny elektrolytov (najmä draslíka) a pH krvi. Štúdie preukázali, že timolol sa iba ťažko dialyzuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatiká a miotiká, betablokátory, timolol, kombinácie, ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

DUALKOPT obsahuje dve zložky: dorzolamidiumchlorid a timolólium-hydrogen-maleát. Každé z týchto dvoch liečiv znižuje zvýšený vnútroočný tlak znížením sekrécie komorového moku, avšak rozdielnym mechanizmom účinku.

Dorzolamidium-chlorid je účinný inhibítor ľudskej karboanhydrázy II. Inhibícia karboanhydrázy v ciliárnych výbežkoch oka znižuje sekréciu komorového moku, pravdepodobne tým, že spomaľuje tvorbu bikarbonátových iónov s následným znížením transportu sodíka a tekutiny.

Timolólium-hydrogen-maleát je neselektívny blokátor betaadrenergických receptorov. Presný mechanizmus účinku timolólium-maleátu v znižovaní vnútroočného tlaku nie je doteraz jasne stanovený, hoci fluorescenčná štúdia a tonografické štúdie naznačujú, že dominantný účinok môže byť v znížení tvorby tekutiny. V niektorých štúdiách sa však pozorovalo tiež mierne zvýšenie odtoku. Kombinovaný účinok týchto dvoch liečiv vedie k výraznejšiemu zníženiu vnútroočného tlaku (IOP) v porovnaní s účinkom samostatného podania jednotlivých zložiek lieku.

Po lokálnom podaní DUALKOPT znižuje zvýšený vnútroočný tlak, ktorý či už súvisí alebo nesúvisí s glaukómom. Zvýšený vnútroočný tlak je hlavný rizikový faktor v patogenéze poškodenia zrakového nervu a glaukomatóznej straty zorného poľa. Tento liek znižuje vnútroočný tlak bez častých nežiaducich účinkov miotík, ako je šeroslepota, akomodačný krč a zúženie zreníc.

DUALKOPT je očnou instiláciou bez obsahu konzervačnej látky, ktorý sa dodáva vo fľaštičke s viacerými dávkami vrátane pumpičky.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

V klinických štúdiách s dĺžkou trvania do 15 mesiacov sa porovnával účinok na zníženie vnútroočného tlaku lieku obsahujúceho dorzolamid/timolol s obsahom konzervačnej látky podávaného dvakrát denne (ráno a večer) s účinkom samostatne alebo súbežne podávaného 0,5 % timololu a 2 % dorzolamidu u pacientov s glaukómom alebo očnou hypertenziou, u ktorých bola v štúdiách kombinovaná terapia považovaná za vhodnú. Patrili sem neliečení pacienti a pacienti neadekvátne kontrolovaní monoterapiou timololom. Väčšina pacientov bola pred zaradením do štúdie liečená lokálnymi betablokátormi v monoterapii. V analýze kombinovaných štúdií bolo zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní lieku obsahujúceho dorzolamid/timolol s obsahom konzervačnej látky dvakrát denne výraznejšie ako pri monoterapii buď 2 % dorzolamidom podávaným trikrát denne, alebo 0,5 % timololom podávaným dvakrát denne. Zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní lieku obsahujúceho dorzolamid/timolol s obsahom konzervačnej látky dvakrát denne bolo ekvivalentné jeho zníženiu pri súčasnej terapii dorzolamidom podávaným dvakrát denne a timololom podávaným dvakrát denne. Meraním v rôznych časových bodoch bolo preukázané, že zníženie vnútroočného tlaku

pri podávaní lieku obsahujúceho dorzolamid/timolol s obsahom konzervačnej látky dvakrát denne trvá počas celého dňa a tento účinok sa udržiava počas dlhodobého podávania.

V dvojito zaslepenej štúdií paralelne kontrolovanej aktívnou liečbou u 261 pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom ≥ 22 mmHg v jednom alebo v oboch očiach, mal liek obsahujúci dorzolamid/timolol bez obsahu konzervačnej látky rovnaký účinok na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku IOP ako liek obsahujúci dorzolamid/timolol s obsahom konzervačnej látky. Bezpečnostný profil lieku obsahujúceho dorzolamid/timolol bez obsahu konzervačnej látky bol podobný lieku obsahujúcemu dorzolamid/timolol s obsahom konzervačnej látky.

Pediatrická populácia

Uskutočnila sa 3-mesačná kontrolovaná štúdia s primárnym cieľom zdokumentovať bezpečnosť 2 % očnej instilácie dorzolamídiu-chloridu u detí mladších ako 6 rokov. V nezaslepenej fáze tejto štúdie dostávalo liek obsahujúci dorzolamid/timolol s obsahom konzervačnej látky 30 pacientov mladších ako 6 rokov a vo veku 2 rokov alebo starších, ktorých vnútroočný tlak nebol dostatočne kontrolovaný monoterapiou dorzolamidom alebo timololom. Účinnosť sa u týchto pacientov nehodnotila. V tejto malej skupine pacientov bolo podávanie lieku obsahujúceho dorzolamid/timolol s obsahom konzervačnej látky dvakrát denne vo všeobecnosti dobre tolerované, 19 pacientov dokončilo liečebné obdobie a 11 pacientov ho prerušilo z dôvodu chirurgického zákroku, zmeny liečby alebo z iných dôvodov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dorzolamídiu-chlorid

Na rozdiel od perorálnych inhibítorov karboanhydrázy, lokálne podanie dorzolamídiu-chloridu umožňuje liečivu účinkovať priamo v oku pri podstatne nižších dávkach, a teda pri menšej systémovej expozícii. V klinických štúdiách to viedlo k zníženiu vnútroočného tlaku bez porúch acidobázickej rovnováhy či zmien elektrolytov, ktoré sú typické pre perorálne inhibítory karboanhydrázy.

Pri lokálnom podaní sa dorzolamid dostáva do systémového obehu. Aby sa určil potenciál inhibície systémovej karboanhydrázy po lokálnom podaní, merali sa koncentrácie liečiva a jeho metabolitu v erytrocytoch a plazme a inhibícia karboanhydrázy v erytrocytoch. Dorzolamid sa pri chronickom podávaní kumuluje v erytrocytoch v dôsledku selektívnej väzby na KA-II, pričom v plazme sa udržiava extrémne nízka koncentrácia voľného liečiva. Z materského liečiva sa tvorí jediný N-dezetylovaný metabolit, ktorý inhibuje KA-II menej účinne ako materské liečivo, ale inhibuje aj menej aktívny izoenzým (KA-I). Metabolit sa tiež hromadí v erytrocytoch, kde sa viaže predovšetkým na KA-I. Dorzolamid sa stredne silno viaže na plazmatické bielkoviny (približne 33 %). Dorzolamid sa vylučuje predovšetkým nezmenený močom; metabolit sa tiež vylučuje močom. Po skončení podávania sa dorzolamid vyplavuje z erytrocytov nelineárne, čo má za následok počiatočný rýchly pokles koncentrácie liečiva, po ktorom nasleduje pomalšia eliminačná fáza s polčasom približne štyri mesiace.

Keď sa dorzolamid podával perorálne, aby sa simulovala maximálna systémová expozícia po dlhodobom lokálnom očnom podávaní, rovnovážny stav sa dosiahol do 13 týždňov. V rovnovážnom stave sa v plazme prakticky nenachádzalo žiadne voľné liečivo alebo jeho metabolit. Inhibícia KA v erytrocytoch bola slabšia, ako je predpokladaná inhibícia potrebná na farmakologické ovplyvnenie renálnej funkcie alebo dýchania. Podobné farmakokinetické výsledky sa pozorovali po chronickom lokálnom podávaní dorzolamídiu-chloridu. Niektorí starší pacienti s poruchou obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu 30-60 ml/min) však mali vyššie koncentrácie metabolitu v erytrocytoch, tomuto nálezu však nebolo možné priamo pripísať žiadne významné rozdiely v inhibícii karboanhydrázy a žiadne klinicky významné systémové nežiaduce účinky.

Timolóliu-hydrogen-maleát

V štúdií plazmatickej koncentrácie liečiva u 6 osôb bola stanovená systémová expozícia timololu po lokálnom podaní 0,5 % očnej instilácie timolóliu-hydrogen-maleátu dvakrát denne. Priemerná

maximálna koncentrácia v plazme po rannom podaní bola 0,46 ng/ml a po popoludňajšom podaní 0,35 ng/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých zložiek lieku je dobre stanovený.

Dorzolamid

U králikov sa po podaní maternotoxických dávok dorzolamidu spájaných s metabolickou acidózou pozorovali malformácie tiel stavcov.

Timolol

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok.

Navyše, u zvierat, ktorým sa podávala lokálna očná instilácia dorzolamídiu-chloridu a timolóliu-hydrogen-maleátu samostatne alebo v kombinácii, sa nepozorovali žiadne oftalmologické nežiaduce účinky. *In vitro* a *in vivo* štúdie s jednotlivými zložkami nepreukázali mutagénny potenciál. Pri podávaní lieku DUALKOPT v terapeutických dávkach sa preto nepredpokladá žiadne významné riziko z hľadiska bezpečnosti u človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxyetylcelulóza
manitol (E421)
trinátrium-citrát (E331)
hydroxid sodný (E524) na úpravu pH
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Po prvom otvorení fľaštičky: 2 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml (minimálne 125 kvapiek bez obsahu konzervačnej látky) alebo 10 ml (minimálne 250 kvapiek bez obsahu konzervačnej látky) viacdávkové fľaštičky (HDPE) obsahujúce pumpičku s nasadeným pomocným dávkovacím systémom a s nasadeným uzáverom indikujúcim prvé otvorenie.

Veľkosti balenia:

- 1 škatuľa s jednou 5 ml fľaštičkou
- 1 škatuľa s jednou 10 ml fľaštičkou
- 1 škatuľa s tromi 5 ml fľaštičkami
- 3 škatule s jednou 5 ml fľaštičkou zabalené do fólie
- 1 škatuľa s dvomi 10 ml fľaštičkami
- 2 škatule s jednou 10 ml fľaštičkou zabalené do fólie.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Laboratoires THEA
12 Rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0283/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25.08.2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke www.sukl.sk.