

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRUSOPT 20 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje dorzolamidum 20 mg (jako dorzalamidi hydrochloridum 22,26 mg).

Jedna kapka (přibližně 0,02-0,04 ml) obsahuje v průměru dorzolamidum 0,6 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml přípravku obsahuje 0,075 mg benzalkonium-chloridu a jedna kapka obsahuje přibližně 0,002 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý až téměř bezbarvý, mírně viskózní roztok s hodnotou pH v rozmezí 5,5 až 5,8 a osmolaritou 269 až 323 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trusopt je indikován:

- jako přídatná terapie k betablokátorům
- jako monoterapie u pacientů nereagujících na léčbu betablokátry nebo u nichž jsou betablokátry kontraindikovány,

při léčbě zvýšeného nitroočního tlaku při:

- oční hypertenzi,
- glaukomu s otevřeným úhlem,
- pseudoexfoliativním glaukomu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Používá-li se v monoterapii, dorzolamid se podává v dávce jedna kapka třikrát denně do spojivkového vaku postiženého oka (očí).

Je-li používán jako doplňková léčba spolu s očním betablokátozem, podává se dorzolamid v dávce dvakrát denně jedna kapka do spojivkového vaku postiženého oka (očí).

Má-li dorzolamid nahradit jiný oční antiglaukomatózní přípravek, vysaďte daný přípravek po příslušném dávkování jeden den a začněte podávat dorzolamid den následující.

Používá-li se více než jeden lokálně podávaný oční lék, je nutné podávat léky s nejméně desetiminutovým odstupem.

Pacienti musí být poučeni, aby si před použitím umyli ruce a aby se obal nedostal do kontaktu s okem nebo okolními tkáněmi.

Pacienti mají být rovněž poučeni o tom, že oční roztoky mohou být při nesprávném zacházení kontaminovány běžnými bakteriemi, o kterých je známo, že způsobují oční infekce. Důsledkem použití znečištěných roztoků může být vážné poškození oka s následnou ztrátou zraku.

Pacienty je nutno informovat o správném používání lahviček. Instrukce pro použití jsou v příbalové informaci.

Pediatrická populace

O použití u pediatrických pacientů jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje, kdy byl dorzolamid podáván třikrát denně. (Informace týkající se dávkování u dětí viz bod 5.1.)

Způsob podání:

1. Pacienti si umyjí ruce.
2. Otevrou lahvičku. Zvláštní pozornost věnují tomu, aby se špička kapátka nedotkla oka, kůže kolem oka nebo prstů.
3. Zakloní hlavu a drží lahvičku v obrácené poloze nad okem.
4. Stáhnou spodní víčko dolů a podívají se vzhůru. Lehce zmáčknou lahvičku, aby jedna kapka spadla do prostoru mezi víčkem a okem.
5. Stlačí vnitřní koutek oka prstem k nosu nebo zavřou oční víčka asi na 2 minuty. Toto opatření napomůže tomu, aby se přípravek nedostal do celého těla.
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 to nařídí lékař, kroky 3 až 5 pacient opakuje u druhého oka.
7. Uzávěr má být nasazen zpět a lahvička těsně uzavřena.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Dorzolamid nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ani při hyperchloremické acidóze. Protože se dorzolamid a jeho metabolity vylučují převážně ledvinami, je dorzolamid u těchto pacientů kontraindikován.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dorzolamid nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater, a proto má být používán u těchto pacientů opatrně.

Léčení pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje kromě podávání látek snižujících nitrooční tlak i terapeutické zákroky. Dorzolamid nebyl studován u pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem.

Dorzolamid obsahuje sulfonamidovou skupinu, která se také objevuje v sulfonamidech a ačkoli se podává místně, vstřebává se systémově. Proto se mohou při lokální aplikaci vyskytnout stejné nežádoucí reakce jako při podávání sulfonamidů, včetně závažných reakcí, jako je Stevens–Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Vyskytnou-li se známky závažných reakcí nebo dojde-li k hypersenzitivní reakci, je nutné přestat přípravek používat.

Terapie perorálními inhibitory karboanhydrázy byla kvůli poruchám acidobazické rovnováhy spojena s urolitiázou, zvláště u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze. I když nebyly při použití dorzolamidu pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, byla urolitiáza občas uváděna. Protože dorzolamid je lokální inhibitor karboanhydrázy se systémovým vstřebáváním, může u pacientů s tvorbou ledvinových kamenů v anamnéze existovat zvýšené riziko urolitiázy při používání dorzolamidu.

Pokud jsou pozorovány alergické reakce (např. konjunktivitida a reakce očních víček), má se zvážit přerušení léčby dorzolamidem.

U pacientů užívajících perorální inhibitory karboanhydrázy současně s dorzolamidem existuje potenciální nebezpečí aditivního účinku na známý systémový účinek inhibice karboanhydrázy. Současné podávání dorzolamidu a perorálního inhibitoru karboanhydrázy se nedoporučuje.

U pacientů s již přítomnými chronickými vadami rohovky a/nebo nitrooční operací v anamnéze byly při používání přípravku Trusopt popsány otoky rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky. Lokální dorzolamid je nutno těmto pacientům aplikovat opatrně.

Bylo popsáno odchlípení cévnatky současně s oční hypotonií po filtračních procedurách při podávání vodních supresních terapií.

Benzalkonium-chlorid

Přípravek Trusopt obsahuje jako 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 s syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Kontaktní čočky je třeba před aplikací vyjmout a znovu se smí nasadit až po 15 minutách.

O benzalkonium-chloridu je známo, že zabarvuje měkké kontaktní čočky.

Pediatrická populace

Dorzolamid nebyl studován u pacientů nižšího gestačního věku než 36 týdnů a u pacientů mladších než 1 týden věku. Pacienti s významnou renální tubulární nevyzrálostí mohou dostávat dorzolamid pouze po pečlivém zvážení poměru rizik a přínosů, a to z důvodu možného rizika metabolické acidózy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Specifické studie lékových interakcí s dorzolamidem nebyly provedeny.

V klinických studiích byl dorzolamid podáván současně s následujícími léky bez známek nepříznivých interakcí: s očním roztokem timololu, očním roztokem betaxololu a systémovými léky včetně ACE-inhibitorů, blokátorů kalciových kanálů, diuretik, nesteroidních protizánětlivých léků včetně kyseliny acetylsalicylové a hormonů (např. estrogenu, inzulinu, tyroxinu).

Souvislost mezi dorzolamidem a miotiky a adrenergními agonisty nebyla během léčby glaukomu podrobně hodnocena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dorzolamid se nesmí během těhotenství používat. Nejsou k dispozici adekvátní klinické údaje o podávání v těhotenství. U králíků, kteří dostávali pro samice toxické dávky dorzolamidu byly pozorovány teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do lidského mateřského mléka. U laktujících samic potkanů dostávajících dorzolamid byly pozorovány menší přírůstky tělesné hmotnosti mláďat. Pokud je léčba dorzolamidem nezbytná, pak se kojení nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Případné nežádoucí účinky jako závrať a poruchy zraku mohou ovlivnit schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek Trusopt byl hodnocen v kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích u více než 1400 jedinců. V dlouhodobých studiích 1108 pacientů, jimž byl aplikován přípravek Trusopt jako monoterapie nebo jako přídatná terapie s očním betablokátozem, byly nejčastější příčinou ukončení léčby přípravkem Trusopt (přibližně 3 %) nežádoucí účinky na oči v souvislosti s aplikací léku, převážně konjunktivitida a reakce očních víček.

Během klinických studií nebo po uvedení přípravku na trh byly popsány následující nežádoucí účinky:

[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)]

Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy:

Časté: bolest hlavy

Vzácné: závrať, parestezie

Poruchy oka:

Velmi časté: pálení a píchání

Časté: keratitis punctata superficialis, slzení, konjunktivitida, blefaritida, svědění oka, podráždění očního víčka, rozmazané vidění

Méně časté: iridocyklitida

Vzácné: podráždění včetně zarudnutí, bolest, krusty na očním víčku, přechodná myopie (která vymizela po ukončení léčby), edém rohovky, oční hypotonie, odchlípnutí cévnatky po filtrační operaci

Není známo: pocit cizího tělesa v oku

Srdeční poruchy:

Není známo: palpitace, tachykardie

Cévní poruchy:

Není známo: hypertenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Vzácné: epistaxe

Není známo: dyspnoe

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nauzea, hořká chuť v ústech

Vzácné: podráždění hrdla, sucho v ústech

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

Vzácné: kontaktní dermatitida, Stevens–Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza

Poruchy ledvin a močových cest:

Vzácné: urolitiáza

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: astenie/únava

Vzácné: hypersenzitivita: známky a příznaky místních reakcí (palpebrální reakce) a systémové alergické reakce včetně angioedému, kopřivky a svědění, vyrážky, dušnosti, vzácně bronchospasmus

Vyšetření:

Podávání dorzolamidu nebylo spojeno s klinicky významnou poruchou elektrolytů.

Pediatrická populace

Viz bod 5.1.

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

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování u člověka náhodným nebo záměrným požitím dorzolamid-hydrochloridu.

Příznaky

Následující reakce byly popsány po perorálním užití: ospalost; po lokální aplikaci: nauzea, závrať, bolest hlavy, únava, abnormální sny a dysfagie.

Léčba

Léčba má být symptomatická a podpůrná. Může dojít k elektrolytové dysbalanci, k rozvoji acidózy a mohou se projevit účinky na centrální nervový systém. Mají být monitorovány hladiny sérových elektrolytů (zvláště draslíku) a pH krve.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatika a miotika, inhibitory karboanhydrázy, dorzolamid, ATC kód: S01EC03

Mechanismus účinku

Karboanhydráza (KA) je enzym vyskytující se v mnoha tkáních těla včetně oka. U lidí se karboanhydráza nalézá ve formě mnoha izoenzymů, z nichž nejaktivnějším je karboanhydráza II (KA-II), která se nalézá hlavně v erytrocytech, ale i v ostatních tkáních. Inhibice karboanhydrázy ve výběžcích řasnatého tělíska oka snižuje sekreci komorové vody. Výsledkem je snížení nitroočního tlaku (IOP, intraocular pressure).

Přípravek Trusopt obsahuje dorzolamid-hydrochlorid, účinný inhibitor lidské karboanhydrázy II. Po vkápnutí do oka dorzolamid snižuje zvýšený nitrooční tlak, ať je nebo není ve spojitosti s glaukomem. Zvýšený nitrooční tlak je hlavním rizikovým faktorem v patogenezi poškození očního nervu a ztráty zorného pole. Dorzolamid nevyvolává pupilární konstriktu a snižuje nitrooční tlak bez nežádoucích účinků, jako je šeroslepost, akomodační spasmus. Dorzolamid ovlivňuje velmi málo nebo neovlivňuje vůbec tepovou frekvenci nebo krevní tlak.

Betaadrenergní blokátory podávané lokálně rovněž snižují nitrooční tlak snižováním sekrece komorové vody, ale jiným mechanismem účinku. Studie prokázaly, že je-li dorzolamid přidáván k lokálně podávanému betablokátoru, lze pozorovat další snížení nitroočního tlaku; tento nálezn je v souladu s hlášenými aditivními účinky betablokátorů a perorálních inhibitorů karboanhydrázy.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Dospělí pacienti

U pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí byla prokázána účinnost dorzolamidu obsáhlými klinickými studiemi trvajících až jeden rok při podávání 3x denně v monoterapii (základní nitrooční tlak ≥ 23 mmHg) nebo 2 x denně jako doplňková léčba při podávání očních betablokátorů (základní nitrooční tlak ≥ 22 mmHg). Účinek dorzolamidu na snížení nitroočního tlaku v monoterapii a v doplňkové terapii byl prokázán během celého dne a tento účinek se udržoval i během dlouhodobého podávání. Účinnost během dlouhodobého podávání v monoterapii byla podobná účinnosti betaxololu a o něco nižší než účinnost timololu. Když byl dorzolamid podáván v doplňkové terapii k očním betablokátorům, prokazoval dodatečné snížení nitroočního tlaku podobné podávání 2% pilokarpinu 4 x denně.

Pediatrická populace

Se 184 pediatrickými pacienty (122 bylo léčeno dorzolamidem) ve věku od 1 týdne do méně než 6 let s glaukomem nebo zvýšeným nitroočním tlakem (výchozí hodnoty IOP ≥ 22 mmHg) byla provedena 3měsíční, dvojité zaslepená, aktivním komparátorem kontrolovaná multicentrická studie k vyhodnocení bezpečnosti přípravku Trusopt při topickém podávání třikrát denně. Přibližně polovina pacientů v obou

léčených skupinách měla diagnózu kongenitálního glaukomu; ostatními společnými etiologiemi byly Sturge-Weberův syndrom, iridokorneální mezenchymální dysgeneze, afakiční pacienti. Distribuce podle věku a způsobu léčby v monoterapeutické fázi byla následující:

	Dorzolamid 2%	Timolol
Věková kohorta < 2 roky	N = 56 Věkové rozmezí: 1 až 23 měsíců	Timolol GS 0,25% N = 27 Věkové rozmezí: 0,25 až 22 měsíců
Věková kohorta ≥ 2– < 6 let	N = 66 Věkové rozmezí: 2 až 6 let	Timolol 0,50% N = 35 Věkové rozmezí: 2 až 6 let

V obou věkových kohortách bylo přibližně 70 pacientů léčeno po dobu alespoň 61 dní a přibližně 50 pacientů bylo léčeno 81 až 100 dní.

Pokud byl nitrooční tlak dorzolamidem nebo gel tvořícím roztokem timololu v monoterapii nedostatečně zvládnán, byla provedena změna na nezaslepenou (open-label) léčbu podle následujícího schématu: 30 pacientů ve věku < 2 roky bylo převedeno na současnou léčbu gel tvořícím 0,25% roztokem timololu denně a dorzolamidem 2% třikrát denně; 30 pacientů ve věku ≥ 2 roky bylo převedeno na fixní kombinaci 2% dorzolamid/0,5% timolol dvakrát denně.

Celkově tato studie neodhalila u pediatrických pacientů žádná dodatečná bezpečnostní rizika: u přibližně 26 % (20 % ve skupině léčené dorzolamidem v monoterapii) pediatrických pacientů byly pozorovány nežádoucí účinky související s léčivem, většina z nich byla lokálními, nezávažnými očními účinky, jako jsou pálení a píchání v oku, injekce oka a bolest. U malého procenta (< 4 %) byl pozorován edém nebo zákal rohovky. Lokální reakce byly, pokud jde o frekvenci, podobné jako u komparátoru. Ve studiích po uvedení přípravku na trh byla hlášena metabolická acidóza u velmi mladých pacientů, zejména u pacientů s nevyzrálými ledvinami nebo s poruchou funkce ledvin.

Výsledky studií účinnosti u pediatrických pacientů naznačují, že střední hodnota poklesu nitroočního tlaku zjištěná ve skupině léčené dorzolamidem byla srovnatelná se střední hodnotou poklesu nitroočního tlaku zjištěnou ve skupině léčené timololem, dokonce i když byla zjištěna mírná číselná výhoda u timololu.

Dlouhodobé studie účinnosti (> 12 týdnů) nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na rozdíl od perorálních inhibitorů karboanhydrázy, lokální aplikace dorzolamid-hydrochloridu umožní, aby lék účinkoval přímo v oku v podstatně nižších dávkách, a proto s menší systémovou expozicí. Při klinických studiích to mělo za následek snížení nitroočního tlaku, aniž by se porušila acidobazická rovnováha nebo nastaly změny elektrolytů charakteristické pro perorální inhibitory karboanhydrázy.

Při lokální aplikaci proniká dorzolamid do systémové cirkulace. Aby se určila schopnost systémové inhibice karboanhydrázy po lokální aplikaci, byla měřena koncentrace léčivé látky a metabolitu v erytrocytech a v plazmě a také inhibice karboanhydrázy v erytrocytech. Dorzolamid se hromadí v erytrocytech během dlouhodobého podávání v důsledku selektivní vazby na KA-II, zatímco koncentrace volného léku v plazmě se udržují extrémně nízké. Z mateřské látky vzniká jediný N-desethyl metabolit, který inhibuje KA-II méně účinně než mateřská látka, ale také inhibuje méně aktivní izoenzym (KA-I). Metabolit se rovněž hromadí v erytrocytech, kde se váže hlavně na KA-I. Dorzolamid se mírně váže na plazmatické proteiny (přibližně 33 %). Dorzolamid se vylučuje především v moči v nezměněné formě, jeho metabolit se rovněž vylučuje močí. Po skončení podávání se dorzolamid vyplavuje z erytrocytů nelineárně, což má za následek rychlé počáteční snížení koncentrace, následované pomalejší eliminační fází s poločasem asi 4 měsíce.

Když se dorzolamid podával perorálně tak, aby byla simulována maximální systémová expozice po dlouhodobé lokální aplikaci do oka, dosáhlo se ustáleného stavu během 13 týdnů. V ustáleném stavu nebyla prakticky žádná volná léčivá látka ani její metabolit v plazmě; inhibice KA v erytrocytech byla menší než ta inhibice, u které se očekává, že je nezbytná pro farmakologický účinek na funkci ledvin a dýchání. Podobné farmakokinetické výsledky byly pozorovány po dlouhodobé lokální aplikaci dorzolamidu. Někteří starší lidé s poruchou funkce ledvin (CrCl 30–60 ml/min) měli vyšší koncentraci metabolitu v erytrocytech, ale žádné významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy a žádné klinicky významné systémové nežádoucí účinky nebylo možno přímo přisuzovat tomuto zjištění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hlavní nálezy ve studiích na zvířatech s dorzolamid-hydrochloridem podávaným perorálně se týkaly farmakologických účinků systémové inhibice karboanhydrázy. Některé z těchto nálezů byly druhově specifické a/nebo byly výsledkem metabolické acidózy. U králíků, kteří dostávali maternotoxické dávky dorzolamidu spojené s metabolickou acidózou, byly pozorovány malformace těl obratlů.

V klinických studiích se u pacientů neobjevily žádné známky metabolické acidózy nebo změny sérových elektrolytů, jež by ukazovaly na systémovou inhibici CA. Nelze proto očekávat, že účinky zjištěné ve studiích na zvířatech by byly pozorovány u pacientů používajících dorzolamid v léčebných dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Hyetelosa
Mannitol (E 421)
Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
Roztok hydroxidu sodného (E 524) (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek Trusopt se nesmí používat déle než 28 dní po prvním otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvičky přípravku COSOPT obsahují 5 ml roztoku.

Bílá průsvitná kapací lahvička z polyethylenu o nízké hustotě, průsvitné kapátko a bílý uzávěr
Víčko je opatřené bezpečnostním proužkem. Krabíčka.

Velikosti balení:

1 x 5 ml (jedna 5ml lahvička)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

64/567/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25.6.1997

Datum posledního prodloužení registrace: 1.10.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 2. 2023