

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dotiteva, (20 mg + 5 mg)/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiera 20 mg dorzolamidu w postaci chlorowodoru dorzolamidu oraz 5 mg tymololu w postaci maleinianu tymololu.

Substancje pomocnicze

Każdy mililitr zawiera 0,075 mg chlorku benzalkoniowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Bezbarwny, klarowny, lepki roztwór nie zawierający widocznych cząsteczek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat wskazany jest do stosowania w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, u których monoterapia beta-adrenolitykiem podawanym miejscowo nie jest wystarczająco skuteczna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dotiteva dawkuje się po jednej kropli podanej do worka spojówkowego chorego oka (lub oczu) dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent stosuje również inny miejscowo działający lek okulistyczny, pomiędzy jego podaniem a zakropleniem produktu Dotiteva należy zachować co najmniej 10-minutową przerwę.

Pacjenci powinni zostać pouczeni o konieczności umycia rąk przed aplikacją leku oraz zastosowaniu leku w taki sposób, aby uniknąć kontaktu końcówki zakraplacza z okiem lub okolicą oka. Pacjenci powinni zostać poinformowani, że niewłaściwie stosowane roztwory do oczu mogą zostać zakażone bakteriami wywołującymi infekcje oka. Konsekwencją zastosowania zakażonego roztworu może być poważne uszkodzenie oka które może prowadzić do utraty wzroku.

Instrukcja użytkowania

1. Przed użyciem leku po raz pierwszy, należy upewnić się, że zabezpieczenie przed otwarciem opakowania jest nienaruszone.
2. Aby otworzyć buteleczkę należy odkręcić nakrętkę.
3. Odchylić głowę do tyłu i odciągnąć lekko dolną powiekę w dół, aby utworzyć kieszonkę pomiędzy powieką a gałką oczną.
4. Odwrócić buteleczkę i delikatnie nacisnąć z obu stron, aż do wyciśnięcia jednej kropli leku do oka, zgodnie z zaleceniami lekarza. **NIE NALEŻY DOTYKAĆ KOŃCÓWKĄ KROPLOMIERZA OKA ANI POWIEKI.**
5. W celu zakroplenia do drugiego oka, jeżeli jest to zgodne z zaleceniami lekarza, należy powtórzyć czynności z punktów 3 i 4.
6. Zakręcić nakrętkę, tak, aby szczelnie stykała się z buteleczką.

7. Końcówka kroplomierza zaprojektowana jest do odmierzania kropli określonej wielkości. Dlatego też, nie należy powiększać otworu w końcówce kroplomierza.

Podczas stosowania okluzji nosowej lub po zamknięciu powiek na dwie minuty wchłanianie do organizmu jest zmniejszone. Może to spowodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz wzrost aktywności lokalnej.

Stosowanie u dzieci

Skuteczność leku u dzieci nie została potwierdzona.

Bezpieczeństwo stosowania leku u dzieci w wieku poniżej dwóch lat nie zostało potwierdzone.

(Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci w wieku ≥ 2 i < 6 lat, patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Lek jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z:

- nadwrażliwością na jedną lub obie substancje czynne lub którąkolwiek z substancji pomocniczych
- reaktywną chorobą dróg oddechowych, w tym astmą oskrzelową występującą obecnie lub w wywiadzie lub ciężką przewlekłą chorobą obturacyjną płuc;
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia nie kontrolowanym przy użyciu rozrusznika, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogennym,
- ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasicą hyperchloremiczną

Przeciwwskazania te oparte są na właściwościach składników leku i nie są specyficzne dla leku złożonego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje ze strony układu sercowo-naczyniowego i oddechowego

Jak w przypadku innych leków okulistycznych stosowanych miejscowo, substancje czynne zostają wchłonięte do krążenia ogólnego. Ze względu na komponentę działania beta-adrenolitycznego tymolol, może powodować takie same działania niepożądane ze strony układu krążenia i płuc jak i inne działania obserwowane w przypadku beta-adrenolityków podawanych ogólnie. Częstość występowania systemowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oczu jest niższy niż w podaniu układowym. Aby zmniejszyć wchłanianie do układu, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. choroba niedokrwienna serca, dławica Prinzmetala, niewydolność serca) i niedociśnieniem tętnicze należy poważnie ocenić leczenie beta-blokerami i wziąć pod uwagę leczenie innymi substancjami czynnymi. Pacjenci z chorobami układu krążenia powinni być obserwowani w kierunku objawów pogorszenia tych chorób i działań niepożądanych.

Ze względu na ich negatywny wpływ na czas przewodzenia, beta-blokery powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe

Pacjenci z ciężkimi chorobami/zaburzeniami krążenia obwodowego (np. ciężkie postaci choroby lub syndromu Raynauda) powinni być traktowani z ostrożnością.

Choroby układu oddechowego

Po podaniu niektórych okulistycznych beta-blokerów odnotowano przypadki reakcji ze strony układu oddechowego włącznie ze zgonami z powodu skurczu oskrzeli u chorych na astmę.

Lek Dotiteva należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla pacjenta.

Niewydolność wątroby

Nie badano zastosowania produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol u pacjentów z niewydolnością wątroby, stąd zalecane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia tych pacjentów.

Reakcje immunologiczne i nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych stosowanych miejscowo, substancje czynne mogą być wchłonięte do krążenia ogólnego. Dorzolamid zawiera grupę sulfonamidową, która jest również obecna w sulfonamidach. Wobec tego, te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym sulfonamidów mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym. W przypadku stwierdzenia ciężkich działań niepożądanych lub objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie preparatu.

Po zastosowaniu preparatu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol obserwowano miejscowe działania niepożądane dotyczące oczu, zbliżone do działań występujących w przypadku stosowania kropli do oczu zawierających chlorowoderek dorzolamidu. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy rozważyć odstawienie leku Dotiteva.

Reakcje anafilaktyczne

W trakcie leczenia beta-adrenolitykami, pacjenci z chorobą atopową lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi na różne alergenów w wywiadzie mogą wykazywać nasiloną reakcję na ponowne zetknięcie z tymi alergenami i mogą nie reagować na dawki adrenaliny (epinefryny) zwykle stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Jednoczesne przyjmowanie innych leków

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania następujących leków: dorzolamid i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie dwóch leków beta-adrenolitycznych o działaniu miejscowym (patrz punkt 4.5)

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania wynikające ze stosowania beta-blokerów mogą być nasilone, gdy timolol jest podawany u pacjentów już przyjmujących systemowe środki beta-adrenolityczne. Należy uważnie obserwować odpowiedź na leczenie u tych pacjentów

Odstawianie leku

Podobnie jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych działających ogólnie w razie konieczności zaprzestania podawania tymololu u pacjentów z chorobą wieńcową, lek należy odstawiać stopniowo.

Inne skutki blokowania receptorów beta - adrenergicznych

Hipoglikemia / cukrzyca

Beta-blokery należy stosować ostrożnie u pacjentów z samoistną hipoglikemią lub u pacjentów z cukrzycą chwiejną, beta-blokery mogą maskować objawy ostrej hipoglikemii.

Beta-blokery mogą maskować niektóre objawy nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie leku beta-adrenolitycznego może spowodować zaostrzenie objawów.

Przyjmowanie leków beta-adrenolitycznych może powodować nasilenie objawów miastonii.

Znieczulenie chirurgiczne

Okulistyczne preparaty blokujące receptory beta mogą blokować obwodowe działanie beta-agonistów np. adrenaliny (epinefryny). Gdy pacjent otrzymuje timolol należy poinformować o tym anestezjologa,

Inne skutki hamowania anhidrazy węglanowej

Leczenie oparte na przyjmowanych doustnie inhibitorach anhidrazy węglanowej wiąże się z ryzykiem wystąpienia kamicy dróg moczowych w wyniku zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, szczególnie u pacjentów z kamicią nerkową w wywiadzie. Pomimo faktu, iż w przypadku leczenia

preparatem złożonym zawierającym dorzolamid i tymolol nie zaobserwowano zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszano rzadkie przypadki kamicy dróg moczowych. Ze względu na fakt, że produkt leczniczy Dotiteva zawiera stosowany miejscowo inhibitor anhidrazy węglanowej, który jest wchłaniany do krążenia ogólnego, pacjenci z kamicią nerkową w wywiadzie mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia kamicy dróg moczowych podczas jego stosowania.

Inne

Leczenie pacjentów z ostrą jaskrą z zamkniętym kątem, poza podawaniem leków zmniejszających ciśnienie w gałce ocznej, wymaga także innych interwencji terapeutycznych. Nie badano zastosowania produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol u pacjentów z ostrą jaskrą z zamkniętym kątem.

Choroby rogówki

U pacjentów z wcześniejszymi chronicznymi uszkodzeniami rogówki oraz/ lub zabiegami chirurgicznymi na gałce ocznej w wywiadzie zgłaszano przypadki obrzęku rogówki oraz nieodwracalnej dekompensacji rogówki podczas stosowania dorzolanidu. Należy zachować ostrożność stosując dorzolamid miejscowo u takich pacjentów.

Leczenie doocznymi beta-blokerami może powodować suchość oczu. Pacjenci z chorobami rogówki powinni być traktowani z ostrożnością.

Odwarstwienie naczyniówki

Po zabiegach filtracyjnych przy jednoczesnym stosowaniu środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. przy użyciu tymololu, acetozolanidu) opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki z jednoczesną hipotonią wewnątrzgałkową.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwjaskrowych, u niektórych pacjentów obserwowano osłabienie odpowiedzi na lek okulistyczny zawierający maleinian tymololu po długotrwałym leczeniu. Jednakże, w badaniach klinicznych z udziałem 164 pacjentów monitorowanych przez okres co najmniej trzech lat nie stwierdzono znaczących różnic w średnim ciśnieniu wewnątrzgałkowym po uzyskaniu pierwotnej stabilizacji.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Produkt leczniczy Dotiteva zawiera środek konserwujący – chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie oka. Należy unikać kontaktu leku z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Przed zakropieniem leku należy zdjąć soczewki kontaktowe i odczekać co najmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem. Stwierdzono, iż chlorek benzalkoniowy powoduje odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych.

Stosowanie u dzieci

Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol z innymi lekami.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji tymololu z innymi lekami.

Istnieje jednak możliwość działania addycyjnego skutkującego obniżeniem ciśnienia tętniczego oraz/ lub znaczną bradykardią w przypadku, gdy roztwór okulistyczny beta-blokerów podawany jest jednocześnie z doustnymi lekami blokującymi kanał wapniowy, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami przeciwartmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, guanetydyną, lekami narkotycznymi i inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

Nasilone ogólnoustrojowe zablokowanie receptorów beta (np. spowolnioną akcją serca, depresję) obserwowano w trakcie leczenia skojarzonego inhibitorami izoenzymu CYP2D6 (np. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) oraz tymololu.

Wprawdzie preparat złożony zawierający dorzolamid i tymolol stosowany w monoterapii nie wpływa na szerokość źrenicy lub wpływa bardzo nieznacznie, notowano jednak sporadyczne przypadki poszerzenia źrenicy podczas jednoczesnego stosowania roztworu okulistycznego beta-blokerów i adrenaliny (epinefryny).

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Inhibitory receptorów beta-adrenergicznych stosowane doustnie mogą nasilać reakcję nadciśnieniową, która występuje po odstawieniu klonidyny.

W badaniach klinicznych produkt złożony zawierający dorzolamid i tymolol stosowano jednocześnie z następującymi lekami ogólnoustrojowymi, nie stwierdzając interakcji o negatywnych skutkach: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści kanału wapniowego, leki moczopędne i niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym kwas acetylosalicylowy), a także środki hormonalne (np. estrogeny, insulina, tyroksyna).

4.6 Ciąża i karmienie piersią

Stosowanie podczas ciąży

Produkt leczniczy Dotiteva nie powinien być stosowany podczas ciąży.

Dorzolamid

Brak jest badań klinicznych z udziałem kobiet w ciąży narażonych na działanie leku. U królików, którym podano dawki na poziomie toksycznym dla matki, dorzolamid wykazywał działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

Tymolol

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Tymolol nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Aby zmniejszyć wchłanianie systemowe, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały wad rozwojowych, wykazały jednak ryzyko wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu, gdy beta-blokery są podawane drogą doustną. Ponadto objawy stosowania beta-blokerów (np. bradykardia, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia oddychania i hipoglikemia) zaobserwowano u noworodków, gdy beta-blokery były przyjmowane do czasu porodu. Jeżeli przed narodzinami dziecka był stosowany produkt złożony zawierający dorzolamid i tymolol, noworodek powinien być uważnie monitorowany podczas pierwszych dni życia.

Stosowanie w okresie laktacji

Nie wiadomo czy dorzolamid jest wydzielany do mleka matki. U samic szczurów otrzymujących dorzolamid w okresie laktacji zaobserwowano spadek przyrostu masy ciała u potomstwa. Beta-blokery są wydzielane do mleka kobiecego. Jednakże, w dawkach terapeutycznych tymololu w postaci kropli do oczu nie jest prawdopodobne, aby ilości obecne w mleku matki po ich podaniu były wystarczające do wywołania objawów klinicznych wynikających ze stosowania beta-blokerów u niemowląt. Aby zmniejszyć wchłanianie, patrz punkt 4.2.

Jeśli leczenie dorzolamidem / tymololem jest wymagane, nie jest zalecane karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących zdolności prowadzenia oraz obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Potencjalne działania niepożądane, takie jak zaburzenia widzenia mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań niepożądanych specyficznych dla preparatu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol. Niepożądane działania ograniczały się do zgłoszonych wcześniej dla chlorowodoru dorzolanidu oraz/ lub maleinianu tymololu. Podobnie jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, tymolol wchłania się do krążenia. Może to spowodować podobne działania niepożądane do spotykanych przy beta-adrenolitykach. Częstość występowania systemowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oczu jest niższa niż w podaniu układowym. Wymienione działania niepożądane to reakcje widoczne w czasie leczenia ocznymi beta-blokerami.

W badaniach klinicznych, 1035 uczestników otrzymywało produkt złożony zawierający dorzolamid i tymolol. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało leczenie produktem złożonym zawierającym dorzolamid i tymolol ze względu na niepożądane działania dotyczące oczu. Blisko 1,2% pacjentów przerwało leczenie z powodu niepożądanych reakcji miejscowych wskazujących na alergię lub nadwrażliwość (takich jak podrażnienia powiek lub zapalenie spojówek).

Następujące niepożądane działania produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol lub jednego z jego składników zgłoszono w trakcie badań klinicznych lub po wprowadzeniu preparatu do leczenia:

[Bardzo często: ($\geq 1/10$), Często: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Niezbyt często: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Rzadko: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)]

Zaburzenia układu immunologicznego

Dorzolanid / Tymolol

Rzadko: ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja, rzadki skurcz oskrzeli

Tymolol roztwór do oczu

Nieznana: ogólnoustrojowe reakcje alergiczne w tym obrzęk naczynioruchowy, wysypka, miejscowa i uogólniona pokrzywka, świąd, reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Tymolol roztwór do oczu

Nieznana: Hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

Tymolol, krople do oczu, roztwór

Niezbyt często: depresja *

Rzadko: bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci

Zaburzenia układu nerwowego

Chlorowodorek dorzolanidu, krople do oczu, roztwór:

Często: ból głowy*

Rzadko: zawroty głowy* i parestezje*

Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór:

Często: ból głowy*
Niezbyst często: zawroty głowy*, omdlenie*
Rzadko: parastezje*, nasilenie objawów podmiotowych i przedmiotowych miastonii, obniżone libido*, mózgowy incydent naczyniowy*, niedokrwienie mózgu

Zaburzenia oka

Dorzolamid/ tymolol:

Bardzo często: pieczenie i kłucie
Często: nastrzyknięcie spojówek, nieostre widzenie, nadżerki rogówki, swędzenie oka, łzawienie

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu, roztwór:

Często: zapalenie powiek*, podrażnienia powiek*
Niezbyst często: zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*
Rzadko: podrażnienia, w tym zaczerwienienie*, ból*, sklejanie powiek*; przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu terapii), obrzęk rogówki*, hipotonia oczna*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*.

Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór:

Często: objawy podmiotowe i przedmiotowe podrażnienia oczu (np. palenie, pieczenie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie)*, zapalenie powiek*, zapalenie rogówki*, zmniejszona wrażliwość rogówki i suchość oka*
Niezbyst często: zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)*
Rzadko: opadanie powiek, podwójne widzenie, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych, patrz punkt 4.4)*
Nieznana: niewyraźne widzenie, owrzodzenie rogówki

Zaburzenia ucha i błędnika

Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór:

Rzadko: szумы w uszach*

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór:

Niezbyst często: bradykardia*
Rzadko: obniżenie ciśnienia tętniczego*, ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęk*, arytmia*, zastoinowa niewydolność serca*, blok przedsionkowo-komorowy*, zatrzymanie czynności serca*, chromanie, objaw Reynauda*, zimne dłonie i stopy*
Nieznana: niewydolność serca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Dorzolamid/ tymolol

Często: zapalenie zatok
Rzadko: duszność, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu, roztwór:

Rzadko: krwawienie z nosa*

Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór:

Niezbyst często: duszność*
Rzadko: skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z występującymi uprzednio stanami

spastycznymi oskrzeli)*, kaszel*

Zaburzenia żołądka i jelit

Dorzolamid/ tymolol

Bardzo często: zaburzenia smaku

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu, roztwór:

Często: nudności*

Rzadko: podrażnienie gardła, suchość w ustach*

Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór:

Niezbyt często: nudności*, niestrawność*

Rzadko: biegunka, suchość w ustach*

Nieznana: zaburzenia smaku, ból brzucha, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Dorzolamid/ tymolol

Rzadko: kontaktowe zapalenie skóry

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu, roztwór:

Rzadko: wysypka*

Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór:

Rzadko: łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrenie łuszczycy*

Nieznana: wysypka skórna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór:

Nieznana: bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Dorzolamid/ tymolol

Niezbyt często: kamica moczowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór:

Rzadko: choroba Peyroniego*

Nieznana: zaburzenia seksualne, zmniejszenie libido

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu, roztwór:

Często: astenia/zmęczenie*

Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór:

Niezbyt często: astenia/zmęczenie*

*Te działania niepożądane produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol były obserwowane również po wprowadzeniu go do obrotu.

Badania diagnostyczne

Nie stwierdzono, aby produkt złożony zawierający dorzolamid i tymolol powodował klinicznie istotne zaburzenia elektrolitowe w badaniach klinicznych.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol u ludzi spowodowanego przypadkowym lub celowym połknięciem.

Opisano przypadki niezamierzonego przedawkowania maleinianu tymololu w postaci kropli do oczu, w których obserwowano podobne działania ogólne jak po przedawkowaniu inhibitorów receptorów beta-adrenergicznych podawanych ogólnoustrojowo, takie jak zawroty głowy, ból głowy, duszność, bradykardię, skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca. Najczęstsze objawy podmiotowe i przedmiotowe jakie mogą wystąpić w przypadku przedawkowania dorzolamidu to zaburzenia równowagi elektrolitowej, rozwój kwasicy oraz potencjalnie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące przedawkowania chlorowodoru dorzolamidu u ludzi spowodowanego przypadkowym lub celowym połknięciem.

W przypadku połknięcia leku zgłaszano senność. W przypadku zastosowania miejscowego opisywano następujące działania niepożądane: nudności, zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, zaburzenia marzeń sennych oraz dysfagia.

Leczenie

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować stężenia elektrolitów (szczególnie potasu) w surowicy oraz wykonywać pomiary pH krwi. Badania wskazują, że tymolol nie jest łatwo usuwany drogą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

(Leki przeciw jaskrze i leki zwężające źrenicę – Inhibitory receptorów beta-adrenergicznych)

Kod ATC: S01E D51

Mechanizm działania

Lek Dotiteva zawiera dwie substancje czynne: chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu. Oba składniki obniżają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie ilości wydzielanej cieczy wodnistej, jednakże w oparciu o odmienne mechanizmy działania.

Chlorowodorek dorzolamidu jest silnym inhibitorem ludzkiej anhidrazy węglanowej II. Hamowanie aktywności anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka zmniejsza ilość wydzielanej cieczy wodnistej, prawdopodobnie poprzez spowolnienie powstawania jonów dwuwęglanowych a w konsekwencji spowolnienie transportu sodu i płynów.

Maleinian tymololu jest lekiem nieselektywnie blokującym receptory beta-adrenergiczne. Dokładny mechanizm działania tymololu prowadzący do zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego nie jest jednoznacznie ustalony. W badaniach z użyciem fluorosceiny oraz w badaniach tonograficznych stwierdzono, że podstawowy mechanizm działania leku może mieć związek ze zmniejszeniem ilości powstającej cieczy wodnistej. Niemniej jednak, w niektórych badaniach obserwowano także niewielkie zwiększenie jej odpływu. Jednoczesne działanie obu składników skutkuje dodatkowym obniżeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego, w porównaniu ze skutecznością każdego z nich podawanego oddzielnie.

Po miejscowym podaniu do oka, produkt złożony zawierający dorzolamid i tymolol obniża zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, bez względu na to czy jest ono związane z jaskrą. Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe to jeden z głównych czynników ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i utraty pola widzenia. Produkt złożony zawierający dorzolamid i

tymolol nie powoduje zwężenia źrenicy i zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując takich działań niepożądanych jak nocna ślepotą czy kurcz akomodacji lub zwężenie źrenic.

Właściwości farmakodynamiczne

Działania kliniczne

W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy porównywano działanie obniżające ciśnienie śródgałkowe produktu złożonego, zawierającego dorzolamid i tymolol, podawanego dwa razy na dobę (rano i przed snem) z działaniem 0,5% roztworu tymololu i 2% roztworu dorzolamidu podawanych osobno lub jednocześnie pacjentom z jaskrą lub nadciśnieniem śródgałkowym, u których w trakcie badań uznano za właściwe jednoczesne podawanie leków. W grupie tej byli zarówno pacjenci wcześniej nieleczeni, jak i pacjenci, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli objawów choroby stosując tymolol w monoterapii. Przed rozpoczęciem badań większość pacjentów była leczona miejscowo działającym beta-adrenolitykiem, stosowanym w monoterapii. Analiza złożonych badań wykazała, że działanie zmniejszające ciśnienie śródgałkowe produktu złożonego, zawierającego dorzolamid i tymolol, stosowanego dwa razy na dobę było większe niż w przypadku monoterapii 2% roztworem dorzolamidu podawanym trzy razy na dobę lub 0,5% roztworem tymololu, stosowanym dwa razy na dobę. Działanie zmniejszające ciśnienie śródgałkowe produktu złożonego, zawierającego dorzolamid i tymolol, stosowanego dwa razy na dobę było równoważne do działania dorzolamidu i tymololu podawanych jednocześnie dwa razy na dobę. W trakcie stosowania dwa razy na dobę produktu złożonego, zawierającego dorzolamid i tymolol, wykazano działanie zmniejszające ciśnienie śródgałkowe podczas pomiarów o różnych porach dnia. Działanie to utrzymywało się podczas długotrwałego stosowania.

Stosowanie u dzieci

W celu udokumentowania bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu chlorowodorku dorzolamidu do oka u dzieci w wieku poniżej 6 lat przeprowadzono kontrolowane, trzymiesięczne badanie.

W badaniu tym 30 pacjentów w wieku od co najmniej 2 do 6 lat, z ciśnieniem śródgałkowym niedostatecznie kontrolowanym podczas monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymywało w otwartej fazie badania produkt złożony, zawierający dorzolamid i tymolol. Nie ustalono skuteczności produktu u tych pacjentów. Produkt złożony, zawierający dorzolamid i tymolol, podawany dwa razy na dobę był na ogół dobrze tolerowany w tej niewielkiej grupie pacjentów. 19 pacjentów zakończyło leczenie w przewidzianym czasie, a u 11 pacjentów przerwano leczenie z powodu zabiegu chirurgicznego, zmiany leku lub z innych przyczyn.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chlorowodorek dorzolamidu

W odróżnieniu od doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej, miejscowe podanie chlorowodorku dorzolamidu do oka umożliwia jego bezpośrednie działanie w obrębie oka w znacznie mniejszych dawkach, czyli przy mniejszej ekspozycji ogólnoustrojowej. W badaniach klinicznych powodowało to zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego bez zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej lub elektrolitowej, charakterystycznych dla doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Dorzolamid podany miejscowo dociera do krążenia ogólnego. W celu ustalenia możliwości układowego działania inhibitora anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, oznaczono stężenie substancji czynnej i metabolitu w krwinkach czerwonych i w osoczu oraz stopień hamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach. Podczas długotrwałego stosowania dorzolamid gromadzi się w erytrocytach na skutek selektywnego wiązania z anhidrazą

węglanową II, a w osoczu pozostaje wolna substancja czynna w minimalnym stężeniu. Z macierzystej substancji czynnej powstaje jedyny metabolit (N-deetyldorzolamid), który hamuje aktywność anhidrazy węglanowej II słabiej niż dorzolamid, ale hamuje również mniej aktywny izoenzym - anhidrazę węglanową I. Metabolit również gromadzi się w erytrocytach, gdzie wiąże się głównie z anhidrazą węglanową I. Dorzolamid w umiarkowanym stopniu wiąże się z białkami osocza (w około 33%). Wydalany jest głównie w moczu w postaci niezmienionej. Również metabolit wydalany jest w moczu. Po zakończeniu stosowania leku proces wypłukiwania dorzolamidu z erytrocytów przebiega nieliniowo. Po początkowym, szybkim zmniejszeniu stężenia leku następuje wolniejsza faza eliminacji, w której okres półtrwania wynosi około czterech miesięcy.

W przypadku, gdy dorzolamid podawany był doustnie w celu symulacji maksymalnej ekspozycji ogólnoustrojowej po długotrwałym stosowaniu miejscowym do oka, stan stacjonarny uzyskiwano w ciągu 13 tygodni. W stanie stacjonarnym praktycznie nie wykrywano w osoczu ani wolnego leku, ani jego metabolitu. Zahamowanie aktywności anhidrazy węglanowej w erytrocytach było mniejsze niż uznano za konieczne do działania farmakologicznego na czynność nerek lub oddychanie. Podobne wyniki dotyczące farmakokinetyki leku obserwowano po długotrwałym podawaniu chlorowodoru dorzolamidu do oka. Jednak u niektórych pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 ml/min) stwierdzano większe stężenie metabolitu w erytrocytach. Nie obserwowano istotnych różnic w hamowaniu aktywności anhidrazy węglanowej ani klinicznie znamiennych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, które można z tym wiązać.

Maleinian tymololu

W badaniach oceniających stężenie leku w osoczu u 6 osób określono ogólnoustrojowe narażenie na tymolol po miejscowym podawaniu 0,5% roztworu maleinianu tymololu do stosowania do oczu dwa razy na dobę. Średnie stężenie w osoczu po porannej dawce wynosiło 0,46 ng/ml a po wieczornym podaniu 0,35 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa dla poszczególnych komponentów podawanych miejscowo do oka oraz podanych ogólnie jest dobrze udokumentowany.

Dorzolamid

U królików, którym podano dawki dorzolamidu na poziomie toksycznym dla matki, zaobserwowano kwasicę metaboliczną, deformacje trzonów kręgow.

Tymolol

Badania na zwierzętach nie potwierdziły działania teratogenne.

Nie stwierdzono niepożądanych działań na oczy u zwierząt leczonych miejscowo chlorowodorkiem dorzolamidu lub maleinianem tymololu, ani lekiem złożonym zawierającym chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu. Badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały potencjalnego działania mutagenne któregośkolwiek ze składników preparatu. Z tego względu, u pacjentów przyjmujących preparat złożony zawierający dorzolamid i tymolol w dawkach leczniczych nie należy spodziewać się wystąpienia znaczącego ryzyka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksyetyloceluloza

Mannitol

Sodu cytrynian dwuwodny

Sodu wodorotlenek (dla uzyskania właściwego pH)
Benzalkoniowy chlorek, roztwór
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu: maksymalnie 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dotiteva, (20 mg + 5 mg)/ml, krople do oczu, roztwór jest dostępny w polietylenowych buteleczkach o pojemności 5 ml wyposażonych w kroplomierz zamykany zakrętką zabezpieczającą przed manipulacją ('tamper proof').

Wielkości opakowań:

- 1 x 5 ml (pojedynczy pojemnik 5 ml)
- 2 x 5 ml (dwa pojemniki 5 ml)
- 3 x 5 ml (trzy pojemniki 5 ml)
- 6 x 5 ml (sześć pojemników 5 ml)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17331

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

16.09.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO