

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oftidorix, 20 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiera 20 mg dorzolamidu (w postaci dorzolamidu chlorowodorku) oraz 5 mg tymololu (w postaci tymololu maleinianu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każdy mililitr roztworu kropli do oczu zawiera 0,075 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, nieznacznie lepki, bezbarwny, wodnisty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oftidorix jest wskazany w leczeniu podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w jaskrze otwartego kąta lub jaskrze torebkowej, gdy monoterapia lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie wynosi jedna kropla produktu leczniczego Oftidorix do (worka spojówkowego) chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Okluzja przewodu nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza wchłanianie ogólnoustrojowe. Powoduje to zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych i zwiększenie działania miejscowego.

Jeśli jeszcze jeden miejscowy okulistyczny produkt leczniczy jest stosowany, inny środek należy podać w odstępie, co najmniej 10. minut.

Dzieci i młodzież

Skuteczność produktu leczniczego w tej grupie wiekowej nie została ustalona.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2. lat (Informacje dotyczące bezpieczeństwa u dzieci w wieku równym lub powyżej 2 lata oraz w wieku poniżej 6 lat, patrz punkt 5.1).

Pacjentów należy pouczyć, aby umyli ręce przed zastosowaniem produktu leczniczego oraz unikali kontaktu końcówki kroplomierza z powierzchnią lub okolicą oka.

W celu zapewnienia właściwego dawkowania – nie należy powiększać końcówki kroplomierza.

Pacjentów należy także pouczyć, że roztwory do oczu, w przypadku nieprawidłowego postępowania, mogą ulec zanieczyszczeniu powszechnie występującymi bakteriami, które mogą wywoływać zakażenie oka. Stosowanie zanieczyszczonych roztworów może prowadzić do poważnego uszkodzenia oka a w następstwie do utraty wzroku.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o właściwym sposobie postępowania z okulistycznym produktem leczniczym Oftidorix.

Instrukcja stosowania:

1. Przed zastosowaniem leku po raz pierwszy na szyjce butelki powinien znajdować się nienaruszony pierścień gwarancyjny. Szczelina między butelką i zakrętką jest prawidłowa w przypadku nieotwartych butelek.
2. Zdjąć zakrętkę ochronną z butelki.
3. Należy odchylić głowę do tyłu i delikatnie odciągnąć dolną powiekę chorego oka w dół, tak aby powstała kieszonka między powieką i okiem.
4. Butelkę należy odwrócić i nacisnąć aż do wyciśnięcia jednej kropli leku do oka. **NIE WOLNO DOTYKAĆ OKA ANI POWIEKI KONCÓWKĄ KROPLOMIERZA.**
5. Etapy 3 i 4 powinny zostać powtórzone, jeżeli lek należy podać do drugiego oka.
6. Po zastosowaniu leku należy natychmiast założyć zakrętkę i zamknąć butelkę.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Oftidorix jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- chorobą przebiegającą z nadreaktywnością dróg oddechowych, w tym z astmą oskrzelową lub astmą oskrzelową w wywiadzie, ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc,
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym za pomocą rozrusznika serca, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym,
- ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasicią hiperchloremiczną.

Powyższe przeciwwskazania odnoszą się do poszczególnych składników i ich wystąpienie nie jest uzależnione od stosowania ich w połączeniu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tak jak w przypadku innych leków okulistycznych podawanych miejscowo, produkt ten może ulegać wchłanianiu ogólnoustrojowemu. Z uwagi na obecność składnika beta-adrenolitycznego, tymololu, mogą wystąpić takie same rodzaje działań niepożądanych (ze strony układu krążenia, układu oddechowego i inne) jak po podaniu beta-adrenolityków działających ogólnoustrojowo. Ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu miejscowym (do oka) występują rzadziej niż po podaniu ogólnoustrojowym.

Zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego – patrz rozdział 4.2.

Zaburzenia serca:

U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. chorobą wieńcową, dusznicą Prinzmetala lub niewydolnością serca) lub niedociśnieniem należy krytycznie ocenić stosowanie beta-adrenolityków i rozważyć leczenie za pomocą innych substancji czynnych.

U pacjentów z chorobami układu krążenia należy uważać na objawy nasilenia tych chorób i działań niepożądanych.

Z uwagi na negatywny wpływ na czas przewodzenia należy zachować ostrożność podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego:

Po podaniu miejscowym (do oka) niektórych beta-adrenolityków odnotowano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgon na skutek skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Oftidorix u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Produkt leczniczy należy stosować tylko wówczas, gdy możliwa korzyść przeważa nad potencjalnym ryzykiem.

Hipoglikemia/cukrzyca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania beta-andrenolityków u pacjentów, u których występują spontaniczne epizody hipoglikemii oraz u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą, ponieważ beta- andrenolityki mogą maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej hipoglikemii.

Leczenie beta-andrenolitykami mogą również maskować objawy przedmiotowe nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki:

Produkty lecznicze okulistyczne zawierające beta-andrenolityki mogą powodować wysuszenie oczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z chorobami rogówki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Oftidorix nie badano u osób z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego u takich pacjentów produkt leczniczy należy stosować ostrożnie.

Układ odpornościowy i nadwrażliwość

Tak jak w przypadku innych środków okulistycznych podawanych miejscowo, produkt ten może ulegać wchłanianiu ogólnoustrojowemu. Składnik dorzolamid jest sulfonamidem, dlatego po podaniu miejscowym mogą wystąpić takie same działania niepożądane, jak przy podaniu ogólnoustrojowym sulfonamidów. Należy przerwać stosowanie produktu, jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane lub objawy nadwrażliwości.

Po podaniu miejscowym roztworu dorzalamidu + tymololu w postaci kropli do oczu stwierdzono miejscowe działania niepożądane ze strony oka, podobne do tych obserwowanych po podaniu kropli do oczu zawierających dorzolamidu chlorowodorek. Jeśli takie działania wystąpią, należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Oftidorix.

Reakcje anafilaktyczne

Podczas przyjmowania leków beta-adrenolitycznych pacjenci z atopią lub ciężką reakcją anafilaktyczną na różnorodne alergenów w wywiadzie mogą wykazywać silniejszą reakcję na

powtarzający się kontakt z takimi alergenami i nie odpowiadać na zwykłe dawki adrenaliny stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Inne beta-adrenolityki

Wpływ leku na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz znane efekty ogólnoustrojowego zablokowania receptorów beta mogą ulec nasileniu w przypadku zastosowania tymololu u pacjentów już otrzymujących beta-adrenolityki o działaniu ogólnoustrojowym. Należy uważnie obserwować odpowiedź na leczenie u tych pacjentów. Równoczesne stosowanie miejscowe dwóch beta-adrenolityków nie jest zalecane (patrz rozdział 4.5).

Odstawienie produktu leczniczego

Podobnie jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych podawanych ogólnoustrojowo, jeśli konieczne jest odstawienie roztworu do oczu tymololu u pacjentów z chorobą wieńcową, produkt należy odstawiać stopniowo.

Leczenie beta-adrenolitykami może nasilać objawy miastonii ciężkiej rzekomoporaźnej (*myasthenia gravis*).

Dodatkowe działanie hamujące inhibitorów anhidrazy węglanowej

Leczenie doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej wiązało się z występowaniem kamicy układu moczowego w wyniku zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza u osób z kamieniami nerkowymi w wywiadzie. Chociaż nie obserwowano zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej w trakcie stosowania roztworu dorzolamidu + tymololu w postaci kropli do oczu, to rzadko donoszono o kamicy układu moczowego. Ponieważ produkt leczniczy Oftidorix zawiera miejscowy inhibitor anhidrazy węglanowej, który ulega wchłanianiu ogólnoustrojowemu, pacjenci z kamicią nerkową w wywiadzie mogą być narażeni na większe ryzyko kamicy moczowej podczas stosowania produktu leczniczego Oftidorix.

Inne

Postępowanie w przypadku ostrej jaskry zamkniętego kąta przesączenia wymaga interwencji terapeutycznych jako uzupełnienia okulistycznych leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe. Roztwór dorzolamidu + tymololu krople do oczu nie był badany u pacjentów z ostrą jaskrą zamkniętego kąta przesączenia.

Podczas stosowania dorzolamidu obserwowano obrzęk rogówki i nieodwracalną dekompensację rogówki u osób z wcześniej istniejącymi przewlekłymi wadami rogówki i (lub) zabiegami chirurgicznymi wewnątrz gałki ocznej w wywiadzie. Należy zachować ostrożność stosując miejscowo dorzolamid u takich pacjentów.

Odwarstwienie błony naczyniowej

Po podaniu leków ograniczających wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu lub acetazolamidu) i filtracji obserwowano odwarstwienie błony naczyniowej.

Znieczulenie do zabiegów chirurgicznych

Leki okulistyczne zawierające beta-adrenolityki mogą hamować ogólnoustrojowe działanie beta-agonistyczne np. adrenaliny. Jeżeli pacjent przyjmuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwjaskrowych, u niektórych pacjentów po długotrwałym leczeniu obserwowano zmniejszoną wrażliwość na tymololu maleinian podawany do oczu. Jednak w badaniach klinicznych, w których obserwowano 164 osoby przez co najmniej

trzy lata, nie stwierdzono istotnej różnicy w średniej wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego po wstępnej stabilizacji.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Produkt leczniczy Oftidorix zawiera benzalkoniowy chlorek jako substancję konserwującą, który może powodować podrażnienie oka. Benzalkoniowy chlorek powoduje odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Przed podaniem produktu leczniczego należy usunąć soczewki kontaktowe i założyć je ponownie dopiero po co najmniej 15 minutach.

Dzieci i młodzież

Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Specjalne badania lekowych interakcji z roztworem dorzolamid + tymolol krople do oczu nie były wykonywane.

W badaniach klinicznych roztwór dorzolamid + tymolol krople do oczu badano wraz z następującymi lekami stosowanymi ogólnoustrojowo, nie stwierdzając niepożądanych interakcji: inhibitory IKA (ang. ACE), antagoniści kanału wapniowego, leki moczopędne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym aspiryna, oraz hormony (np. estrogen, insulina, tyroksyna).

Istnieje możliwość addytywnych działań powodujących wystąpienie niedociśnienia tętniczego i (lub) znacznej bradykardii podczas równoczesnego podawania leków beta-adrenolitycznych w postaci roztworu z doustnymi antagonistami kanału wapniowego, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami przeciwartmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, lekami narkotycznymi, inhibitorami MAO i guanetydyną.

Stwierdzono nasilenie ogólnoustrojowego zahamowania receptorów beta-adrenergicznych (np. zmniejszona częstotliwość rytmu serca, depresja) podczas leczenia skojarzonego inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) i tymololem.

Dorzolamid będący składnikiem produktu leczniczego Oftidorix jest inhibitorem anhidrazy węglanowej i chociaż podaje się go miejscowo, ulega on wchłanianiu ogólnoustrojowemu. W badaniach klinicznych stosowanie roztworu do oczu dorzolamidu chlorowodoru nie wiązało się z zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej. Jednak stwierdzano takie zaburzenia podczas doustnego podawania inhibitorów anhidrazy węglanowej i powodowały one, w pewnych przypadkach, interakcje z innymi lekami (np. toksyczność związana z leczeniem salicylanami w dużych dawkach). Dlatego też należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich interakcji u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Oftidorix.

Czasami obserwowano rozszerzenie źrenicy po równoczesnym podaniu okulistycznych beta-adrenolityków w postaci roztworu i adrenaliny (epinefryny).

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych.

Doustne leki beta-adrenolityczne mogą nasilać nadciśnienie tętnicze „z odbicia”, które może występować po odstawieniu klonidyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego Oftidorix w czasie ciąży.

Dorzolamid

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania w czasie ciąży. U królików, otrzymujących dorzolamid w dawkach toksycznych dla matki, wykazał działanie teratogenne.

Tymolol

Dane dotyczące stosowania tymololu u kobiet w ciąży są niewystarczające. O ile nie jest to bezwzględnie konieczne, tymololu nie należy stosować podczas ciąży. Zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego – patrz rozdział 4.2.

Badania epidemiologiczne nie potwierdziły wpływu na powstawanie wad rozwojowych u płodu, ale wykazały ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu w przypadku podawania beta-adrenolityków drogą doustną. Ponadto w przypadku podawania beta-adrenolityków przed porodem u noworodków obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy zablokowania receptorów beta (np. bradykardię, niedociśnienie, niewydolność oddechową i hipoglikemię).

Jeżeli produkt leczniczy Oftidorix jest stosowany aż do porodu, stan noworodka powinien być dokładnie monitorowany przez pierwsze dni życia.

Laktacja

Brak informacji dotyczących wydzielania dorzolamidu do mleka kobiecego. U karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa.

Beta-adrenolityki są wydzielane z mlekiem matki. Przy stosowaniu tymololu w dawkach terapeutycznych w postaci kropli do oczu mało prawdopodobne jest jednak wydzielenie z mlekiem dostatecznej ilości leku do wywołania u dziecka klinicznych objawów zablokowania receptorów beta. Zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego – patrz rozdział 4.2.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Możliwe działania niepożądane, takie jak zaburzenia ostrości widzenia, mogą u niektórych pacjentów zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych specyficznych dla roztworu dorzolamid + tymolol; ograniczały się one do tych stwierdzanych wcześniej przy stosowaniu dorzolamidu chlorowodoru i (lub) tymololu maleinianu. Ogólnie, częste działania niepożądane były łagodne i nie powodowały przerwania leczenia.

Badane kliniczne z zastosowaniem roztworu dorzolamid+ tymolol krople do oczu prowadzone były z udziałem 1035 osób. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie roztworu dorzolamid+ tymolol krople do oczu z powodu miejscowych działań niepożądanych ze strony oka, około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało leczenie z powodu miejscowych działań niepożądanych sugerujących alergię lub nadwrażliwość (takie jak zapalenie powiek i zapalenie spojówek).

Podobnie jak inne leki okulistyczne podawane miejscowo, produkt leczniczy Oftidorix ulega absorpcji ogólnoustrojowej. Może to być przyczyną wystąpienia działań niepożądanych jak przy ogólnoustrojowym stosowaniu produktów beta-adrenolitycznych.

Ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu miejscowym (do oka) występują rzadziej niż po podaniu ogólnoustrojowym. Poniżej wymienione działania niepożądane zawierają działania zaobserwowane w klasie ocznych beta-adrenolityków.

Dodatkowe działania niepożądane obserwowano po zastosowaniu ocznych beta-adrenolityków i mogących potencjalnie wystąpić po podaniu produktu leczniczego Oftidorix.

[bardzo często: ($> 1/10$), często: ($> 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często: ($> 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko: ($> 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). Częstość nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).]

Zaburzenia układu immunologicznego

Roztwór do oczu dorzolamidu + tymololu

Rzadko: przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja, rzadko skurcz oskrzeli.

Roztwór do oczu tymololu maleinian

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

Metabolism and nutrition disorders:

Roztwór do oczu tymololu maleinian

Nieznane: hipoglikemia

Zaburzenia układu nerwowego

Roztwór do oczu dorzolamidu chlorowodorek

Często: ból głowy*

Rzadko: zawroty głowy*, parestezje*

Roztwór do oczu tymololu maleinian

Często: ból głowy *

Niezbyt często: zawroty głowy*, omdlenie*

Rzadko: parestezje*, nasilenie objawów i wystąpienie miastonii (*myasthenia gravis*), , epizod naczyniowo-mózgowy*, miejscowe niedotlenienie tkanki mózgowej

Zaburzenia psychiczne

Roztwór do oczu tymololu maleinian

Nieznane: depresja*

Rzadko: bezsenność*, koszmary nocne*, utrata pamięci

Zaburzenia oka

Roztwór do oczu dorzolamidu + tymololu

Bardzo często: uczucie pieczenia i szczypania

Często: nastrzyknięcie spojówkowe, zaburzenie ostrości widzenia, nadżerka rogówki, uczucie swędzenia w oku, łzawienie

Roztwór do oczu dorzolamidu chlorowodoru

Często: zapalenie powiek*, podrażnienie powiek*

Niezbyt często: zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*

Rzadko: podrażnienie, w tym zaczerwienienie*, ból*, tworzenie się strupów na powiekach*, przejściowa krótkowzroczność (ustępująca po odstawieniu leku), obrzęk rogówki*, obniżone ciśnienie wewnątrzgałkowe*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*

Roztwór do oczu tymololu maleinian

Często: objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia gałki ocznej (np. uczucie pieczenia, szczypania, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie), w tym zapalenie powiek*, zapalenie rogówki*, zmniejszona wrażliwość rogówki oraz suchość gałki ocznej*

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, w tym zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach w wyniku odstawienia leków zwężających źrenicę)

Rzadko: opadanie powieki, podwójne widzenie, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych) (patrz punkt 4.4)*

Nieznana: nadżerka rogówki

Zaburzenia ucha i błędnika

Roztwór do oczu tymololu maleinian

Rzadko: szum w uszach*

Zaburzenia serca

Roztwór do oczu tymololu maleinian

Niezbyt często: bradykardia*,

Rzadko: bóle w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa niewydolność serca*, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie czynności serca*

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: niedociśnienie, chromanie, zespół Raynauda, zimne dłonie i stopy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Roztwór do oczu dorzolanidu + tymololu

Często: zapalenie zatok

Rzadko: duszność, niewydolność oddechowa, zapalenie błony śluzowej nosa

Roztwór do oczu dorzolanidu chlorowodorek

Rzadko: krwawienie z nosa*

Roztwór do oczu tymololu maleinian

Niezbyt często: duszność*

Rzadko: skurcz oskrzeli (głównie u osób wcześniej występującą chorobą przebiegającą ze skurczem oskrzeli)*, kaszel*

Zaburzenia żołądka i jelit

Roztwór do oczu skojarzenia dorzolanidu i tymololu

Bardzo często: zaburzenia smaku

Roztwór do oczu dorzolanidu chlorowodorek

Często: nudności*

Rzadko: podrażnienie gardła, suchość jamy ustnej*

Roztwór do oczu tymololu maleinian

Niezbyt często: nudności*, niestrawność*

Rzadko: biegunka, suchość jamy ustnej*

Nieznana: zaburzenie smaku, ból brzucha, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Roztwór do oczu dorzolanidu + tymololu

Rzadko: kontaktowe zapalenie skóry

Roztwór do oczu dorzolanidu chlorowodorek

Rzadko: wysypka*

Roztwór do oczu tymololu maleinian

Rzadko: łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy*

Nieznana: wysypka skórna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Roztwór do oczu tymololu maleinian

Rzadko: toczń rumieniowaty układowy
Nieznana: ból mięśniowy

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Roztwór do oczu dorzolanidu + tymololu
Niezbýt często: kamica układu moczowego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Roztwór do oczu tymololu maleinian
Rzadko: zmniejszenie popędu płciowego*, choroba Peyroniego*
Nieznana: zaburzenia seksualne

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Roztwór do oczu dorzolanidu chlorowodorek
Często: astenia/zmęczenie*

Roztwór do oczu tymololu maleinian
Niezbýt często: astenia/zmęczenie*

*Działania niepożądane obserwowano także przy stosowaniu roztworu do oczu dorzolanidu + tymololu po wprowadzeniu do obrotu.

Badania diagnostyczne

W badaniach klinicznych stosowanie roztworu dorzolanidu + tymololu krople do oczu nie wiązało się z istotnymi klinicznie zaburzeniami elektrolitowymi.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania roztworu dorzolanidu + tymololu krople do oczu ludzi poprzez przypadkowe lub celowe połknięcie produktu leczniczego.

Istnieją doniesienia o nieumyślnym przedawkowaniu roztworu do oczu tymololu maleinianu skutkującym działaniami ogólnoustrojowymi podobnymi do tych, które obserwowano podczas ogólnoustrojowego podawania leków beta-adrenolitycznych, takich jak zawroty głowy, ból głowy, duszność, bradykardia, skurcz oskrzeli i zatrzymanie czynności serca. Najczęstszymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi, jakich można spodziewać się przy przedawkowaniu dorzolanidu, są zaburzenia elektrolitowe, kwasica i ewentualnie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania dorzolanidu chlorowodoru u ludzi poprzez przypadkowe lub celowe połknięcie. Po spożyciu stwierdzano senność. Przy podaniu miejscowym zgłaszano: nudności, zawroty głowy, bóle głowy, męczliwość, koszmary senne i dysfagię.

Leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Należy monitorować stężenie elektrolitów w osoczu (zwłaszcza potasu) i pH krwi. Badania wykazały, że trudno jest usunąć tymolol za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw jaskrze i zwężające źrenicę, beta-adrenolityki, tymolol, połączenia.
Kod ATC: S01E D51

Mechanizm działania

Roztwór dorzolamidu + tymololu krople do oczu zawiera dwa składniki: dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Oba te składniki obniżają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, lecz różnią się mechanizmami działania.

Dorzolamidu chlorowodorek jest silnym inhibitorem ludzkiej anhidrazy węglanowej II. Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka zmniejsza wydzielanie cieczy wodnistej, prawdopodobnie poprzez zwolnienie szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych z wynikającym z tego ograniczeniem transportu sodu i płynu. Tymololu maleinian jest nieselektywnym środkiem blokującym receptory beta-adrenergiczne. Nie ustalono jeszcze dokładnego mechanizmu obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego przez tymololu maleinian, chociaż badania z zastosowaniem fluoresceiny oraz badania tonograficzne wskazują, że główne działanie może być związane ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach obserwowano również nieznaczne ułatwienie odpływu cieczy. Połączone działanie obu tych środków powoduje dodatkowe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z każdym składnikiem podawanym osobno.

Po podaniu miejscowym, roztwór dorzolamidu + tymololu krople do oczu obniża podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, związane lub niezwiązane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i utraty pola widzenia typowego dla jaskry.

Roztwór dorzolamidu + tymololu krople do oczu zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe bez częstych działań niepożądanych leków zwężających źrenicę, takich jak ślepota nocna, skurcz akomodacyjny i zwężenie źrenicy.

Działania farmakodynamiczne

Działanie kliniczne

Dorośli

Przeprowadzono badania kliniczne trwające do 15 miesięcy w celu porównania działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe roztworu dorzolamidu + tymololu krople do oczu podawanego dwa razy na dobę (rano i wieczorem) z 0,5% tymololem i 2,0% dorzolamidem podawanymi oddzielnie lub w skojarzeniu u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których leczenie skojarzone uznano w tych badaniach za właściwe. Byli to zarówno pacjenci nieleczeni, jak i osoby, u których nie uzyskano właściwej kontroli podczas monoterapii tymololem. Przed włączeniem do badania, większość pacjentów leczono miejscowo lekiem beta-adrenolitycznym w monoterapii. W analizie połączonych wyników badań, działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe roztworu dorzolamidu + tymololu krople do oczu stosowanego dwa razy na dobę było większe, niż stosowanego w monoterapii 2% dorzolamidu trzy razy na dobę lub 0,5% tymololu stosowanego dwa razy na dobę. Działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe roztworu dorzolamidu + tymololu krople do oczu stosowanego dwa razy na dobę było takie samo, jak przy leczeniu skojarzonym dorzolamidem stosowanym dwa razy na dobę i tymololem stosowanym dwa razy na dobę. Wykazano działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe roztworu dorzolamidu + tymololu krople do oczu stosowanego dwa razy na dobę podczas pomiarów o różnych porach dnia i działanie to utrzymywało się w trakcie długotrwałego stosowania.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono trzymiesięczne badanie z grupą kontrolną, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa 2% roztworu do oczu dorzolamidu chlorowodoru u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 dzieci w wieku poniżej 6 lat i w wieku powyżej bądź równym 2 lata, z niewłaściwą kontrolą ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymało w fazie otwartej badania roztwór dorzolamidu +

tymololu krople do oczu. Nie ustalono skuteczności u tych pacjentów. W tej małej grupie pacjentów, roztwór dorzolamidu + tymololu krople do oczu podawany dwa razy na dobę był ogólnie dobrze tolerowany, przy czym 19 pacjentów zakończyło okres badania i 11 pacjentów przerwało badanie z powodu zabiegu chirurgicznego, zmiany leku lub innych przyczyn.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorzolamidu chlorowodorek

Inaczej niż w przypadku doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej, miejscowe podawanie dorzolamidu chlorowodoru pozwala na bezpośrednie działanie leku w oku w znacznie mniejszych dawkach, a zatem z mniejszą ekspozycją ogólnoustrojową. W badaniach klinicznych skutkowało to zmniejszeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego bez zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej ani bez zmian stężenia elektrolitów charakterystycznych dla doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Podczas podania miejscowego, dorzolamid przenika do krążenia ogólnoustrojowego. W celu oceny możliwości ogólnoustrojowego hamowania anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia leku i jego metabolitu w erytrocytach i osoczu oraz zahamowanie anhidrazy węglanowej w erytrocytach. Dorzolamid ulega kumulacji w czerwonych krwinkach w trakcie długotrwałego stosowania w wyniku wybiórczego wiązania się z anhidrazą węglanową II, podczas gdy w osoczu utrzymuje się bardzo małe stężenie wolnego leku. Lek macierzysty posiada jeden metabolit N-deetylowy, który wykazuje słabsze od leku macierzystego działanie hamujące anhidrazę węglanową II oraz jest inhibitorem mniej aktywnego izoenzymu anhidrazy węglanowej I. Metabolit także ulega kumulacji w erytrocytach, gdzie wiąże się przede wszystkim z anhidrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (w około 33%). Dorzolamid wydalany jest głównie w postaci niezmiennionej z moczem; z moczem również wydalany jest jego metabolit. Po zakończeniu leczenia wypłukanie dorzolamidu z erytrocytów zachodzi w sposób nieliniowy, co skutkuje na początku nagłym zmniejszeniem stężenia leku, po czym następuje faza wolniejszej eliminacji, z okresem półtrwania około 4 miesięcy.

Podczas doustnego podawania dorzolamidu w celu symulacji maksymalnej ekspozycji ogólnoustrojowej po długotrwałym leczeniu miejscowym do oka, stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 13 tygodni. W stanie stacjonarnym w osoczu praktycznie nie było wolnego leku ani jego metabolitu; hamowanie anhidrazy węglanowej w erytrocytach było mniejsze, niż założono, że jest to konieczne dla farmakologicznego wpływu na czynność nerek lub oddychanie. Podobne parametry farmakokinetyczne obserwowano po przewlekłym miejscowym podawaniu chlorowodoru dorzolamidu. Jednak u niektórych osób w podeszłym wieku z zaburzeniem czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 mililitrów/min) stężenie metabolitu w erytrocytach było większe, lecz nie wiązały się z tym szczególne różnice w hamowaniu anhidrazy węglanowej lub istotne klinicznie działania niepożądane.

Tymololu maleinian

W badaniu oceniającym stężenie leku w osoczu u sześciu osób, określono ekspozycję ogólnoustrojową na tymolol po miejscowym podawaniu 0,5% roztworu do oczu maleinianu tymololu dwa razy na dobę. Najwyższe średnie stężenie w osoczu po dawce porannej wynosiło 0,46 ng/ml, a po dawce popołudniowej 0,35 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do narządu wzroku oraz bezpieczeństwa ogólnoustrojowego poszczególnych składników leku jest dobrze określony.

Dorzolamid

U królików, którym podano dorzolamid w dawkach toksycznych dla matek, w związku z kwasicą metaboliczną, obserwowano zniekształcenia kręgosłupa.

Tymolol

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego.

Ponadto nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych ze strony oka u zwierząt, którym miejscowo podawano roztwór do oczu dorzolamidu chlorowodoru i tymololu maleinianu lub jednocześnie podawano dorzolamid chlorowodoru i tymololu malein. Badania *in vitro* i *in vivo* każdego ze składników nie wykazały działań mutagennych. Dlatego też nie jest spodziewane istotne ryzyko dla bezpieczeństwa ludzi przy stosowaniu terapeutycznych dawek roztworu dorzolamidu + tymololu krople do oczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

Hydroksyetyloceluloza

Sodu cytrynian (E 331)

Sodu wodorotlenek (E 524) (do dostosowania pH)

Benzalkoniowy chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała, nieprzezroczysta butelka z polietylenu średniej gęstości ze szczelnie zamkniętą końcówką kroplomierza z LDPE oraz zakrętką z HDPE zabezpieczoną z pierścieniem gwarancyjnym, umieszczona w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 3 lub 6 butelek po 5 ml każda.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Jelfa SA
ul. Wincentego Pola 21
58-500 Jelenia Góra
Polska

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

Pozwolenie nr: 18243

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.06.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.03.2012