

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dorzolamide/Timolol NTC, 20 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 22,26 mg chlorowodorku dorzolamidu, co odpowiada 20 mg dorzolamidu (*Dorzolamidum*) i 6,83 mg maleinianu tymololu co odpowiada 5 mg tymololu (*Timololum*).

Substancje pomocnicze: Każdy ml roztworu zawiera 0,075 mg chlorku benzalkoniowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny, lekko lepki roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorzolamide/Timolol NTC wskazany jest w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, gdy terapia lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dzieci:

Skuteczność preparatu Dorzolamide/Timolol NTC u dzieci nie została ustalona.

Bezpieczeństwo stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie zostało ustalone. (Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku ≥ 2 do < 6 lat, patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka u dorosłych (w tym u osób w podeszłym wieku)

Dorzolamide/Timolol NTC dawkuje się po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Jeżeli Dorzolamide/Timolol NTC stosowany jest jednocześnie z innymi kroplami do oczu przerwa pomiędzy podaniem kolejnych preparatów powinna wynosić co najmniej 10 minut.

Sposób podawania

Pacjentów należy pouczyć, aby umyli ręce przed użyciem leku i nie dopuszczali do kontaktu końcówki pojemnika z okiem lub tkankami otaczającymi.

Pacjentów należy również pouczyć, że roztwory okulistyczne, w przypadku niewłaściwego obchodzenia się z nimi, mogą ulec skażeniu powszechnie występującymi bakteriami wywołującymi infekcje oczu. Stosowanie skażonych roztworów okulistycznych może spowodować poważne uszkodzenie oka i w rezultacie utratę wzroku.

Przed wkropleniem leku należy wyjąć soczewki kontaktowe; soczewki można włożyć z powrotem po 15 minutach od użycia leku.

Pacjentów należy pouczyć, jak prawidłowo obchodzić się z buteleczkami z lekiem Dorzolamide/Timolol NTC.

Instrukcje stosowania

1. Przed użyciem leku po raz pierwszy, należy upewnić się, że zabezpieczenie przed otwarciem opakowania jest nienaruszone.
2. Otworzyć buteleczkę przekręcając nakrętkę w lewo.
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 kciukiem i palcem wskazującym środkową część butelki aż do wyciśnięcia jednej kropli leku do oka. **NIE NALEŻY DOTYKAĆ KOŃCÓWKĄ KROPLOMIERZA OKA ANI POWIEKI.**
5. W celu zakropienia drugiego oka, jeżeli jest to zgodne z zaleceniami lekarza, należy powtórzyć czynności z punktów 3 i 4.
6. Zakręcić nakrętkę. Nie wciskać nakrętki.

4.3 Przeciwwskazania

Dorzolamide/Timolol NTC przeciwwskazany jest u chorych z:

- nadreaktywnością dróg oddechowych w tym astmą oskrzelową występującą aktualnie lub w wywiadzie oraz chorych z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogenym,
- ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasicą hiperchloremiczną
- nadwrażliwością na jedną lub obie substancje czynne, bądź którykolwiek składnik preparatu.

Powyższe przeciwwskazania wynikają z przeciwwskazań dotyczących stosowania każdej z substancji czynnych wchodzących w skład preparatu i nie są charakterystyczne dla leku złożonego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie na układ sercowo-naczyniowy i na układ oddechowy

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, preparat Dorzolamide/Timolol NTC może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Zawarty w leku tymolol jest substancją o działaniu beta-adrenolitycznym. Wobec tego te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym, np. nasilenie objawów dławicy Prinzmetala, zaostrenie zaburzeń krążenia obwodowego i ośrodkowego oraz hipotensja.

Ze względu na zawartość maleinianu tymololu, przed rozpoczęciem leczenia preparatem Dorzolamide/Timolol NTC należy odpowiednio wyrównać niewydolność krążenia. U chorych z ciężką chorobą serca w wywiadzie należy zwrócić uwagę na ewentualne objawy niewydolności krążenia i sprawdzać częstość tętna.

Po podaniu maleinianu tymololu odnotowano występowanie niepożądanych reakcji ze strony układu oddechowego i układu krążenia, w tym zgonów spowodowanych skurczem oskrzeli u chorych z astmą oskrzelową oraz, w rzadkich przypadkach, zgonów związanych z niewydolnością krążenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano zastosowania preparatu Dorzolamide/Timolol NTC u chorych z niewydolnością wątroby, dlatego należy zachować ostrożność stosując lek w tej grupie pacjentów.

Układ immunologiczny i nadwrażliwość na lek

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych miejscowo leków okulistycznych, Dorzolamide/Timolol NTC może się wchłaniać do krążenia ogólnego. Zawarty w leku dorzolamid jest sulfonamidem. Dlatego miejscowe stosowanie leku może wywoływać te same działania niepożądane, co ogólnoustrojowe podawanie sulfonamidów, w tym poważne reakcje, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka. W przypadku stwierdzenia ciężkich działań niepożądanych lub objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie preparatu.

Miejscowe działania niepożądane, podobne do tych obserwowanych podczas stosowania kropli do oczu zawierających chlorowodorek dorzolamidu, obserwowano podczas stosowania preparatu Dorzolamide/Timolol NTC. W przypadku wystąpienia tego typu objawów należy rozważyć przerwanie stosowania preparatu. Podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono atopię lub ciężkie reakcje anafilaktyczne na wiele alergenów, może wystąpić zwiększona reaktywność na, przypadkowy, diagnostyczny, terapeutyczny lub powtórny kontakt z alergenem. Pacjenci ci mogą nie reagować na dawki adrenaliny stosowane zwykle w leczeniu reakcji anafilaktycznej.

Terapia współistniejąca

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania następujących leków:

- dorzolamid i doustne inhibitory anhidrazy węglanowej
- stosowane zewnętrznie leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

Odstawienie leku

Podobnie jak w przypadku beta-adrenolityków, jeżeli konieczne jest odstawienie tymololu jako leku okulistycznego u pacjentów z chorobą wieńcową, dawki należy zmniejszać stopniowo.

Dodatkowe skutki zablokowania receptorów beta-adrenergicznych

U pacjentów z cukrzycą lub hipoglikemią leczenie preparatami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może maskować objawy hipoglikemii.

Leczenie beta-adrenolitykami może maskować niektóre objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie terapii beta-adrenolitykami może spowodować nasilenie objawów choroby.

Terapia beta-adrenolitykami może pogorszyć objawy miastonii.

Dodatkowe skutki hamowania anhidrazy węglanowej

Leczenie doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej jest związane z występowaniem kamicy układu moczowego wskutek zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, szczególnie u pacjentów z kamicią nerkową w wywiadzie. Pomimo, że podczas stosowania preparatu kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ Dorzolamide/Timolol NTC zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhidrazy węglanowej, który jest wchłaniany do krążenia ogólnego, u pacjentów z kamicią nerkową w wywiadzie, ryzyko wystąpienia kamicy układu moczowego podczas stosowania tego preparatu może być zwiększone.

Inne

Leczenie ostrej jaskry zamykającego się kąta, oprócz stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, wymaga dodatkowo interwencji terapeutycznej. Nie badano zastosowania preparatu Dorzolamide/Timolol NTC u pacjentów z ostrą jaskrą zamykającego się kąta.

U pacjentów z istniejącymi przewlekłymi uszkodzeniami rogówki i (lub) wewnątrzgałkowym zabiegiem chirurgicznym w wywiadzie, odnotowano obrzęk i nieodwracalną dekompensację rogówki podczas stosowania dorzolamidu. Należy zachować ostrożność podczas miejscowego stosowania dorzolamidu u tych pacjentów.

Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej, po zabiegach filtracyjnych stwierdzano występowanie odwarstwienia naczyniówki oka z jednoczesnym obniżeniem ciśnienia.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwwjaskrowych, u niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia maleinianem tymololu w postaci kropli do oczu powoduje osłabienie reakcji na ten lek stwierdzono zmniejszającą się reakcję na tymolol w postaci kropli do oczu. Jednak w badaniach klinicznych obejmujących 164 pacjentów obserwowanych przez co najmniej 3 lata, nie zaobserwowano znaczących różnic w wartości średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego po początkowej stabilizacji.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Dorzolamide/Timolol NTC zawiera jako środek konserwujący chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie oka. Soczewki kontaktowe należy zdjąć przed zakropieniem leku i włożyć ponownie nie wcześniej niż 15 minut po zakropieniu leku. Chlorek benzalkoniowy może odbarwiać miękkie soczewki kontaktowe.

Stosowanie u dzieci

Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dorzolamid zawarty w preparacie Dorzolamide/Timolol NTC jest inhibitorem anhidrazy węglanowej i pomimo stosowania miejscowego jest wchłaniany do krążenia ogólnego. W badaniach klinicznych lek ten nie powodował zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Jednak po zastosowaniu doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej obserwowano takie zaburzenia, a w kilku przypadkach wystąpiły interakcje z innymi lekami (np. objawy toksyczne podczas leczenia dużymi dawkami salicylanów). Dlatego też należy uwzględnić potencjalne ryzyko wystąpienia takich interakcji u pacjentów leczonych preparatem Dorzolamide/Timolol NTC.

Nie prowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji leku Dorzolamide/Timolol NTC z innymi lekami.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania preparatu Dorzolamide/Timolol NTC z następującymi lekami działającymi ogólnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym, a także ze środkami hormonalnymi (np.: estrogeny, insulina, tyroksyna).

Istnieje możliwość działania addycyjnego i w efekcie obniżenia ciśnienia tętniczego i (lub) wystąpienia znacznej bradykardii podczas jednoczesnego stosowania maleinianu tymololu w postaci kropli do oczu z lekami stosowanymi doustnie, takimi jak: antagoniści kanału wapniowego, leki uwalniające aminy katecholowe lub leki beta-adrenolityczne, leki przeciwartmyczne (w tym amiodaron), glikozydy naparstnicy, parasympatykomimetyki, leki opioidowe i inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO).

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny) i tymololu obserwowano nasilone ogólne działanie beta-adrenolityczne (np. zwolnienie czynności serca, depresję).

Pomimo, że Dorzolamide/Timolol NTC podawany w monoterapii wywiera niewielki wpływ lub nie ma wpływu na wielkość źrenicy, odnotowano sporadyczne przypadki jej rozszerzenia podczas jednoczesnego stosowania maleinianu tymololu i adrenaliny.

Beta-adrenolityki mogą nasilić działanie hipoglikemiczne środków przeciwcukrzycowych.

Doustne inhibitory receptorów beta-adrenergicznych mogą nasilić występowanie gwałtownych

zwyżek ciśnienia tętniczego obserwowanych po odstawieniu klonidyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie w czasie ciąży

Preparatu Dorzolamide/Timolol NTC nie należy stosować w czasie ciąży.

Dorzolamid

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania preparatu Dorzolamide/Timolol NTC u kobiet będących w ciąży. Po podaniu ciężarnym samicom królików toksycznej dawki dorzolamidu, prowadzącej do kwasicy metabolicznej, dorzolamid działał teratogenicznie u płodów (patrz punkt 5.3).

Tymolol

Kontrolowane badania epidemiologiczne dotyczące ogólnoustrojowych leków beta-adrenolitycznych nie wykazały działań teratogenicznych, niemniej u płodów i noworodków zaobserwowane pewne działania farmakologiczne, takie jak bradykardia. Jeżeli Dorzolamide/Timolol NTC podawany jest kobietom w ciąży aż do czasu porodu, noworodki muszą być poddane ścisłej obserwacji w pierwszych dniach po urodzeniu.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo, czy u ludzi dorzolamid przenika do mleka matki. U potomstwa karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid, obserwowano zmniejszone przybieranie na wadze. Tymolol przenika do mleka kobiety karmiącej. Jeżeli wymagane jest leczenie preparatem Dorzolamide/Timolol NTC, nie zaleca się karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań określających wpływ preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Możliwe działania niepożądane, takie jak niewyraźne widzenie, mogą wpływać u niektórych pacjentów na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych nie odnotowano występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla produktu zawierającego dorzolamid z tymololem. Działania niepożądane były ograniczone do tych, które obserwowano podczas terapii dorzolamidu chlorowodorkiem i maleinianu tymololem.

Podczas badań klinicznych dorzolamid z tymololem podawano 1035 pacjentom. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie leku z powodu miejscowych działań niepożądanych; około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie leku z powodu wystąpienia miejscowej reakcji wskazującej na alergię lub nadwrażliwość (stan zapalny powieki i zapalenie spojówki).

Podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu leku do lecznictwa zgłoszono następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem dorzolamidu z tymololem lub jednego z jego składników:

[Bardzo często: (> 1/10), często: (> 1/100, <1/10), niezbyt często: (> 1/1000, <1/100) oraz rzadko: (> 1/10000, <1/10000)]

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne:

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: ból głowy*

Rzadko: zawroty głowy, parestezje**

Maleinian tymololu, krople do oczu:

*Często: ból głowy**

Niezbyt często: zawroty głowy, depresja**

Rzadko: bezsenność, koszmary sennie*, utrata pamięci, parestezje*, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych *miastonii*, obniżenie libido*, epizod naczyniowo-mózgowy**

Zaburzenia oka:

Dorzolamid i Tymolol, krople do oczu

Bardzo często: uczucie palenia i kłucia

Często: nadmierne łzawienie, niewyraźne widzenie, urywanie łzawienia

Chlorowodurek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: zapalenie powiek, podrażnienie powiek**

*Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej oka i ciała rzęskowego**

Rzadko: podrażnienie, w tym zaczerwienienie, ból*, sklejanie powiek*, przejściowa krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, obniżenie ciśnienia w oku*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)**

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Często: objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka, w tym zapalenie powieki, zapalenie rogówki*, zmniejszenie wrażliwości rogówki, suchość oka**

*Niezbyt często: zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)**

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

Zaburzenia ucha i błędnika:

Maleinian tymololu, krople do oczu:

*Rzadko: szum w uszach**

Zaburzenia serca

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Niezbyt często: zwolnienie czynności serca,*

Rzadko: ból w klatce piersiowej, kołatanie serca*, zaburzenia rytmu*, zastoinowa niewydolność krążenia*, blok serca*, zatrzymanie czynności serca*,*

Zaburzenia naczyniowe:

Maleinian tymololu, krople do oczu:

*Niezbyt często: omdlenie**

Rzadko: niskie ciśnienie, obrzęki*, niedokrwienie mózgu, chromanie, objaw Raynauda*, zimne dłonie i stopy**

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Dorzolamid i Tymolol, krople do oczu

Często: zapalenie zatok

Rzadko: skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa

Chlorowodurek dorzolamidu, krople do oczu:

*Rzadko: krwawienia z nosa**

Maleinian tymololu, krople do oczu:

*Niezbyt często: duszność**

Rzadko: skurcz oskrzeli (zwłaszcza u chorych z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli), kaszel**

Zaburzenia żołądka i jelit:

Dorzolamid i Tymolol, krople do oczu

Bardzo często: zmiana odczuwania smaku

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: nudności*

Rzadko: podrażnienie gardła, suchość w ustach*

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Niezbyt często: nudności*, dyspepsja*

Rzadko: biegunka, suchość w ustach*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Dorzolamid i Tymolol, krople do oczu

Rzadko: kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Rzadko: wysypka

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Rzadko: łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy*

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Rzadko: toczeń rumieniowaty układowy

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Dorzolamid i Tymolol, krople do oczu

Niezbyt często: kamica nerkowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Rzadko: choroba Peyroniego*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Dorzolamid i Tymolol, krople do oczu

Rzadko: objawy podmiotowe i przedmiotowe ogólnej reakcji alergicznej, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, reakcja anafilaktyczna, skurcz oskrzeli

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: zmęczenie/osłabienie*

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Niezbyt często: zmęczenie/osłabienie*

* Działania niepożądane, które odnotowano również podczas stosowania roztworu kropli do oczu dorzolamidu z tymololem po wprowadzeniu go do lecznictwa.

Wpływ leku na wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych nie stwierdzono występowania mających znaczenie kliniczne zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, które byłyby związane ze stosowaniem roztworu kropli do oczu dorzolamidu z tymololem.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania w wyniku przypadkowego lub umyślnego połknięcia preparatu Dorzolamide/Timolol NTC.

Objawy:

Otrzymywano doniesienia dotyczące nieumyślnego przedawkowania kropli do oczu zawierających maleinian tymololu. Obserwowano wówczas objawy ogólne podobne do występujących po przedawkowaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne działających ogólnie: zawroty głowy, ból głowy, skrócenie oddechu, zwolnienie czynności serca, skurcz oskrzeli

i zatrzymanie czynności serca. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych, których należy spodziewać się w przypadku przedawkowania dorzolamidu należą zaburzenia elektrolitowe, rozwój kwasicy oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dostępne są jedynie ograniczone informacje dotyczące przypadkowego lub umyślnego przedawkowania chlorowodoru dorzolamidu. Po doustnym zażyciu kropli odnotowano występowanie senności. Po zastosowaniu miejscowym odnotowano występowanie: nudności, zawrotów głowy, bólu głowy, zmęczenia, zaburzeń snu i trudności w połykaniu.

Leczenie

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu) i poziom pH krwi. Badania wykazały, że trudno jest usunąć tymolol z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna w kodzie ATC: S01E D51.

(Leki przeciw jaskrze i rozszerzające źrenicę – leki β -adrenolityczne – tymolol w połączeniach)

Mechanizm działania

Dorzolamide/Timolol NTC zawiera dwie substancje czynne: chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu. Każda z nich zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, jednak mechanizm działania tych substancji jest różny.

Chlorowodorek dorzolamidu silnie hamuje ludzką anhidrazę węglanową II. Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie objętości wydzielanej cieczy wodnistej. Prawdopodobnie jest to spowodowane zmniejszeniem szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych i wynikającym z tego ograniczeniem transportu sodu i płynu. Maleinian tymololu jest nieselektywnym blokerem receptorów beta-adrenergicznych. Dokładny mechanizm działania maleinianu tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie jest obecnie wystarczająco poznany, choć badania fluoresceinowe i tonograficzne sugerują, że główne działanie może być związane ze zmniejszeniem ilości powstającej cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach zaobserwowano również nieznaczne ułatwienie odpływu cieczy. Połączony efekt działania obu tych substancji powoduje większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż każda z tych substancji podawana osobno.

Po miejscowym podaniu do oka Dorzolamide/Timolol NTC zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe bez względu na to, czy jest ono związane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka uszkodzenia nerwu wzrokowego i związanej z jaskrą utraty pola widzenia. Dorzolamide/Timolol NTC zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując często towarzyszących przyjmowaniu miotyków działań niepożądanych, takich jak: nocna ślepota, kurcz akomodacji i zwężenie źrenicy.

Właściwości farmakodynamiczne

Działanie kliniczne:

Przeprowadzono badania kliniczne, trwające do 15 miesięcy, którego celem była ocena skuteczności następujących preparatów w obniżaniu podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego: dorzolamid i tymolol stosowany w postaci roztworu, tj. kropli do oczu, dwa razy na dobę (rano i wieczorem), w porównaniu z tymololem 0,5% i dorzolamidem 2,0%, podawanymi osobno i jednocześnie, u pacjentów cierpiących na jaskrę lub nadciśnienie wewnątrzgałkowe, u których terapię jednoczesną uznano za stosowną w próbach klinicznych. Objęło to zarówno pacjentów nieleczonych uprzednio, jak i pacjentów, u których monoterapia tymololem nie przyniosła zadowalającego opanowania objawów. Większość pacjentów poddana była miejscowej monoterapii beta-blokerami przed włączeniem do

badania. Analiza połączonych badań wykazała większą skuteczność w obniżaniu podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego dorzolamidu i tymololu stosowanych w postaci roztworu, tj. kropli do oczu, dwa razy na dobę w porównaniu z monoterapią dorzolamidem 2% stosowanym trzy razy na dobę lub tymololem 0,5%, stosowanym dwa razy na dobę. Skuteczność w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego dorzolamidu i tymololu w postaci roztworu, tj. kropli do oczu stosowanych dwa razy na dobę, była porównywalna ze skutecznością terapii jednoczesnej dorzolamidem (dwa razy na dobę) i tymololem (dwa razy na dobę). Skuteczność w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego dorzolamidu i tymololu w postaci roztworu, tj. kropli do oczu stosowanych dwa razy na dobę, była mierzona wielokrotnie o różnych porach dnia i skutek ten utrzymał się podczas długotrwałego stosowania leku.

Stosowanie u dzieci

Przeprowadzono trzymiesięczne kontrolowane badanie, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu kropli do oczu chlorowodoru dorzolamidu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 pacjentów, którzy ukończyli 2 lata, ale nie ukończyli 6 lat u których ciśnienie wewnątrzgałkowe było niedostatecznie kontrolowane monoterapią dorzolamidem lub tymololem, otrzymywało produkt zawierający dorzolamid z tymololem w otwartej fazie badania. Nie określono skuteczności leczenia u tych pacjentów. Produkt zawierający dorzolamid z tymololem, podawany w tej małej grupie pacjentów dwa razy na dobę, był ogólnie dobrze tolerowany; 19 pacjentów ukończyło leczenie, natomiast 11 musiało je przerwać z powodu zabiegu operacyjnego, zmiany leku lub z innych względów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chlorowodorek dorzolamidu

W przeciwieństwie do doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej, podanie miejscowe chlorowodoru dorzolamidu umożliwia bezpośrednie działanie leku w obrębie oka po zastosowaniu znacznie mniejszych dawek, co w rezultacie zapewnia znacznie mniejszą ekspozycję układową na lek. W związku z tym, w badaniach klinicznych stwierdzono, że zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie towarzyszą zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej ani zaburzenia elektrolitowe charakterystyczne dla doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej. Po zastosowaniu miejscowym dorzolamid przenika do krążenia ogólnego. W celu określenia jego siły działania jako układowego inhibitora anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia leku i jego metabolitów w erytrocytach i osoczu krwi oraz stopień hamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach. Po długotrwałym stosowaniu dorzolamid gromadzi się w erytrocytach ze względu na selektywne wiązanie z anhidrazą węglanową II, a stężenia wolnego leku w osoczu krwi pozostają skrajnie małe. Jedynym metabolitem leku jest N-deetylo-dorzolamid, który hamuje anhidrazę węglanową II słabiej niż dorzolamid, ale hamuje także izoenzym o mniejszej aktywności (anhydrazę węglanową I). Metabolit ten gromadzi się również w erytrocytach, w których wiąże się głównie z anhidrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (około 33%). Dorzolamid jest wydalany głównie w moczu w postaci nie zmienionej. Jego metabolit jest także wydalany w moczu. Po zakończeniu stosowania leku następuje nieliniowe zmniejszanie stężenia dorzolamidu w erytrocytach. Początkowo następuje szybkie zmniejszanie się stężenia leku, po czym następuje faza wolniejszej eliminacji z okresem półtrwania wynoszącym około 4 miesiące. Po doustnym podawaniu dorzolamidu w celu symulacji maksymalnej ekspozycji układowej możliwej po długotrwałym miejscowym stosowaniu dorzolamidu, stan równowagi osiągnięto w ciągu 13 tygodni. W stanie równowagi nie stwierdzono w osoczu obecności wolnego leku lub jego metabolitu. Stopień zahamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach był mniejszy niż ten, który prawdopodobnie wywiera działanie farmakologiczne na czynność nerek lub układu oddechowego. Podobne rezultaty farmakokinetyczne obserwowano po długotrwałym, miejscowym stosowaniu chlorowodoru dorzolamidu. Jednak u niektórych pacjentów w wieku podeszłym z zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 ml/min) obserwowano większe stężenie metabolitu dorzolamidu w erytrocytach. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic pod względem zahamowania aktywności anhidrazy węglanowej, ani klinicznie znamiennych ogólnych działań niepożądanych, które można z tym wiązać.

Maleinian tymololu

W badaniu z udziałem 6 osób, dotyczącym stężenia leku w osoczu, ekspozycję układową na tymolol określano po stosowaniu miejscowym dwa razy na dobę maleinianu tymololu w postaci 0,5% kropli do oczu. Najwyższe średnie stężenie leku w osoczu po podaniu dawki porannej wynosiło 0,46 ng/ml, zaś po podaniu dawki wieczornej 0,35 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo miejscowego i ogólnego stosowania obu składników preparatu jest dobrze znane.

Dorzolamid

Po podaniu ciężarnym samicom królików toksycznej dawki dorzolamidu, prowadzącej do kwasicy metabolicznej, u płodów obserwowano wady rozwojowe trzonów kręgow.

Tymolol

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego.

Ponadto nie zaobserwowano działań niepożądanych dla oczu u zwierząt leczonych miejscowo roztworami okulistycznymi chlorowodoru dorzolamidu i maleinianu tymololu, podawanymi osobno lub jednocześnie. Badania in vitro i in vivo dotyczące każdego z tych składników nie wykazały, że mogą one powodować mutacje genetyczne. Dlatego należy oczekiwać, że dawki lecznicze leku Dorzolamide/Timolol NTC nie stanowią istotnego zagrożenia dla bezpieczeństwa ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek,
Hydroksyetyloceluloza,
Mannitol (E421),
Sodu cytrynian (E331),
Sodu wodorotlenek (E524)
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Dorzolamide/Timolol NTC powinno się stosować nie dłużej niż 4 tygodnie po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dorzolamide/Timolol NTC dostarczany jest w pojemnikach z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku

Każdy pojemnik zawiera 5 ml produktu leczniczego Dorzolamide/Timolol NTC.

Każde opakowanie zawiera: 1, 3 lub 6 kroplomierzy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

NTC Srl
Via Luigi Razza 3
20124 Milano, Włochy

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO