

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DORTIM-POS, 20 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: każdy ml roztworu zawiera 0,075 mg benzalkoniowego chlorku. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

DORTIM-POS jest przezroczystym, bezbarwnym lub prawie bezbarwnym, nieco lepkiem roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

DORTIM-POS jest wskazany w leczeniu zwiększonego ciśnienia śródgałkowego u chorych na jaskrę z otwartym kątem lub jaskrę torebkową, gdy terapia lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności produktu leczniczego DORTIM-POS u dzieci.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat. (Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku ≥ 2 i < 6 lat, patrz punkt 5.1.)

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

DORTIM-POS dawkuje się po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Jeżeli DORTIM-POS jest stosowany jednocześnie z innymi kroplami do oczu, przerwa pomiędzy podaniem kolejnych produktów leczniczych 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 oko.

Pacjentów należy również pouczyć, że roztwory okulistyczne, w przypadku niewłaściwego obchodzenia się z nimi, mogą ulec skażeniu powszechnie występującymi bakteriami wywołującymi zakażenia 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, aby prawidłowo obchodzili się z buteleczkami z produktem leczniczym DORTIM-POS.

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. Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza wchłanianie ogólnoustrojowe leku. Może to zmniejszyć częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększyć skuteczności miejscowego działania leku
6. W celu zakropienia drugiego oka, jeżeli jest to zgodne z zaleceniami lekarza, należy powtórzyć czynności z punktów 3 i 4.
7. Zakręcić nakrętkę tak, aby szczelnie stykała się z buteleczką. Nie zakręcać za mocno.

4.3 Przeciwwskazania

DORTIM-POS jest przeciwwskazany u chorych z:

- nadreaktywnością dróg oddechowych, w tym astmą oskrzelową występującą aktualnie, w wywiadzie oraz chorych z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym przez rozrusznik, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym,
- ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasicią hiperchloremiczną.
- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie na układ krążenia i na układ oddechowy:

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, tymolol jest wchłaniany do krwioobiegu. Ponieważ zawarty w leku tymolol jest środkiem beta-adrenolitycznym, mogą te same działania niepożądane, które obserwowane są po ogólnoustrojowym podaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, takie jak działa w obrębie układu krążenia, oddechowego i inne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu do oka jest mniejsza, niż po podaniu ogólnoustrojowym. Aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2

Zaburzenia serca:

U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala czy niewydolnością serca) i niedociśnieniem należy dokładnie ocenić leczenie środkami beta-adrenolitycznymi i rozważyć zastosowanie w leczeniu innych produktów. Pacjenci z chorobami układu krążenia powinni być obserwowani pod kątem objawów zaostżenia tych chorób i zdarzeń niepożądanych

Z uwagi na negatywny wpływ na czas przewodzenia, środki adrenolityczne powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe:

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. z ciężką postacią choroby Raynauda lub zespołu Raynauda) powinni być leczeni z ostrożnością.

Zaburzenia układu oddechowego:

Po podaniu pewnych leków okulistycznych zawierających środki beta-adrenolityczne odnotowano występowanie niepożądanych reakcji ze strony układu, w tym zgonów spowodowanych skurczem oskrzeli u chorych z astmą oskrzelową.

Produkt DORTIM-POS powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z łagodną/umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad zagrożeniami.

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie badano zastosowania kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol 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, ten produkt leczniczy może się wchłaniać do krążenia układowego. Zawarty w leku dorzolamid ma grupę sulfonamidową, tak jak sulfonamidy. Dlatego miejscowe stosowanie leku może wywoływać te same działania niepożądane, co układowe podawanie sulfonamidów, w tym poważne reakcje, takie jak zespół Stevensa i Johnsona oraz toksyczna martwica rozplywna naskórka. W przypadku stwierdzenia poważnych działań niepożądanych lub objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Podczas stosowania kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol obserwowano miejscowe działania niepożądane, podobne do obserwowanych podczas stosowania kropli do

oczu zawierających chlorowodorek dorzolamidu. W przypadku wystąpienia tego typu objawów należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego DORTIM-POS.

Reakcje anafilaktyczne:

Podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono atopię lub ciężkie reakcje anafilaktyczne na wiele alergenów, może wystąpić zwiększona reaktywność na powtórny kontakt z tymi alergenami. Pacjenci ci mogą nie reagować na dawki adrenaliny stosowane zwykle w leczeniu reakcji anafilaktycznej.

Inne beta- adrenolityki:

W przypadku podania tymololu pacjentom już przyjmującym ogólnoustrojowy beta-adrenolityk może dojść do nasilenia działania na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych objawów ogólnoustrojowej blokady receptorów beta. Należy dokładnie obserwować odpowiedź u tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania dwóch miejscowych blokerów receptorów beta-adrenergicznych (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dorzolamidu i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Odstawienie leku:

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

Dodatkowe skutki zablokowania receptorów beta-adrenergicznych

Hipoglikemia/cukrzyca:

Środki beta-adrenolityczne powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów ze skłonnością do samoistnej hipoglikemii lub z niestabilną cukrzycą, bowiem środki adrenolityczne mogą maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy hipoglikemii.

Środki beta-adrenolityczne mogą też maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki:

Okulistyczne środki beta-adrenolityczne mogą powodować suchość oczu. Pacjenci z chorobami rogówki powinni być leczeni z ostrożnością.

Znieczulenie przed zabiegami chirurgicznymi:

Okulistyczne produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą znosić działanie beta-agonistów, np. adrenaliny. Jeśli pacjent przyjmuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

Leczenie 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 dorzolamidu/tymololu nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ DORTIM-POS zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhidrazy węglanowej, który jest

wchłaniany do krążenia układowego, u pacjentów z kamicią nerkową w wywiadzie ryzyko wystąpienia kamicy układu moczowego podczas stosowania tego produktu leczniczego może być zwiększone.

Inne

Leczenie ostrej jaskry zamykającego się kąta, oprócz stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe, wymaga dodatkowo interwencji terapeutycznej. Nie badano zastosowania kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol u pacjentów z ostrą jaskrą zamykającego się kąta.

U pacjentów z wcześniej 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.

Odwarstwienie naczyniówki Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid), po zabiegach filtracyjnych stwierdzano występowanie odwarstwienia naczyniówki oka.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwjaskrowych, u niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia stwierdzono zmniejszającą się reakcję na tymolol w postaci kropli do oczu. Jednakże, w badaniach klinicznych obejmujących 164 pacjentów obserwowanych przez co najmniej 3 lata, nie zaobserwowano znaczących różnic wartości średniego ciśnienia śródgałkowego po początkowej stabilizacji.

Stosowanie soczewek kontaktowych

DORTIM-POS 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 zmieniać kolor miękkich soczewek kontaktowych.

Dzieci i młodzież

Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol z innymi lekami.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono niekorzystnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol 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 addytywnego i w efekcie obniżenia ciśnienia tętniczego i/lub wystąpienia znacznej bradykardii podczas jednoczesnego stosowania leków beta-adrenolitycznych w postaci kropli do oczu z doustnymi antagonistami kanału wapniowego,

innymi lekami beta-adrenolitycznymi, lekami antyarytmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami czy guanetydyną.

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

Odnotowano sporadyczne przypadki rozszerzenia źrenicy podczas jednoczesnego stosowania beta- adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).

Beta-adrenolityki mogą nasilić działanie hipoglikemiczne środków przeciwcukrzycowych.

Doustne inhibitory receptorów beta-adrenergicznych mogą nasilić występowanie gwałtownych zwwyżek ciśnienia tętniczego obserwowanych po odstawieniu klonidyny.

Dorzolamid zawarty w produkcie leczniczym jest inhibitorem anhidrazy węglanowej i pomimo stosowania miejscowego jest wchłaniany do krążenia ogólnoustrojowego. W badaniach klinicznych chlorowoderek dorzolamidu 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 ryzyko wystąpienia takich interakcji u pacjentów leczonych produktem leczniczym DORTIM-POS.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego DORTIM-POS nie należy stosować w czasie ciąży.

Dorzolamid

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dorzolamidu u kobiet będących w ciąży. Po podaniu ciężarnym samicom królików toksycznej dawki dorzolamidu, u płodów obserwowano działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

Tymolol

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży.

Nie należy stosować dorzolamidu i tymololu w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne. Metody zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały działania powodującego wady rozwojowe, jednakże wykazały ryzyko spowolnienia wzrostu płodu przy podawaniu leków beta-adrenolitycznych doustnie. Zaobserwowano ponadto przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (takie jak bradykardia, niedociśnienie, zaburzenia oddychania czy hipoglikemia) u noworodków, gdy leki beta-adrenolityczne podawane były matce do czasu porodu. Jeżeli DORTIM-POS podawany jest kobietom w ciąży aż do czasu porodu, noworodki muszą być poddane ścisłej obserwacji w pierwszych dniach po urodzeniu.

Laktacja

Nie wiadomo, czy u ludzi dorzolamid przenika do mleka matki. U potomstwa karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid obserwowano zmniejszone przybieranie na wadze.

Leki beta-adrenolityczne są wydzielane do mleka matki. Jednakże przy dawkach leczniczych tymololu w kroplach do oczu jest praktycznie niemożliwe, aby w mleku znalazła się ilość leku wystarczająca do wywołania u dziecka klinicznych objawów blokady receptorów beta-adrenergicznych.

Jeżeli konieczne jest leczenie produktem DORTIM-POS, nie zaleca się karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdu 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 kropli do oczu zawierających chlorowodrek dorzolamidu i maleinian tymololu. Działania niepożądane były ograniczone do tych, które obserwowano podczas terapii chlorowodorkiem dorzolamidu i (lub) maleinianem tymololu.

Podczas badań klinicznych chlorowodrek dorzolamidu z maleinianem tymololu 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).

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, dorzolamid i tymolol wchłaniają się do krwioobiegu. Może to prowadzić do podobnych działań niepożądanych jakie obserwowane są po ogólnoustrojowym stosowaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu leku do oczu jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Wymienione działania niepożądane zawierają reakcje, które zostały zaobserwowane podczas stosowania w oftalmologii beta-adrenolityków.

Podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu leku do leczenia zgłoszono następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających chlorowodrek dorzolamidu i maleinian tymololu lub jednej z jego substancji czynnych:

[Bardzo często: ($\geq 1/10$), często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych]

Dodatkowe działania niepożądane obserwowane w oftalmologicznych beta-adrenolitykach mogą potencjalnie wystąpić przy stosowaniu DORTIM-POS:

Zaburzenia układu odpornościowego:

Tymolol:

Objawy przedmiotowe i podmiotowe uogólnionych reakcji alergicznych, takie jak obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, miejscowa i ogólna wysypka, reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Tymololu

Hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne:

Tymolol

Bezsenność, depresja, koszmary senne, utrata pamięci.

Zaburzenia układu nerwowego:

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: ból głowy*
Rzadko: zawroty głowy*, parestezja*

Tymolol:

Omdlenie, zdarzenia naczyniowo-mózgowe, niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastennii, zawroty głowy, parestezja i ból głowy ,

Zaburzenia oka:

Chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu, krople do oczu

Bardzo często: uczucie palenia i klucia
Często: nastrzyknięcie spojówki, niewyraźne widzenie, ubytek nabłonka rogówki, swędzenie, łzawienie

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: zapalenie powiek*, podrażnienie powiek*
Niezbyt często: zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*
Rzadko: podrażnienie, w tym zaczerwienienie*, ból*, sklejanie się powiek*, przejściowa krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, obniżenie ciśnienia w oku*, odwarstwienia naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*

Tymolol:

Objawy i symptomy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (n.p. pieczenie, klucie, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), w tym zapalenie powieki, zapalenie rogówki.

Niewyraźne widzenie i odwarstwienie naczyniówki po zabiegach chirurgii filtracyjnej (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Zmniejszenie wrażliwości rogówki, suchość oka, nadżerka rogówki, opadanie powieki, podwójne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Rzadko: szum w uszach*

Zaburzenia serca:

Tymolol:

Bradykardiaból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęk, zaburzenia rytmu, zastoinowa niewydolność serca, zatrzymanie czynności serca, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe:

Tymolol:

Omdlenie, objaw Raynauda, zimne dłonie i stopy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu, krople do oczu

Często: zapalenie zatok

Rzadko: duszność, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, rzadko skurcz oskrzeli

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Rzadko: krwawienia z nosa*

Tymolol:

Skurcz oskrzeli (zwłaszcza u chorych z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli), niewydolność oddechowa, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit:

Dorzolamidu i tymolol, krople do oczu

Bardzo często: zmiana odczuwania smaku

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: nudności*

Rzadko: podrażnienie gardła, suchość w ustach*

Tymolol:

Zaburzenia odczuwania smaku, nudności, dyspepsja, biegunka, suchość w ustach, bóle brzucha, wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Dorzolamidu i Tymolol, krople do oczu

Rzadko: kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna martwica rozplywna naskórka

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Rzadko: wysypka skórna*

Tymolol:

Łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrenie łuszczycywysypka skórna.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Tymolol:

Mięśnioból

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Dorzolamid i Tymolol

Niezbyt często: kamica nerkowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Tymolol:

zaburzenia seksualne, zmniejszenie libido.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: zmęczenie/osłabienie*

Tymolol:

Zmęczenie/osłabienie*

* Działania niepożądane, które odnotowano również podczas stosowania kropli do oczu zawierających chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu, po wprowadzeniu do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane <za pośrednictwem> krajowego systemu zgłaszania:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ul. Żąbkowska 41
PL-03 736 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania w wyniku przypadkowego lub umyślnego połknięcia produktu leczniczego DORTIM-POS.

Objawy

Otrzymywano doniesienia dotyczące przedawkowania, w wyniku nieuwagi, kropli do oczu zawierających maleinian tymololu. Obserwowano wówczas objawy ogólne podobne do występujących po przedawkowaniu beta-adrenolityków działających ogólnie: zawroty głowy, ból głowy, duszność, 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 chlorowodorku 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 hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne – leki beta-adrenolityczne – tymolol w połączeniach, kod ATC: S01ED51.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy DORTIM-POS zawiera dwie substancje czynne: chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu. Każda z nich zmniejsza podwyższone ciśnienie śródgałkowe 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 śródgałkowego nie jest obecnie w pełni poznany, choć badania fluoresceinowe i tonograficzne wskazują, że główne działanie może być związane ze zmniejszeniem powstawania cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach zaobserwowano również niewielkie zwiększenie możliwości odpływu. Połączony efekt działania obu tych substancji powoduje większe zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego niż każdej z tych substancji podawanej osobno.

Po miejscowym podaniu do oka produkt leczniczy DORTIM-POS zmniejsza podwyższone ciśnienie śródgałkowe bez względu na to, czy jest ono związane z jaskrą, czy nie. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka uszkodzenia nerwu wzrokowego i związanej z jaskrą utraty pola widzenia. DORTIM-POS zmniejsza ciśnienie śródgałkowe nie powodując często towarzyszących przyjmowaniu miotyków działań niepożądanych, takich jak: nocna ślepotą, kurcz akomodacji i zwięzenie źrenicy.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Działanie kliniczne:

Przeprowadzono badania kliniczne, trwające do 15 miesięcy, których celem była ocena skuteczności następujących produktów leczniczych w obniżaniu podwyższonego ciśnienia śródgałkowego: 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 chorych na jaskrę lub nadciśnienie oczne, 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-adrenolitykami przed zapisaniem do badania. Analiza połączonych badań wykazała większą skuteczność w obniżaniu podwyższonego ciśnienia śródgałkowego 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 śródgałkowego 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 śródgałkowego 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.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono trzymiesięczne badanie z grupą kontrolną, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu chlorowodoru dorzolamidu, kropli do oczu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 pacjentów, którzy ukończyli 2. rok życia, ale nie ukończyli 6. roku życia, u których ciśnienie śródgałkowe było niedostatecznie wyrównane monoterapią dorzolamidem lub tymololem, otrzymywało chlorowoderek dorzolamidu plus maleinian tymololu w otwartej fazie badania. Nie ustalono skuteczności leczenia u tych pacjentów. Produkt leczniczy zawierający chlorowoderek dorzolamidu i maleinian tymololu, 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 farmakoterapii lub z innych względów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chlorowoderek 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. W związku z tym, w badaniach klinicznych stwierdzono, że zmniejszeniu ciśnienia śródgałkowego 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 dorzolamidu 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 dorzolamidu w osoczu krwi pozostają skrajnie małe. Jedynym metabolitem leku 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 działania farmakokinetycznego 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 anhydrazy 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 popołudniowej 0,35 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo miejscowego i ogólnego stosowania obu składników produktu leczniczego 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 teratogennego.

Ponadto nie zaobserwowano działań niepożądanych ze strony oczu u zwierząt, którym podawano miejscowo roztwory okulistyczne chlorowodoru dorzolamidu i maleinianu tymololu, osobno lub w skojarzeniu. Badania *in vitro* i *in vivo* dotyczące każdego z tych składników nie wykazały, że mogą one powodować mutacje. Dlatego należy oczekiwać, że dawki lecznicze produktu leczniczego DORTIM-POS nie stanowią istotnego zagrożenia dla bezpieczeństwa ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421),
sodu cytrynian (E331),
hydroksyetyloceluloza,
benzalkoniowy chlorek,
sodu wodorotlenek (E524) (regulator pH),
woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 4 tygodnie.

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

Produkt leczniczy DORTIM-POS dostarczony jest w białych pojemnikach z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE, w tekturowym pudełku.

Każdy pojemnik z kroplomierzem zawiera 5 ml produktu leczniczego DORTIM-POS.

Każde opakowanie zawiera: 1 lub 3 pojemniki.

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

URSAPHARM Poland Sp. z o.o.,
ul. Żywiczna 7,
05-092 Łomianki

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

20448

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

31.07.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.09.2013