

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dolopt Plus, 20 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu zawiera 20 mg dorzolamidu (*Dorzolamidum*) w postaci chlorowodoru dorzolamidu oraz 5 mg tymololu (*Timololum*) w postaci tymololu maleinianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: chlorek benzalkoniowy (0,075 mg/ml)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Dolopt Plus jest bezbarwnym lub lekko żółtawym, lepkim roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dolopt Plus jest wskazany w leczeniu podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą torebkową, u których monoterapia beta-adrenolitykiem podawanym miejscowo nie jest wystarczająco skuteczna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka to jedna kropla produktu Dolopt Plus podana do worka spojówkowego chorego oka (lub oczu) dwa razy na dobę.

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

Sposób stosowania

Instrukcja stosowania i obchodzenia się z produktem leczniczym – patrz punkt 6.6.

Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powieki na 2 minuty ogranicza wchłanianie leku do krwi, a w konsekwencji zmniejsza częstość ogólnoustrojowych działań niepożądanych i nasila miejscowe działanie kropli.

Populacja pediatryczna

Nie ustalono skuteczności produktu Dolopt Plus u dzieci.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku co najmniej 2 lat, ale młodszych niż 6 lat znajdują się w punkcie 5.1.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Dolopt Plus jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancje czynne, na sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z odczynowymi chorobami dróg oddechowych, w tym z astmą oskrzelową (również w wywiadzie) lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc;
- z bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem zatokowo-przedsionkowym, z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym przez rozrusznik, z jawną niewydolnością serca, we wstrząsie kardiogennym;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub z kwasicą hiperchloremiczną.

Powyższe przeciwwskazania dotyczą każdej z substancji czynnych wchodzących a skład produktu i nie są charakterystyczne dla produktu złożonego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje dotyczące układu sercowo-naczyniowego i (lub) oddechowego

Tak jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, tymolol jest wchłaniany do krążenia ogólnego. Ze względu na obecność składnika beta-adrenolitycznego, tymololu, po podaniu do oka mogą występować tego samego rodzaju sercowo-naczyniowe, płucne i inne działania niepożądane, co po ogólnym podaniu beta-adrenolityków. Ich częstość po miejscowym podaniu do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. Sposób ograniczenia wchłaniania ogólnego, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) i z niedociśnieniem tętniczym należy w sposób krytyczny ocenić możliwość leczenia beta-adrenolitykami i rozważyć zastosowanie innych substancji czynnych. Należy obserwować, czy u tych pacjentów nie występują objawy pogorszenia przebiegu choroby i działania niepożądane.

Ze względu na niekorzystny wpływ na czas przewodzenia, beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami/schorzeniami krążenia obwodowego (np. z ciężką postacią choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

Zaburzenia oddechowe

Po podaniu niektórych okulistycznych leków beta-adrenolitycznych obserwowano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym również zgon spowodowany skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu lekkim lub umiarkowanym Dolopt Plus należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad możliwym ryzykiem.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy go stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Reakcje immunologiczne i reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, produkt leczniczy Dolopt Plus może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Substancja czynna, dorzolamid, zawiera grupę sulfonamidową, dlatego po jego podaniu do oka mogą występować tego samego rodzaju działania niepożądane, jak po ogólnym podaniu sulfonamidów (w tym takie ciężkie reakcje, jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka). Jeśli wystąpią objawy ciężkich reakcji nadwrażliwości, stosowanie produktu należy przerwać.

Po podaniu produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol obserwowano miejscowe działania niepożądane dotyczące oczu podobne do tych, jakie występowały po stosowaniu kropli do oczu zawierających chlorowodorki dorzolamidu. W razie wystąpienia tego typu reakcji należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Dolopt Plus.

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania beta-adrenolityków pacjenci z atopią w wywiadzie lub z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi na różne alergenów w wywiadzie mogą silniej reagować na powtarzany kontakt z takimi alergenami i nie reagować na standardowe dawki adrenaliny stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Leczenie skojarzone

Stosowanie tymololu u pacjentów otrzymujących już lek beta-adrenolityczny do podawania ogólnego może spowodować nasilenie działania na ciśnienie śródgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów beta-adrenergicznych. Należy uważnie obserwować odpowiedź tych pacjentów na leczenie. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch miejscowo działających beta-adrenolityków (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania dorzolamidu z doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej.

Przerwanie leczenia

Tak jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych do podawania ogólnego, w razie konieczności odstawienia tymololu w postaci przeznaczonej do stosowania do oczu u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, lek powinien być odstawiany stopniowo.

Dodatkowe działanie beta-adrenolityków

Hipoglikemia/cukrzyca

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem spontanicznej hipoglikemii lub z chwiejną cukrzycą, gdyż mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Leki beta-adrenolityczne mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem może spowodować nasilenie objawów.

Choroby rogówki

Okulistyczne leki beta-adrenolityczne mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami rogówki.

Znieczulenie ogólne przed operacją

Okulistyczne leki beta-adrenolityczne mogą hamować ogólnoustrojowe działanie beta-agonistów, np. adrenaliny. Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa o stosowaniu tymololu.

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

Dodatkowe skutki hamowania anhidrazy węglanowej

Leczenie doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej, zwłaszcza pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie, wiązało się z występowaniem kamicy moczowej na skutek zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Wprawdzie zaburzeń takich nie obserwowano podczas stosowania produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol, ale opisywano rzadkie przypadki kamicy moczowej. Ze względu na to, że Dolopt Plus zawiera wchłaniany ogólnoustrojowo inhibitor anhidrazy węglanowej do stosowania miejscowego, ryzyko powstawania kamieni nerkowych u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie może być większe podczas leczenia produktem Dolopt Plus.

Inne

Postępowanie w przypadku pacjentów z ostrą jaskrą z zamkniętym kątem wymaga dodatkowego

leczenia oprócz stosowania leków zmniejszających ciśnienie śródgałkowe. Nie badano stosowania produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol u pacjentów z ostrą jaskrą z zamkniętym kątem.

Podczas stosowania dorzolamidu u pacjentów z istniejącymi przewlekłymi wadami rogówki i (lub) śródgałkowymi zabiegami operacyjnymi w wywiadzie, opisywano obrzęki i nieodwracalne uszkodzenia rogówki. Istnieje zwiększone ryzyko rozwoju obrzęku rogówki u pacjentów z małą liczbą komórek śródbłonna. Należy zachować ostrożność przepisując Dolopt Plus tym pacjentom.

Podczas stosowania leków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) po zabiegach filtracyjnych opisywano odwarstwienie naczyniówki.

Tak jak w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu jaskry, długotrwałe leczenie okulistyczne maleinianem tymololu powodowało u niektórych pacjentów zmniejszoną odpowiedź na lek. Jednak w badaniach klinicznych, w których 164 pacjentów obserwowano przez co najmniej trzy lata, nie stwierdzono znaczących różnic średniego ciśnienia śródgałkowego w stosunku do wartości ciśnienia uzyskanego po początkowej stabilizacji.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Dolopt Plus zawiera środek konserwujący - chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie oczu. Przed zakropieniem leku należy zdjąć soczewki kontaktowe i założyć je ponownie po co najmniej 15 minutach od podania leku. Wiadomo, że chlorek benzalkoniowy odbarwia miękkie soczewki kontaktowe.

Populacja pediatryczna

Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol z innymi produktami leczniczymi.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol z następującymi lekami o działaniu ogólnym: inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistami wapnia, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (włącznie z kwasem acetylosalicylowym) i hormonami (np. estrogenami, insuliną, tyroksyną).

Istnieje jednak możliwość działania addycyjnego prowadzącego do niedociśnienia tętniczego i (lub) znacznej bradykardii, jeśli roztwór maleinianu tymololu do oczu stosowany jest jednocześnie z doustnymi antagonistami kanałów wapniowych, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami przeciwarrytmicznymi (w tym z amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatikomimetykami, guanetydyną, lekami narkotycznymi i inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO).

Podczas jednoczesnego stosowania tymololu i inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) obserwowano nasiloną blokadę receptorów beta-adrenergicznych (np. zmniejszoną szybkość czynności serca, depresję).

Dorzolamid, substancja czynna produktu Dolopt Plus, jest inhibitorem anhidrazy węglanowej i mimo podawania miejscowego wchłaniany jest do krążenia ogólnego. W badaniach klinicznych nie obserwowano zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej związanych ze stosowaniem chlorowodoru dorzolamidu w postaci do stosowania do oczu, ale obserwowano takie zaburzenia po zastosowaniu doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej, a w kilku przypadkach wystąpiły interakcje z innymi lekami (np. toksyczne działanie u pacjentów przyjmujących duże dawki salicylanów). Z tego względu u pacjentów otrzymujących Dolopt Plus należy rozważyć możliwość wystąpienia tego typu interakcji.

Sporadycznie obserwowano zwężenie źrenicy na skutek jednoczesnego stosowania okulistycznych

leków beta-adrenolitycznych i adrenaliny, chociaż sam Dolopt Plus ma niewielki wpływ lub nie wpływa na wielkość źrenicy.

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać hipoglikemiczne działanie leków przeciwcukrzycowych.

Doustne leki beta-adrenolityczne mogą nasilać nadciśnienie z odbicia, występujące po odstawieniu klonidyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu Dolopt Plus nie należy stosować w okresie ciąży.

Dorzolamid

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania dorzolamidu u kobiet w ciąży.

U królików dorzolamid w dawkach toksycznych dla matek miał działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

Tymolol

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Sposób ograniczenia wchłaniania ogólnego, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały, aby podawane doustnie beta-adrenolityki wywoływały wady rozwojowe, ale wskazują na ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego. Ponadto u noworodków, których matki otrzymywały leki beta-adrenolityczne do czasu porodu, obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe zablokowania receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie tętnicze, niewydolność oddechową i hipoglikemię). Jeśli Dolopt Plus stosowany jest przez matkę do czasu porodu, stan noworodka należy uważnie kontrolować w pierwszych dniach życia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dorzolamid przenika do mleka kobiecego. U samic szczura otrzymujących dorzolamid w okresie laktacji obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa.

Leki beta-adrenolityczne przenikają do mleka kobiecego. Jednak jest mało prawdopodobne, aby tymolol w kroplach do oczu stosowany w dawkach leczniczych przenikał do mleka matki w takich ilościach, aby wywołać u niemowlęcia kliniczne objawy blokady beta-adrenergicznej.

Sposób ograniczenia wchłaniania ogólnego, patrz punkt 4.2.

Jeśli stosowanie produktu Dolopt Plus jest konieczne, nie zaleca się karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Możliwe działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia, mogą u niektórych pacjentów wpływać na zdolność wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych notowane działania niepożądane złożonego produktu leczniczego o ustalonej mocy odpowiadały działaniom, jakie obserwowano wcześniej w związku ze stosowaniem chlorowodoru dorzolamidu i (lub) maleinianu tymololu.

Podczas badań klinicznych 1035 pacjentów leczono produktem złożonym, zawierającym dorzolamid i tymolol. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało leczenie z powodu miejscowych działań

niepożądanych dotyczących oczu, a około 1,2 % pacjentów z powodu działań niepożądanych wskazujących na reakcje alergiczne lub nadwrażliwość (takich jak zapalenie powiek i zapalenie spojówek).

Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, tymolol wchłaniany jest do krążenia ogólnego. Może mieć podobne działania niepożądane, jak stosowane ogólnie beta-adrenolityki. Częstość tych działań po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym.

W trakcie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu opisywano następujące działania niepożądane produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol lub jednego z jego składników:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana**
Zaburzenia układu immunologicznego	Produkt leczniczy złożony				przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja	
	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór				przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka, anafilaksja	świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór					hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór			depresja*	bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci	
Zaburzenia układu nerwowego	Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu, roztwór		ból głowy*		zawroty głowy*, parestezje*	
	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór		ból głowy*	zawroty głowy*, omdlenie*	parestezje*, nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów miastonii, zmniejszone libido*, udar mózgu*,	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana**
					niedokrwienie mózgu	
Zaburzenia oka	Produkt leczniczy złożony	pieczenie i klucie	zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, nadżerki rogówki, świąd oka, łzawienie			
	Chlorowodorek dorzolanidu, krople do oczu, roztwór		zapalenie powiek*, podrażnienie powiek*	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*	podrażnienie, w tym zaczerwienienie*, ból*, sklejanie powiek*, przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po przerwaniu leczenia), obrzęk rogówki*, hipotonia śródgałkowa*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*	odczucie ciała obcego w oku
	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór		przedmiotowe i podmiotowe objawy podrażnienia oka, w tym zapalenie powiek*, zapalenie rogówki*, zmniejszona wrażliwość rogówki, suchość oka*	zaburzenia widzenia, w tym zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach na skutek odstawienia leków zwężających źrenicę)*	opadanie powiek, podwójne widzenie, odłączenie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych* (patrz punkt 4.4)	świąd, łzawienie, zaczerwienienie, niewyraźne widzenie, nadżerki rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór				szumy uszne*	
Zaburzenia serca	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór			bradykardia*	ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęk*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa niewydolność serca*, zatrzymanie akcji serca*, blok serca	blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór				niedociśnienie tętnicze*, chromanie przestankowe, objaw Raynauda*,	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną**
					ziębnięcie rąk i stóp*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Produkt leczniczy złożony		zapalenie zatok		skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, zapalenie błony śluzowej nosa, rzadko skurcz oskrzeli	
	Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu, roztwór				krwawienie z nosa*	duszność
	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór			duszność*	skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z chorobą spastyczną oskrzeli)*, niewydolność oddechowa, kaszel*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Produkt leczniczy złożony	zaburzenia smaku				
	Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu, roztwór		nudności*		podrażnienie gardła, suchość w jamie ustnej*	
	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór			nudności*, niestrawność*	biegunka, suchość w jamie ustnej*	zaburzenia smaku, ból brzucha, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Produkt leczniczy złożony				kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	
	Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu, roztwór				wysypka*	
	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór				łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrenie łuszczycy*	wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór				układowy toczeń rumieniowaty	ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Produkt leczniczy złożony			kamica moczowa		

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana**
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór				choroba Peyroniego*, zmniejszone libido	zaburzenia funkcji seksualnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu, roztwór		astenia/ zmęczenie*			
	Maleinian tymololu, krople do oczu, roztwór			astenia/ zmęczenie*		

* Takie działania niepożądane obserwowano również po wprowadzeniu do obrotu produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol.

** Obserwowano dodatkowe działania niepożądane podczas stosowania okulistycznych beta-adrenolityków. Mogą one również wystąpić po zastosowaniu produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol.

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przypadkowego lub zamierzonego przedawkowania produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol u ludzi.

Objawy

Istnieją doniesienia o nieumyślnym przedawkowaniu roztworu maleinianu tymololu do oczu, powodującym działania ogólnoustrojowe podobne do tych, jakie obserwowano po przedawkowaniu beta-adrenolityków podawanych doustnie, takie jak zawroty głowy, ból głowy, spłyconie oddechu, bradykardię, skurcz oskrzeli i zatrzymanie czynności serca. Do najczęściej spodziewanych objawów podmiotowych i przedmiotowych przedawkowania dorzolamidu należą zaburzenia elektrolitowe, rozwój kwasicy oraz możliwe działanie na ośrodkowy układ nerwowy.

Dostępne są jedynie ograniczone informacje dotyczące przypadkowego lub zamierzonego przedawkowania chlorowodoru dorzolamidu u ludzi. Po doustnym przyjęciu zgłaszano senność, a po zastosowaniu miejscowym obserwowano nudności, zawroty głowy, ból głowy, uczucie zmęczenia, niezwykle sny oraz dysfagię.

Leczenie

Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Należy kontrolować stężenia elektrolitów (zwłaszcza potasu) w surowicy i pH krwi. Badania wykazały, że nie jest łatwo usunąć tymolol z organizmu metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne. Leki β -adrenolityczne. Tymolol w połączeniach.
Kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

W skład produktu Dolopt Plus wchodzi dwie substancje czynne: chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu. Każdy ze składników produktu zmniejsza podwyższone ciśnienie śródgałkowe przez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, ale każdy z nich ma inny mechanizm działania.

Chlorowodorek dorzolamidu jest silnym inhibitorem ludzkiej anhidrazy węglanowej II. Hamowanie aktywności anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka zmniejsza wydzielanie cieczy wodnistej, prawdopodobnie przez spowolnienie tworzenia jonów dwuwęglanowych, a w konsekwencji zmniejszenie transportu sodu i płynów. Maleinian tymololu jest nieselektywnym lekiem blokującym receptory beta-adrenergiczne. Dotychczas nie ustalono dokładnego mechanizmu działania maleinianu tymololu w zmniejszaniu ciśnienia śródgałkowego, chociaż badanie z fluoresceiną i badania tonograficzne wskazują, że główne działanie może być związane ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy. Jednak w niektórych badaniach obserwowano również niewielkie zwiększenie odpływu cieczy. Skojarzone działanie dwóch składników produktu powoduje dodatkowe zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego w porównaniu z działaniem każdego ze składników osobno.

Dolopt Plus podany do oka obniża podwyższone ciśnienie śródgałkowe niezależnie od tego, czy jest ono związane z jaskrą, czy nie. Zwiększone ciśnienie śródgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i jaskrowego zmniejszenia pola widzenia. Dolopt Plus zmniejsza ciśnienie śródgałkowe bez wywoływania częstych działań niepożądanych typowych dla leków zwężających źrenicę, takich jak ślepotą nocną, kurcz akomodacji i zwężenie źrenic.

Działania farmakodynamiczne

Działania kliniczne

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

Populacja pediatryczna

W celu udokumentowania bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu chlorowodoru dorzolamidu do oczu u dzieci w wieku poniżej 6 lat przeprowadzono kontrolowane, trzymiesięczne badanie. W badaniu tym 30 pacjentów w wieku od co najmniej 2 do 6 lat, z ciśnieniem śródgałkowym niedostatecznie kontrolowanym podczas monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymywało w otwartej fazie badania produkt złożony, zawierający dorzolamid i tymolol. Nie ustalono skuteczności produktu u tych pacjentów. Produkt złożony, zawierający dorzolamid i tymolol, podawany dwa razy na dobę był na ogół dobrze tolerowany w tej niewielkiej grupie pacjentów. 19 pacjentów zakończyło leczenie w przewidzianym czasie, a u 11 pacjentów przerwano leczenie

z powodu zabiegu chirurgicznego, zmiany leku lub z innych przyczyn.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chlorowodorek dorzolamidu

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

Dorzolamid podany miejscowo dociera do krążenia ogólnego. W celu ustalenia możliwości układowego działania inhibitora anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, oznaczono stężenie substancji czynnej i metabolitu w krwinkach czerwonych i w osoczu oraz stopień hamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach. Podczas długotrwałego stosowania dorzolamid gromadzi się w erytrocytach na skutek selektywnego wiązania z anhidrazą węglanową II, a w osoczu pozostaje wolna frakcja leku w minimalnym stężeniu. Z macierzystej substancji czynnej powstaje jedyny metabolit (N-deetyldorzolamid), który hamuje aktywność anhidrazy węglanowej II słabiej niż dorzolamid, ale hamuje również mniej aktywny izoenzym - anhidrazę węglanową I. Metabolit również gromadzi się w erytrocytach, gdzie wiąże się głównie z anhidrazą węglanową I. Dorzolamid w umiarkowanym stopniu wiąże się z białkami osocza (w około 33%). Wydalany jest głównie w moczu w postaci niezmienionej. Również metabolit wydalany jest w moczu. Po zakończeniu stosowania leku proces wypłukiwania dorzolamidu z erytrocytów przebiega nieliniowo. Po początkowym, szybkim zmniejszeniu stężenia leku następuje wolniejsza faza eliminacji, w której okres półtrwania wynosi około czterech miesięcy.

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

Maleinian tymololu

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Oczny i ogólnoustrojowy profil bezpieczeństwa poszczególnych składników produktu leczniczego jest dobrze poznany.

Dorzolamid

U królików po podaniu dorzolamidu w dawkach toksycznych dla matek występowała kwasica metaboliczna i obserwowano wrodzone wady rozwojowe trzonów kręgow.

Tymolol

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego.

Ponadto nie obserwowano działań niepożądanych u zwierząt leczonych chlorowodorkiem dorzolamidu do stosowania miejscowego i roztworem maleinianu tymololu do oczu lub jednocześnie

obydwoma lekami. W badaniach *in vitro* i *in vivo* żaden ze składników leku nie wykazywał działania mutagennego. Dlatego nie przewiduje się znacznego zagrożenia dla bezpieczeństwa stosowania produktu Dolopt Plus w dawkach leczniczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Hydroksyetyloceluloza
Mannitol
Sodu cytrynian
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia 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 butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dolopt Plus dostępny jest w butelkach z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE, w tekturowym pudełku, zawierających 1 x 5 ml, 3 x 5 ml i 6 x 5 ml kropli do oczu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Pacjentów należy pouczyć, aby unikali kontaktu końcówki kroplomierza z okiem lub jego okolicą.

Pacjentów należy również pouczyć, że nieprawidłowo użytkowane krople do oczu mogą zostać zanieczyszczone powszechnie występującymi bakteriami, które powodują zakażenia oka. Stosowanie zanieczyszczonych roztworów może prowadzić do poważnego uszkodzenia oka i w następstwie do utraty wzroku.

Pacjentów należy poinformować o prawidłowym sposobie stosowania produktu Dolopt Plus.

Instrukcja stosowania

Podczas stosowania kropli do oczu Dolopt Plus należy starannie przestrzegać podanych instrukcji. Przed przystąpieniem do zakraplania leku należy umyć ręce.

1. Nie wolno używać butelki z lekiem, jeśli zabezpieczenie na szyjce butelki zostało naruszone przed pierwszym użyciem.
2. W celu otwarcia butelki należy odkręcać zakrętkę w taki sposób, aby zerwać zabezpieczenie.

3. Należy odchylić głowę do tyłu i odciągnąć dolną powiekę lekko w dół tak, aby utworzyć kieszonkę między powieką a okiem.
4. Aby zakropić jedną kroplę do oka zgodnie z zaleceniem lekarza, należy odwrócić butelkę i delikatnie ją nacisnąć. **NIE DOTYKAĆ KONCÓWKĄ KROPLOMIERZA OKA ANI POWIEKI.**
5. Jeśli lekarz zalecił zakraplanie roztworu do drugiego oka, należy powtórzyć czynności z punktów 3 i 4.
6. Butelkę należy ponownie mocno zamknąć zakrętką natychmiast po użyciu i włożyć ją z powrotem do oryginalnego pudełka tekturowego.
7. Kroplomierz jest skonstruowany w taki sposób, aby odmierzał tylko jedną kroplę. Dlatego nie wolno powiększać otworu w kroplomierzu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16153

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1.12.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.05.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

8.02.2017