

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, nieznacznie lepki, bezbarwny, wodnisty roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Jeżeli stosowany jest również inny miejscowo działający lek okulistyczny, to pomiędzy jego podaniem, a zakropleniem produktu leczniczego Oftidorix, należy zachować co najmniej 15-minutową przerwę.

Maści do oczu powinny być stosowane jako ostatnie.

##### *Dzieci i młodzież:*

Nie ustalono skuteczności produktu leczniczego u dzieci.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u dzieci poniżej drugiego roku życia. (Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku równym lub powyżej 2 lat oraz poniżej 6 lat patrz pkt. 5.1.)

##### Sposób podawania

Podanie do oka.

Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza wchłanianie ogólnoustrojowe. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz zwiększenie działania miejscowego.

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

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

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

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

Instrukcja stosowania:

1. Przed zastosowaniem leku po raz pierwszy należy upewnić się, że pieczęć na szyjce butelki jest nienaruszona. Przestrzeń między butelką a zakrętką jest prawidłowa w przypadku nieotwartej butelki.
2. Najpierw należy umyć ręce i wygodnie usiąść lub stanąć.
3. Zdjąć zakrętkę z butelki.
4. Należy odchylić głowę do tyłu i delikatnie odciągnąć dolną powiekę w dół, tak aby powstała kieszonka między powieką i okiem.
5. Butelkę należy odwrócić i nacisnąć aż do wyciśnięcia jednej kropli leku do oka. **NIE WOLNO DOTYKAĆ OKA ANI POWIEKI KONCÓWKĄ KROPLOMIERZA.**
6. Delikatnie zamknąć oczy.
7. Ucisnąć palcem wewnętrzny kącik chorego oka u nasady nosa. Przytrzymać przez 2 minuty, trzymając oko zamknięte. Ograniczy to do minimum ryzyko wchłonięcia się leku do całego organizmu.
8. Czynności z punktów 5 i 7 powinny zostać powtórzone dla drugiego oka, jeżeli tak zalecił lekarz.
9. Po zastosowaniu leku należy natychmiast założyć zakrętkę i zamknąć butelkę.

Pomoc drugiej osoby przy zakraplaniu lub użycie lustra może ułatwić podanie leku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Oftidorix jest przeciwwskazany u pacjentów z:

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

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Reakcje dotyczące układu sercowo-naczyniowego i (lub) oddechowego

Tak jak w przypadku innych leków okulistycznych podawanych miejscowo, tymolol może ulegać wchłanianiu ogólnoustrojowemu.

Z uwagi na obecność składnika beta-adrenolitycznego, tymololu, mogą wystąpić takie same rodzaje działań niepożądanych (ze strony układu krążenia, układu oddechowego i inne) jak po podaniu beta-adrenolityków działających ogólnoustrojowo. Ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu miejscowym (do oka) występują rzadziej niż po podaniu ogólnoustrojowym.

Zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego – patrz rozdział 4.2.

### *Zaburzenia serca*

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

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

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

### *Zaburzenia naczyniowe*

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

### *Zaburzenia układu oddechowego*

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

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

### Zaburzenia czynności wątroby

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

### *Układ odpornościowy i nadwrażliwość*

Tak jak w przypadku innych leków okulistycznych podawanych miejscowo, produkt ten może ulegać wchłanianiu ogólnoustrojowemu. Dorzolamid zawiera grupę sulfonamidową, która występuje w sulfonamidach. Dlatego też po podaniu miejscowym mogą wystąpić takie same działania niepożądane, jak po podaniu ogólnoustrojowym sulfonamidów, w tym ciężkie reakcje niepożądane, takie jak zespół Stevensa Johnsona oraz toksyczna rozplywna martwica naskórka. Należy przerwać stosowanie produktu, jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane lub objawy nadwrażliwości.

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

Podczas przyjmowania leków beta-adrenolitycznych pacjenci z atopią lub ciężką reakcją anafilaktyczną na różnorodne alergeny w wywiadzie mogą wykazywać silniejszą reakcję na powtarzający się kontakt z takimi alergenami i nie odpowiadać na dawki adrenaliny zwykle stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

### Terapia współistniejąca

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

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

### Odstawienie produktu leczniczego

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

### Dodatkowe skutki zablokowania receptorów beta-adrenergicznych

#### *Hipoglikemia/cukrzyca*

Pacjentom z hipoglikemią samoistną lub pacjentom z cukrzycą chwiejną leki beta-adrenolityczne należy podawać ostrożnie, ponieważ mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Leki beta-adrenolityczne mogą także maskować objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie podawania leków beta-adrenolitycznych może doprowadzić do nasilenia objawów.

#### *Choroby rogówki*

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

#### *Znieczulenie do zabiegów chirurgicznych*

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

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

### Dodatkowe działanie hamujące inhibitorów anhidrazy węglanowej

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

### Inne

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

Podczas stosowania dorzolamidu obserwowano obrzęk rogówki i nieodwracalną dekompensację rogówki u osób z wcześniej istniejącymi przewlekłymi wadami rogówki i (lub) zabiegami chirurgicznymi wewnątrz gałki ocznej w wywiadzie. Istnieje zwiększone ryzyko rozwoju obrzęku

rogówki u pacjentów z małą liczbą komórek śródbłónka. Należy zachować ostrożność przepisując dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu tym pacjentom.

Popodaniu leków ograniczających wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) i filtracji obserwowano odwarstwienie błony naczyniowej.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwwjaskrowych, u niektórych pacjentów po długotrwałym leczeniu tymololu maleinianem podawanym do oczu, stwierdzono zmniejszającą się reakcję na lek. 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.

Lek Oftidorix zawiera benzalkoniowy chlorek.

Benzalkoniowy chlorek może również powodować podrażnienie oka, szczególnie jeśli masz suchość oczu lub zaburzenia rogowki (przezroczysta warstwa z przodu oka). Jeśli po zastosowaniu tego leku odczuwasz nieprawidłowe odczucie, kłucie lub ból oka, należy zwrócić się do lekarza. Na podstawie ograniczonych dostępnych danych nie ma różnicy w profilu zdarzeń niepożądanych u dzieci w porównaniu z dorosłymi.

Zasadniczo jednak oczy u dzieci wykazują silniejszą reakcję na dany bodziec niż oko dorosłego. Podrażnienie może mieć wpływ na przestrzeganie zaleceń leczenia u dzieci.

#### *Dzieci i młodzież*

Patrz punkt 5.1.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie prowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji roztworu dorzolamid + tymolol krople do oczu z innymi lekami.

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

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

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

Pomimo, że roztwór dorzolamidu i tymololu w postaci kropli do oczu podawany w monoterapii wywiera niewielki lub nie ma wpływu na wielkość źrenicy, odnotowano sporadyczne przypadki jej rozszerzenia podczas jednoczesnego stosowania okulistycznych leków beta-adrenolitycznych i adrenaliny (epinefryny).

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych.

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

Nie należy stosować produktu leczniczego Oftidorix w czasie ciąży.

##### **Dorzolamid**

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania w czasie ciąży. U królików dorzolamid w dawkach toksycznych dla matek miał działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

##### **Tymolol**

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

Badania epidemiologiczne nie potwierdziły wpływu na powstawanie wad rozwojowych u płodu, ale wykazały ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu w przypadku podawania beta-adrenolityków drogą doustną. Ponadto w przypadku podawania beta-adrenolityków przed porodem u noworodków obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy zablokowania receptorów beta (np. bradykardię, niedociśnienie, niewydolność oddechową i hipoglikemię). Jeżeli produkt leczniczy Oftidorix jest stosowany aż do porodu, stan noworodka powinien być dokładnie monitorowany przez pierwsze dni życia.

##### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy dorzolamid przenika do mleka kobiecego. U karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa. Beta-adrenolityki są 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. Zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego – patrz punkt 4.2.

Jeżeli leczenie przy zastosowaniu preparatu Oftidorix jest niezbędne, nie zaleca się karmienia piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Podczas badań klinicznych roztworów złożonych, w postaci kropli, odnotowane działania niepożądane ograniczały się do tych stwierdzanych wcześniej przy stosowaniu dorzolamidu chlorowodoru i (lub) tymololu maleinianu.

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

Podobnie jak inne leki okulistyczne podawane miejscowo, produkt leczniczy Oftidorix ulega absorpcji ogólnoustrojowej. Może to być przyczyną wystąpienia działań niepożądanych jak przy

ogólnoustrojowym stosowaniu produktów beta-adrenolitycznych.

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

Podczas badań klinicznych lub po dopuszczeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane kropli do oczu dorzolamid/tymolol w postaci roztworu lub któregoś z ich składników:

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

Klasa układów i narządów (wg klasyfikacji MedDRA)	Postać farmaceutyczna	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Nieznana **
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Dorzolamid</u> <u>/Tymolol</u> <u>roztwór do</u> <u>oczu</u>				objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczyń i naczyń włosowatych, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja	
	<u>Maleinian</u> <u>tymololu</u> <u>krople do</u> <u>oczu,</u> <u>roztwór</u>				objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczyń i naczyń włosowatych, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka, anafilaksja	świąd

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<u>Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór</u>					hipoglikemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<u>Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór</u>			depresja*	bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci	halucynacje**
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<u>Cholorowodorek dorzolanidu krople do oczu, roztwór</u>		ból głowy*		zawroty głowy*, parestezja*	
	<u>Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór</u>		ból głowy*	zawroty głowy*, omdlenie*	parestezja*, nasilenie oznak i objawów miastonii, zmniejszenie libido*, udar mózgu*, niedokrwienie mózgu	
<b>Zaburzenia oka</b>	<u>Dorzolanid /Tymolol roztwór do oczu</u>	pieczenie i szczypanie	nastrzyk spojówek i, niewyraźne widzenie, erozja rogówki, swędzenie oka, łzawienie			



	<u>Chlorowodorek dorzolamidu</u> <u>krople do</u> <u>oczu,</u> <u>roztwór</u>		zapalenie powiek*, podrażnienie powiek*	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*	podrażnienie w tym zaczerwienienie*, ból*, sklejenie powiek*, przejściowa krótkowzroczność (ustępująca po zakończeniu leczenia), obrzęk rogówki*, hipotonia oka*, odwarstwienia naczyniówki oka (po zabiegu filtracji)*	Uczucie ciała obcego w oku
	<u>Maleinian tymololu</u> <u>krople do</u> <u>oczu,</u> <u>roztwór</u>		objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka, w tym zapalenie powiek*, zapalenie rogówki*, zmniejszenie wrażliwości rogówki i suche oczy*	zaburzenia widzenia obejmujące zaburzenia refrakcji (ze względu na odstawienie terapii z zastosowaniem miotyków w niektórych przypadkach)*	opadanie powieki, dwojenie obrazu, odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracji* (Patrz pkt. 4.4)	swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie, niewyraźne widzenie, erozja rogówki
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	<u>Maleinian tymololu</u> <u>krople do</u> <u>oczu,</u> <u>roztwór</u>				szumy uszne*	
<b>Zaburzenia pracy serca</b>	<u>Maleinian tymololu</u> <u>krople do</u> <u>oczu,</u> <u>roztwór</u>			bradykardia*	bóle w klatce piersiowej*, kołatanie serca *, obrzęk*, zaburzenia rytmu serca *, zastoinowa niewydolność serca*, zatrzymanie czynności serca *, blok serca	blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca

	<u>Chlorowodorek dorzolamidu</u> <u>krople do</u> <u>oczu, roztwór</u>					kołatanie serca, częstoskurcz
<b>Zaburzenia naczyńiowe</b>	<u>Maleinian tymololu</u> <u>krople do</u> <u>oczu, roztwór</u>				niedociśnienie tętnicze *, chromanie, objaw Raynauda*, zimne ręce i stopy*	
	<u>Chlorowodorek dorzolamidu</u> <u>krople do</u> <u>oczu, roztwór</u>					nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<u>Dorzolamid /Tymolol,</u> <u>roztwór do</u> <u>oczu</u>		zapalenie zatok		skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, rzadko skurcz oskrzeli	
	<u>Chlorowodorek dorzolamidu</u> <u>krople do</u> <u>oczu,</u>				krwawienie z nosa*	duszność
	<u>Maleinian tymololu</u> <u>krople do</u> <u>oczu, roztwór</u>			duszności*	skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, niewydolność oddechowa, kaszel*	

<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<u>Dorzolamid/ Tymolol roztwór do oczu</u>	zaburzenia smaku				
	<u>Chlorowodore k dorzolamidu krople do oczu, roztwór</u>		nudności*		podrażnienie gardła, suchość w jamie ustnej*	
	<u>Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór</u>			nudności*, niestrawność*	biegunka, suchość w ustach*	zaburzenia smaku, ból brzucha, wymioty
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<u>Dorzolamid /Tymolol, roztwór do oczu</u>				kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa- Johnsona, martwica toksyczno- rozpływna naskórka	
	<u>Chlorowodore k dorzolamidu krople do oczu, roztwór</u>				wysypka*	
	<u>Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór</u>				łysienie*, wysypka łuszczycopodob na lub zaostrenie łuszczycy*	wysypka
<b>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<u>Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór</u>				toczeń rumieniowaty układowy	bóle mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<u>Dorzolamid /Tymolol, roztwór do oczu</u>			kamica moczowa		
<b>Zaburzenia układu rozdroczeg o i piersi</b>	<u>Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór</u>				choroba Peyroniego*, zmieniszo ne libido	zaburzenia funkcji seksualnych

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<u>Chlorowodorek dorzolamidu krople do oczu, roztwór</u>		osłabienie/ zmęczenie*			
	<u>Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór</u>			osłabienie/ zmęczenie*		

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

\*\* W przypadku leków beta-adrenolitycznych zaobserwowano dodatkowe działania niepożądane, które mogą potencjalnie wystąpić przy stosowaniu dorzolamidu/tymololu.

\*\*\* Te działania niepożądane zaobserwowano po wprowadzeniu produktu 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 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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

### **Objawy**

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

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

### **Leczenie**

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw jaskrze i zwężające źrenicę, beta-drenolityki, tymolol, połączenia.

Kod ATC: S01E D51

#### Mechanizm działania

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

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

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

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

#### Działania farmakodynamiczne

#### Działanie kliniczne

##### Dorośli

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

podczas pomiarów o różnych porach dnia i działanie to utrzymywało się w trakcie długotrwałego stosowania.

### Dzieci i młodzież

Przeprowadzono trzymiesięczne badanie z grupą kontrolną, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa 2% roztworu do oczu dorzolamidu chlorowodoru u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 dzieci w wieku poniżej 6 lat i w wieku powyżej bądź równym 2 lata, z niewłaściwą kontrolą ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymało w fazie otwartej badania roztwór dorzolamidu + tymololu krople do oczu. Nie ustalono skuteczności u tych pacjentów. W tej małej grupie pacjentów, roztwór dorzolamidu + tymololu krople do oczu podawany dwa razy na dobę był ogólnie dobrze tolerowany, przy czym 19 pacjentów zakończyło okres badania i 11 pacjentów przerwało badanie z powodu zabiegu chirurgicznego, zmiany leku lub innych przyczyn.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Dorzolamidu chlorowodorek*

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

### Wchłanianie, dystrybucja i metabolizm

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

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

### *Tymololu maleinian*

W badaniu oceniającym stężenie substancji czynnej w osoczu u sześciu osób, określono ekspozycję ogólnoustrojową na tymolol po miejscowym podawaniu 0,5% roztworu do oczu tymololu

maleinianu dwa razy na dobę. Najwyższe średnie stężenie w osoczu po dawce porannej wynosiło 0,46 ng/ml, a po dawce popołudniowej 0,35 ng/ml.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

#### **Dorzolamid**

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

#### **Tymolol**

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol (E 421)

Hydroksyetyloceluloza

Benzalkoniowy chlorek

Sodu cytrynian (E 331)

Sodu wodorotlenek (E 524), w celu dostosowania pH

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED 3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irlandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 18243

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.06.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**