

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: każdy ml 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, lekko lepki, bezbarwny, wodny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Dotigen wskazany jest w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, gdy monoterapia podawanym miejscowo lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka wynosi jedną kroplę produktu Dotigen do chorego oka (oczu) (do worka spojówkowego) dwa razy na dobę.

Jeśli stosowany jest jednocześnie z innymi produktami leczniczymi podawanymi do oczu, przerwa pomiędzy podaniem kolejnych produktów powinna wynosić co najmniej 10 minut.

Stosowanie u dzieci:

Nie ustalono skuteczności stosowania produktu u dzieci.

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

Pacjent powinien zostać poinformowany, że należy umyć ręce przed zastosowaniem produktu oraz że należy unikać kontaktu zakraplacza z powierzchnią lub okolicą oka.

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania nie należy powiększać otworu w końcówce kroplomierza.

Należy także poinformować pacjenta, że w przypadku nieprawidłowego postępowania, roztwory do oczu mogą ulec zanieczyszczeniu powszechnie występującymi bakteriami, które mogą wywołać zakażenie oka. Stosowanie zanieczyszczonego roztworu może prowadzić do poważnych uszkodzeń oka, a w następstwie do utraty wzroku.

Należy poinformować pacjenta o prawidłowym postępowaniu z kroplami do oczu Dotigen.

Instrukcja stosowania

1. Przed pierwszym użyciem produktu należy upewnić się, że pierścień gwarancyjny znajdujący się na szyjce butelki jest nieuszkodzony. W nieotwieranej butelce szczelina występująca pomiędzy butelką a nakrętką jest prawidłowa.
2. Zdjąć nakrętkę butelki.
3. Odchylić głowę do tyłu i delikatnie odciągnąć dolną powiekę w dół, aby utworzyć kieszonkę pomiędzy powieką a gałką oczną.
4. Należy odwrócić butelkę i nacisnąć, tak aby do oka dostała się jedna kropla. **NIE NALEŻY DOTYKAĆ KOŃCÓWKĄ KROPLOMIERZA DO OKA LUB POWIEKI.**
5. W celu zakropienia leku do drugiego oka, jeśli wskazane, należy powtórzyć czynności z punktów 3 i 4.
6. Natychmiast po użyciu nałożyć nakrętkę i zamknąć butelkę.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Dotigen jest przeciwwskazany u pacjentów z:

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy/oddechowy

Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, stosowanych miejscowo, ten produkt leczniczy może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Wchodzący w skład produktu tymolol blokuje receptory beta-adrenergiczne. Wobec tego te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym leków beta-adrenolitycznych mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym, w tym nasilenie dławicy Prinzmetala, nasilenie ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego i ośrodkowego oraz niedociśnienie tętnicze.

Z uwagi na zawartość maleinianu tymololu, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Dotigen należy uzyskać odpowiednią kontrolę niewydolności krążenia. Pacjentów z ciężkimi chorobami serca w wywiadzie należy monitorować pod kątem ewentualnych objawów niewydolności krążenia i zaburzeń częstości tętna.

Po podaniu maleinianu tymololu odnotowano działania niepożądane ze strony układu oddechowego i układu krążenia, w tym zgony z powodu skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową oraz rzadko zgony związane z niewydolnością krążenia.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Dotigen u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, z tego względu należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Układ odpornościowy i nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych stosowanych miejscowo, ten produkt może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Dorzolamid jest sulfonamidem. Wobec tego te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym sulfonamidów, mogą wystąpić po zastosowaniu

miejscowym. Jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane lub objawy nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu.

Podczas stosowania produktu leczniczego Dotigen obserwowano miejscowe działania niepożądane ze strony oczu, podobne do tych obserwowanych podczas stosowania kropli do oczu, zawierających chlorowodorek dorzolamidu. W razie wystąpienia tego typu reakcji należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Dotigen.

Podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych pacjenci, u których w wywiadzie występuje atopia lub ciężkie reakcje anafilaktyczne na wiele alergenów, mogą wykazywać większą nadwrażliwość na przypadkową, diagnostyczną lub terapeutyczną ekspozycję na alergeny. Pacjenci ci mogą nie reagować na dawki adrenaliny zwykle stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznej.

Leczenie skojarzone

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania następujących produktów:

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

Przerwanie leczenia

Podobnie jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych, stosowanych ogólnie, jeśli istnieje konieczność zakończenia terapii tymololem w postaci roztworu kropli do oczu u chorych z chorobą wieńcową, lek należy odstawić stopniowo.

Dodatkowe skutki zablokowania receptorów beta-adrenergicznych

Leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może maskować niektóre objawy hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą lub hipoglikemią.

Leczenie lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne może maskować objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie leczenia lekami beta-adrenolitycznymi może być przyczyną nasilenia objawów nadczynności tarczycy.

Leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może nasilić objawy miastenii.

Dodatkowe działanie inhibitorów anhidrazy węglanowej

Leczenie doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej wiązało się z występowaniem kamicy układu moczowego w wyniku zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, szczególnie u pacjentów, u których wcześniej występowały kamienie nerkowe. Pomimo że w przypadku stosowania produktu Dotigen nie obserwowano zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, niezbyt często opisywano występowanie kamicy nerkowej. Ponieważ Dotigen zawiera stosowany miejscowo inhibitor anhidrazy węglanowej, który jest wchłaniany do krążenia ogólnego, u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie podawanie produktu leczniczego Dorzolamid/Timolol STADA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powstawania kamieni nerkowych.

Inne

Pacjenci z ostrą jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, oprócz stosowania leków okulistycznych, zmniejszających ciśnienie śródgałkowe, wymagają dodatkowo interwencji leczniczych. Nie badano stosowania produktu leczniczego Dotigen w tej grupie chorych.

Podczas stosowania dorzolamidu u pacjentów z istniejącymi, przewlekłymi uszkodzeniami rogówki i (lub) wewnątrzgałkowymi zabiegami okulistycznymi w wywiadzie opisywano obrzęk i nieodwracalną dekompensację rogówki. W tej grupie chorych dorzolamid może być stosowany miejscowo z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej po zabiegach filtracyjnych opisywano przypadki odwarstwienia naczyńki z jednoczesnym obniżeniem ciśnienia w oku.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciw jaskrze, u niektórych pacjentów, przedłużone podawanie maleinianu tymololu w postaci kropli do oczu powoduje osłabienie reakcji na ten lek. Jednak w badaniach klinicznych z udziałem 164 pacjentów obserwowanych przynajmniej przez 3 lata nie stwierdzono znaczących różnic w wartości średniego ciśnienia śródgałkowego po uzyskaniu początkowej stabilizacji.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Dotigen zawiera chlorek benzalkoniowy jako substancję konserwującą. Może ona powodować podrażnienie oczu. Substancja zmienia zabarwienie soczewek kontaktowych. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Stosowanie u dzieci.

Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji produktu Dotigen z innymi produktami leczniczymi.

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt Dotigen równocześnie z innymi, działającymi ogólne lekami, nie obserwowano interakcji z: inhibitorami konwertazy angiotensyny, blokerami kanału wapniowego, diuretykami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, oraz z kwasem acetylosalicylowym i hormonami (np. estrogenami, insuliną, tyroksyną).

Jednak istnieje potencjalne niebezpieczeństwo występowania addycyjnego działania prowadzącego do obniżenia ciśnienia tętniczego i (lub) znacznej bradykardii w przypadku jednoczesnego stosowania roztworu maleinianu tymololu w postaci kropli do oczu wraz z doustnymi antagonistami kanału wapniowego, lekami uwalniającymi aminy katecholowe lub blokującymi receptory beta-adrenergiczne, lekami przeciwarytmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, lekami opioidowymi i inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO).

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

Dorzolamid, składnik produktu Dotigen, jest inhibitorem anhidrazy węglanowej, który pomimo stosowania miejscowego wchłania się do krążenia ogólnego. W badaniach klinicznych podawanie chlorowodoru dorzolamidu w postaci roztworu kropli do oczu nie wywoływało zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej. Jednak, podczas doustnego stosowania inhibitorów anhidrazy węglanowej obserwowano takie zaburzenia, a w kilku przypadkach wystąpiły interakcje z innymi lekami (np. toksyczność związana ze stosowaniem salicylanów w wysokich dawkach). Dlatego, zalecając produkt Dotigen, należy brać pod uwagę takie potencjalne interakcje.

Pomimo, że produkt Dotigen podawany w monoterapii wywiera niewielki wpływ lub nie wywiera wpływu na szerokość źrenic, rzadko opisywano ich rozszerzenie w przypadku jednoczesnego stosowania kropli do oczu zawierających maleinian tymololu i adrenalinę.

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać działanie hipoglikemiczne leków przeciwcukrzycowych.

Doustnie podawane leki blokujące receptory beta adrenergiczne mogą nasilać występowanie gwałtownych zwymięknień ciśnienia tętniczego, obserwowanych po odstawieniu klonidyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego Dotigen nie należy stosować w czasie ciąży.

Dorzolamid

Brak jest odpowiednich badań klinicznych, dotyczących stosowania produktu u kobiet w ciąży. Po podaniu ciężarnym samicom królików toksycznej dawki dorzolamid powodował działanie teratogenne u płodów (patrz punkt 5.3).

Tymolol

Kontrolowane badania epidemiologiczne z zastosowaniem leków beta-adrenolitycznych, podawanych ogólnie, nie wykazały działania teratogenne, jednak zaobserwowano pewien wpływ farmakologiczny, objawiający się między innymi bradykardią u płodów czy noworodków. Jeśli produkt Dotigen stosowany jest przed porodem, należy uważnie obserwować noworodki przez kilka pierwszych dni życia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dorzolamid przenika do mleka ludzkiego. U potomstwa karmiących samic szczurów, otrzymujących dorzolamid, obserwowano zmniejszone przybieranie na wadze. Tymolol przenika do mleka ludzkiego. Produktu leczniczego Dotigen nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Możliwe działania niepożądane, takie jak nieostre widzenie, mogą upośledzać u niektórych pacjentów zdolność do prowadzenia pojazdów i (lub) obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, specyficznych dla produktu zawierającego dorzolamid z tymololem; ograniczały się one do obserwowanych uprzednio podczas stosowania chlorowodoru dorzolamidu i (lub) maleinianu tymololu. Ogólnie, często występujące działania niepożądane były łagodne i nie wymagały odstawienia leku

W badaniach klinicznych dorzolamid z tymololem stosowano u 1035 pacjentów. Leczenie przerwano u około 2,4% pacjentów, z uwagi na występowanie miejscowych działań niepożądanych ze strony oczu. U około 1,2% osób terapię przerwano z uwagi na występowanie objawów miejscowych, sugerujących alergię lub nadwrażliwość (takich jak zapalenie powiek i spojówek).

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu zawierającego dorzolamid z tymololem do obrotu opisano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem dorzolamidu i tymololu lub tylko jednej z tych substancji czynnych.

[Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($\geq 1/10000$) i nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)]

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne:

Roztwór do oczu chlorowodoru dorzolamidu:

Często: ból głowy*

Rzadko: zawroty głowy*, parestezje*

Roztwór do oczu maleinianu tymololu:

Często: ból głowy *

Niezbyt często: zawroty głowy*, depresja*

Rzadko: bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci, parestezje*, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastonii, zmniejszenie popędu płciowego*, epizod naczyniowo-mózgowy*

Zaburzenia oka:

Roztwór do oczu dorzolanidu/tymololu:

Bardzo często: uczucie pieczenia i szczypania

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

Roztwór do oczu chlorowodoru dorzolanidu:

Często: zapalenie powiek*, podrażnienie powiek*

Niezbyt często: zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*

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

Roztwór do oczu maleinianu tymololu:

Często: objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia gałki ocznej, w tym zapalenie powiek*, zapalenie rogówki*, zmniejszona wrażliwość rogówki oraz suchość gałki ocznej*

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

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

Zaburzenia ucha i błędnika:

Roztwór do oczu maleinianu tymololu:

Rzadko: szum w uszach*

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

Roztwór do oczu maleinianu tymololu:

Niezbyt często: bradykardia*, omdlenie*

Rzadko: niedociśnienie tętnicze*, ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa niewydolność serca*, blok serca*, zatrzymanie czynności serca*, niedokrwienie mózgu, chromanie, objaw Raynauda*, zimne dłonie i stopy*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Roztwór do oczu dorzolanidu/tymololu:

Często: zapalenie zatok

Rzadko: duszność, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa

Roztwór do oczu chlorowodoru dorzolanidu:

Rzadko: krwawienie z nosa*

Roztwór do oczu maleinianu tymololu:

Niezbyt często: duszność*

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Roztwór do oczu dorzolanidu/tymololu:

Bardzo często: zmiana odczuwania smaku

Roztwór do oczu chlorowodoru dorzolanidu:

Często: nudności*

Rzadko: podrażnienie gardła, suchość w ustach*

Roztwór do oczu maleinianu tymololu:

Niezbyt często: nudności*, dyspepsja*

Rzadko: biegunka, suchość w ustach*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Roztwór do oczu dorzolanidu/tymololu:

Rzadko: kontaktowe zapalenie skóry

Roztwór do oczu chlorowodoru dorzolanidu:

Rzadko: wysypka *

Roztwór do oczu maleinianu tymololu:

Rzadko: łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy*

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Roztwór do oczu maleinianu tymololu:

Rzadko: toczень rumieniowaty układowy

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Roztwór do oczu dorzolanidu/tymololu:

Niezbyt często: kamica moczowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Roztwór do oczu maleinianu tymololu:

Rzadko: choroba Peyroniego*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Roztwór do oczu dorzolanidu/tymololu:

Rzadko: objawy systemowej reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja, rzadko skurcz oskrzeli

Roztwór do oczu chlorowodoru dorzolanidu:

Często: astenia/zmęczenie*

Roztwór do oczu maleinianu tymololu:

Niezbyt często: astenia/zmęczenie*

*Te działania niepożądane obserwowano także przy stosowaniu roztworu do oczu dorzolanidu/tymololu po wprowadzeniu na rynek.

Badania diagnostyczne

W badaniach klinicznych stosowanie roztworu kropli do oczu dorzolanidu z tymololem nie wiązało się z istotnymi klinicznie zaburzeniami elektrolitowymi.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących przypadkowego lub umyślnego połknięcia roztworu kropli do oczu dorzolanidu z tymololem.

Opisywano przypadki nieumyślnego przedawkowania kropli do oczu zawierających maleinian tymololu prowadzące do wystąpienia objawów ogólnoustrojowych podobnych do obserwowanych po przedawkowaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne działających ogólnie, takich jak: bóle i zawroty głowy, spłycenie oddechu, zwolnienie czynności serca, skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca. Najbardziej prawdopodobne objawy przedmiotowe i podmiotowe, których można oczekiwać po przedawkowaniu dorzolamidu to: zaburzenia elektrolitowe, kwasica i objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Istnieje ograniczona ilość informacji dotyczących skutków przedawkowania chlorowodoru dorzolamidu u ludzi. Opisywano występowanie następujących objawów: po doustnym przyjęciu kropli - senność; po podaniu miejscowym: nudności, zawroty głowy, bóle głowy, uczucie zmęczenia, zaburzenia snu i dysfagia.

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Konieczne jest kontrolowanie stężenia elektrolitów (zwłaszcza potasu) w surowicy oraz pomiary pH krwi. Badania wykazały, że trudno jest usunąć tymolol z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: S01E D51

Mechanizm działania

Produkt Dorzolamid/Timolol STADA 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 następowym ograniczeniem transportu sodu i płynu. Tymololu maleinian jest neselektywnym beta-adrenolitykiem. Nie ustalono jeszcze dokładnego mechanizmu obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego przez tymololu maleinian, chociaż badania z zastosowaniem fluoresceiny oraz badania tonograficzne wskazują, że główne działanie może wiązać się z ograniczeniem wytwarzania cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach obserwowano również nieznaczne ułatwienie odpływu cieczy. Połączone działanie obu tych substancji powoduje dodatkowe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z każdym ze składników podawanych osobno.

Po podaniu miejscowym produkt Dorzolamid/Timolol STADA 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.

Produkt Dorzolamid/Timolol STADA obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując działań niepożądanych towarzyszących przyjmowaniu miotyków, takich jak ślepotą nocną, skurcz akomodacyjny i zwężenie źrenicy.

Działania farmakodynamiczne

Działanie kliniczne:

Osoby dorosłe

Przeprowadzono badania kliniczne trwające do 15 miesięcy w celu porównania działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu zawierającego dorzolamid i tymolol, podawanego dwa razy na

dobę (rano i wieczorem) względem 0,5% tymololu i 2,0% dorzolamidu, podawanymi oddzielnie lub w skojarzeniu u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których leczenie skojarzone uznano w tych badaniach za właściwe. Byli to zarówno pacjenci nieleczeni, jak i osoby, u których nie uzyskano właściwej kontroli podczas monoterapii tymololem. Przed włączeniem do badania, większość pacjentów leczono miejscowo beta-adrenolitykiem w monoterapii. W analizie połączonych wyników badań, działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu zawierającego dorzolamid i tymolol 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 obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu zawierającego dorzolamid i tymolol, stosowanego dwa razy na dobę, było takie samo, jak podczas leczenia skojarzonego dorzolamidem stosowanym dwa razy na dobę i tymololem stosowanym dwa razy na dobę. Wykazano działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu zawierającego dorzolamid i tymolol stosowanego dwa razy na dobę przy pomiarach o różnych porach dnia i działanie to utrzymywało się w trakcie długotrwałego stosowania.

Dzieci

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 2 lat lub powyżej, z niewłaściwą kontrolą ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymało w fazie otwartej badania produkt zawierający dorzolamid i tymolol. Nie ustalono skuteczności u tych dzieci. W tej małej grupie pacjentów, produkt zawierający dorzolamid i tymolol podawany dwa razy dziennie był ogólnie dobrze tolerowany, przy czym 19 pacjentów stosowało lek przez cały okres badania, a u 11 pacjentów lek odstawiono ze względu na zabieg chirurgiczny, zmianę leku lub inne przyczyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorzolamidu chlorowodorek:

Inaczej, niż w przypadku doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej, miejscowe podawanie dorzolamidu chlorowodoru pozwala na bezpośrednie działanie leku w oku przy znacznie mniejszych dawkach, a zatem przy mniejszej ekspozycji ogólnoustrojowej. W badaniach klinicznych skutkowało to obniżeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego bez zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej lub bez zmian stężenia elektrolitów charakterystycznych dla doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Po podaniu miejscowym, dorzolamid wchłania się do krążenia ogólnego. W celu oceny możliwości ogólnoustrojowego hamowania anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia leku i jego metabolitu w erytrocytach i osoczu oraz zahamowanie anhidrazy węglanowej w erytrocytach. Dorzolamid ulega kumulacji w czerwonych krwinkach w trakcie przewlekłego stosowania w wyniku wybiórczego wiązania się z anhidrazą węglanową II, podczas gdy w osoczu utrzymuje się bardzo małe stężenie wolnego leku. Lek macierzysty posiada jeden metabolit N-dezetylowy, 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 leku, po czym następuje faza wolniejszej eliminacji, z okresem półtrwania około 4 miesięcy.

Przy doustnym podawaniu dorzolamidu w celu symulacji maksymalnej ekspozycji ogólnoustrojowej po długotrwałym stosowaniu miejscowym do oka, stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 13 tygodni. W stanie stacjonarnym w osoczu praktycznie nie było wolnego leku ani jego metabolitu; hamowanie anhidrazy węglanowej w erytrocytach było mniejsze, niż założono, że jest to konieczne dla farmakologicznego wpływu na czynność nerek lub oddychanie. Podobne parametry farmakokinetyczne obserwowano po przewlekłym miejscowym podawaniu chlorowodoru

dorzolamidu. Jednak u niektórych osób w podeszłym wieku z upośledzeniem czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 mililitrów/min) stężenie metabolitu w erytrocytach było większe, lecz nie wiązały się z tym szczególne różnice w hamowaniu anhidrazy węglanowej lub istotne klinicznie działania niepożądane.

Tymololu maleinian:

W badaniu oceniającym stężenie leku w osoczu u sześciu osób, określono ekspozycję ogólnoustrojową na tymolol po miejscowym podawaniu 0,5% roztworu do oczu maleinianu tymololu dwa razy na dobę. Średnie szczytowe 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

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

Tymolol

W badaniach na zwierzętach nie wykazano 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 dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian w skojarzeniu. Badania *in vitro* i *in vivo* każdego ze składników nie wykazały działań mutagennych. Nie oczekuje się zatem żadnego istotnego ryzyka dla bezpieczeństwa ludzi przy stosowaniu terapeutycznych dawek produktu Dotigen.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Hydroksyetyloceluloza
Sodu cytrynian (E 331)
Sodu wodorotlenek (E 524) (do ustalenia pH)
Benzalkoniowy chlorek, roztwór
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu: 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Produkt Dotigen jest dostępny w następujących opakowaniach: 1, 3 lub 6 butelek po 5 ml.

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

Generics [UK] Limited
Station Close
Potters Bar
Hertfordshire EN6 1TL
Wielka Brytania

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

Pozwolenie Nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO