

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**DOTIZ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

DOTIZ, οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε ml περιέχει 22,26 mg dorzolamide hydrochloride που αντιστοιχεί σε 20 mg dorzolamide και 6,83 mg timolol maleate που αντιστοιχεί σε 5 mg timolol.

Για τα έκδοχα, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Το DOTIZ είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως σχεδόν άχρωμο, ελαφρώς πυκνόρρευστο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:**

Το DOTIZ ενδείκνυται για τη θεραπεία της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας ή ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, όταν η μονοθεραπεία με β-αποκλειστή δεν είναι επαρκής.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χρήσης

Η δοσολογία είναι μια σταγόνα DOTIZ στον (θόλο του επιπεφυκότα) πάσχοντα οφθαλμό (-ούς) δύο φορές ημερησίως.

Εάν χρησιμοποιείται κάποιος άλλος τοπικός οφθαλμικός παράγοντας, το DOTIZ και ο άλλος παράγοντας πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον με δέκα λεπτά διαφορά.

Βλέπε παράγραφο 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού.

Η αποτελεσματικότητα στους παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ασφάλεια στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. (Για πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 2 και < 6 ετών, αναφερθείτε στην παράγραφο 5.1).

4.3. Αντενδείξεις

Το DOTIZ αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- αντιδραστική νόσο των αεραγωγών συμπεριλαμβανομένων του βρογχικού

άσθματος ή σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

- κολπική βραδυκαρδία, δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) ή υπερχλωραιμική οξέωση
- Υπερευαισθησία στη μία ή και στις δύο δραστικές ή σε κάποιο από τα έκδοχα

Τα παραπάνω βασίζονται στα μεμονωμένα συστατικά και δεν αφορούν αποκλειστικά το συνδυασμό.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Καρδιο-αναπνευστικές Αντιδράσεις

Όπως και άλλοι τοπικά χορηγούμενοι οφθαλμικοί παράγοντες, αυτό το φάρμακο μπορεί να απορροφηθεί συστηματικά. Το συστατικό timolol είναι ένας β-αποκλειστής. Ως εκ τούτου οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με τη συστηματική χορήγηση β-αποκλειστών είναι δυνατόν να συμβούν και με την τοπική χορήγηση, συμπεριλαμβανομένων την επιδείνωση της στηθάγχης Prinzmetal, των σοβαρών διαταραχών της κυκλοφορίας των περιφερικών και κεντρικών αγγείων και της υπότασης.

Εξαιτίας του συστατικού timolol maleate, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά η καρδιακή ανεπάρκεια πριν την έναρξη της θεραπείας με DOTIZ. Σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου, πρέπει να παρακολουθούνται τα σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και πρέπει να ελέγχονται οι σφύξεις.

Μετά τη χορήγηση timolol maleate έχουν αναφερθεί αναπνευστικές και καρδιακές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου λόγω βρογχόσπασμου σε ασθενείς με άσθμα και σπάνια θάνατος που συνδέεται με καρδιακή ανεπάρκεια.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το DOTIZ δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και γι' αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ανοσολογία και υπερευαισθησία

Όπως και άλλοι τοπικά χορηγούμενοι οφθαλμικοί παράγοντες, αυτό το φάρμακο μπορεί να απορροφηθεί συστηματικά. Το συστατικό dorzolamide είναι ένα σουλφοναμίδιο. Ως εκ τούτου οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με τη συστηματική χορήγηση των σουλφοναμιδίων είναι δυνατόν να συμβούν και με την τοπική χορήγηση. Εάν εμφανιστούν σοβαρά σημεία αντιδράσεων ή

DOTIZ

υπερευαισθησία, διακόψτε τη χρήση αυτού του σκευάσματος.

Τοπικές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με τις οφθαλμικές σταγόνες dorzolamide hydrochloride, έχουν αναφερθεί με το DOTIZ. Εάν εμφανιστούν τέτοιες αντιδράσεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με DOTIZ.

Κατά τη λήψη β-αποκλειστών, οι ασθενείς με ιστορικό κληρονομικής αλλεργίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτοειδούς αντίδρασης σε μία ποικιλία αλλεργιογόνων, μπορεί να εμφανίσουν μεγαλύτερη αντίδραση σε τυχαία, διαγνωστική ή θεραπευτική επαναλαμβανόμενη επίδραση τέτοιων αλλεργιογόνων. Αυτοί οι ασθενείς είναι δυνατόν να μην αντιδράσουν στις συνήθεις δόσεις επινεφρίνης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Ταυτόχρονη Θεραπεία

- Η ακόλουθη θεραπεία δε συνιστάται να χορηγείται ταυτόχρονα dorzolamide και από του στόματος χορηγούμενοι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης.
- Τοπικοί β-αδρενεργικοί αποκλειστές.

Διακοπή της θεραπείας

Όπως με τους συστηματικούς β-αποκλειστές, εάν είναι απαραίτητη η διακοπή του οφθαλμικού timolol σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται βαθμιαία.

Πρόσθετες Επίδρασεις των β-Αποκλειστών

Η θεραπεία με β-αποκλειστές μπορεί να καλύψει ορισμένα συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή υπογλυκαιμία.

Η θεραπεία με β-αποκλειστές μπορεί να καλύψει ορισμένα συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού. Απότομη διακοπή της θεραπείας με β-αποκλειστή μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση των συμπτωμάτων.

Η θεραπεία με β-αποκλειστές μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της βαρείας μυασθένειας.

Πρόσθετες Επίδρασεις των Αναστολέων της Καρβονικής Ανυδράσης

Η θεραπεία με από του στόματος αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης έχει συνδεθεί με ουρολιθίαση σαν αποτέλεσμα διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στα νεφρά. Αν και δεν έχουν παρατηρηθεί με το DOTIZ διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, έχει αναφερθεί σπάνια ουρολιθίαση. Επειδή το DOTIZ περιέχει έναν τοπικό αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης ο οποίος απορροφάται συστηματικά, ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στα νεφρά μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για

ουρολιθίαση με τη χρήση.

Άλλα

Η αντιμετώπιση ασθενών με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας απαιτεί επιπρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις εκτός από τη χορήγηση οφθαλμικών υποτασικών παραγόντων. Το DOTIZ δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Οίδημα του κερατοειδούς και μη αναστρέψιμη ανεπάρκεια αντιρρόπησης του κερατοειδούς έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντα χρόνια προβλήματα του κερατοειδούς και/ή ιστορικό ενδοφθάλμιας χειρουργικής επέμβασης κατά τη διάρκεια χορήγησης dorzolamide. Τοπική dorzolamide θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Έχει αναφερθεί αποκόλληση χοριοειδούς ταυτόχρονα με οφθαλμική υπόταση μετά από εφαρμογή μεθόδων διήθησης με χορήγηση θεραπειών μείωσης του υδατοειδούς υγρού.

Όπως και με άλλα αντιγλαυκωματικά φάρμακα, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς μειωμένη ανταπόκριση στο οφθαλμικό timolol maleate μετά από θεραπεία μεγάλης διάρκειας. Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες στις οποίες παρακολουθήθηκαν 164 ασθενείς για τουλάχιστον τρία χρόνια, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση ενδοφθάλμια πίεση μετά την αρχική σταθεροποίηση.

Χρήση Φακών Επαφής

Το DOTIZ περιέχει το συντηρητικό benzalkonium chloride, το οποίο μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό των οφθαλμών. Απομακρύνετε του φακούς επαφής πριν την ενστάλαξη και περιμένετε τουλάχιστον 15 λεπτά πριν την επανατοποθέτηση. Το benzalkonium chloride είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής.

Παιδιατρική Χρήση

Αναφερθείτε στην παράγραφο 5.1

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με το DOTIZ

Σε κλινικές μελέτες το DOTIZ χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με τις ακόλουθες συστηματικά χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες χωρίς ενδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών: αναστολείς-MEA, αναστολείς διαύλων ιόντων ασβεστίου, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συμπεριλαμβανομένων της ασπιρίνης και ορμόνες (όπως οιστρογόνα, ινσουλίνη, θυροξίνη).

Ωστόσο, υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αθροιστικών επιδράσεων και εμφάνιση υπότασης και/ή εκσεσημασμένης βραδυκαρδίας όταν οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate χορηγείται με αναστολείς της αντλίας ιόντων ασβεστίου χορηγούμενους από το στόμα, με φάρμακα που προκαλούν μείωση των κατεχολαμινών ή β-αδρενεργικούς αποκλειστές, αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβανομένου του amiodarone), γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας, παρασυμπαθομιμητικά, ναρκωτικά και αναστολείς της μονοάμινο οξειδάσης (ΜΑΟ). Δυνατότητα για συστηματική β-ανασταλτική δράση (όπως μείωση καρδιακού ρυθμού) έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας με κινιδίνη και timolol, πιθανόν επειδή η κινιδίνη αναστέλλει το μεταβολισμό του timolol μέσω του ενζύμου P-450, CYP2D6.

Το συστατικό dorzolamide του DOTIZ είναι ένας αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης και αν χορηγείται τοπικά, απορροφάται συστηματικά. Σε κλινικές μελέτες, το οφθαλμικό διάλυμα dorzolamide hydrochloride δεν συνδέθηκε με διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Ωστόσο, τέτοιες διαταραχές έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση από το στόμα αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης και σε μερικές περιπτώσεις οδήγησαν σε αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (όπως τοξικότητα σε συνδυασμό με θεραπεία υψηλών δόσεων σαλικυλικών). Ως εκ τούτου θα πρέπει, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα εμφάνισης τέτοιων φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν DOTIZ.

Αν και το DOTIZ μόνο του έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στη διάμετρο της κόρης, έχει αναφερθεί περιστασιακά μυδρίαση ως αποτέλεσμα της ταυτόχρονης χρήσης οφθαλμικού διαλύματος timolol maleate και επινεφρίνης.

Οι β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσουν την υπογλυκαιμική επίδραση των αντιδιαβητικών παραγόντων.

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορούν να επιδεινώσουν την επαναεμφανιζόμενη (rebound) υπέρταση η οποία μπορεί να εμφανίζεται μετά τη διακοπή της κλονιδίνης.

4.6. Κύηση και τη γαλουχία.

Χρήση κατά την Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Σε κουνέλια που δόθηκαν δόσεις dorzolamide τοξικές για τη μητρότητα και που συνδέονται με μεταβολική οξέωση, παρατηρήθηκαν δυσπλασίες των σπονδυλικών σωμάτων. Το DOTIZ δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά η διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Χρήση κατά τη Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν η dorzolamide απεκκρίνεται σε μητρικό γάλα. Σε αρουραίους που βρίσκονταν σε γαλουχία και ελάμβαναν dorzolamide, παρατηρήθηκε μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους των απογόνων που θήλαζαν. Το timolol εμφανίζεται στο μητρικό γάλα. Το DOTIZ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως θάμβος όρασης μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες :

Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικές για το DOTIZ και οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίστηκαν σε εκείνες που είχαν αναφερθεί προηγούμενα με dorzolamide hydrochloride και/ή timolol maleate. Γενικά οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και δεν προκάλεσαν διακοπή της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, 1035 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με DOTIZ. Περίπου 2,4% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με DOTIZ λόγω τοπικών οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών και περίπου το 1,2% όλων των ασθενών διέκοψε λόγω τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόμενων σε αλλεργία ή υπερευαισθησία (όπως φλεγμονή των βλεφάρων και επιπεφυκίτιδα).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το DOTIZ ή κάποιο από τα συστατικά του είτε κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών είτε κατά τη διάρκεια που κυκλοφορεί το προϊόν στην αγορά:

[Πολύ Συχνές: (>1/10), Συχνές: (>1/100, <1/10), Μη Συχνές: (>1/1000, <1/100) και Σπάνιες: (>1/10.000, <1/1000)]

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate:

Σπάνιες: συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος

Νευρικό σύστημα και ψυχιατρικές διαταραχές:

Οφθαλμικό διάλυμα dorzolamide hydrochloride:

Συχνές: κεφαλαλγία*

DOTIZ

Σπάνιες: ζάλη*, παραισθησία*

Οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate:

Συχνές: κεφαλαλγία*

Όχι συχνές: ζάλη*, κατάθλιψη*

Σπάνιες: αυπνία*, εφιάλτες*, απώλεια μνήμης, παραισθησία*, αύξηση των σημείων και συμπτωμάτων της βαρείας μυασθένειας gravis, μειωμένη Libido*, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Πολύ Συχνές: οφθαλμικό καύσος και νυγμός

Συχνές: διήθηση επιπεφυκότα, θολή όραση, εξέλκωση κερατοειδούς, κνησμός στους οφθαλμούς, δακρύρροια.

Οφθαλμικό διάλυμα dorzolamide hydrochloride:

Συχνές: φλεγμονή των βλεφάρων*, ερεθισμός των βλεφάρων*

Όχι συχνές: ιριδοκυκλίτιδα*

Σπάνιες: ερεθισμός συμπεριλαμβανομένης της ερυθρότητας*, πόνος, εφελκίδωση των βλεφάρων, παροδική μυωπία (που αποκαθίσταται μετά τη διακοπή της θεραπείας)*, οίδημα του κερατοειδούς, οφθαλμική υπόταση* και αποκόλληση χοριοειδούς (μετά από διηθητική χειρουργική επέμβαση)*.

Οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate:

Συχνές: σημεία και συμπτώματα οφθαλμικού ερεθισμού συμπεριλαμβανομένων της βλεφαρίτιδας*, κερατίτιδας*, μειωμένης ευαισθησίας του κερατοειδούς και ξηροφθαλμία*.

Όχι συχνές: Οπτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των διαθλαστικών αλλαγών (οφειλομένων στη διακοπή της μυωπικής θεραπείας σε μερικές περιπτώσεις)*

Σπάνιες: βλεφαρόπτωση, διπλωπία, αποκόλληση χοριοειδούς (επακόλουθη διηθητικής επέμβασης)*.

Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου:

Οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate:

Σπάνιες: εμβοές*

Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές:

Οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate:

Όχι συχνές: Βραδυκαρδία*, συγκοπή*

Σπάνιες: υπόταση*, θωρακικό άλγος*, αίσθημα παλμών, οίδημα*, αρρυθμία*, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια*, καρδιακός αποκλεισμός*, συγκοπή*, εγκεφαλική ισχαιμία, χλωρότητα, Φαινόμενο Raynaud, ψυχρά χέρια και πόδια.

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:

Συχνές: παραρινοκολπίτιδα

Σπάνιες: δύσπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια, ρινίτιδα.

Οφθαλμικό διάλυμα dorzolamide hydrochloride:

Σπάνιες: επίσταξη

Οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate:

Όχι συχνές: δύσπνοια*

Σπάνιες: βρογχόσπασμος, (κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αποφρακτική νόσο) *, βήχας*.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Πολύ Συχνές: ανωμαλίες στη γεύση

Οφθαλμικό διάλυμα dorzolamide hydrochloride:

Συχνές: ναυτία*

Σπάνιες: ερεθισμός του φάρυγγα και του λάρυγγα, ξηροστομία*

Οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate:

Όχι συχνές: ναυτία *, δυσπεψία*

Σπάνιες: διάρροια, ξηροστομία*

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: Δερματίτιδα εξ' επαφής

Οφθαλμικό διάλυμα dorzolamide hydrochloride:

Σπάνιες: εξάνθημα*

Οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate:

Σπάνιες: αλωπεκία*, εξάνθημα που μοιάζει με ψωρίαση ή επιδείνωση της ψωρίασης*

Νεφρικές διαταραχές:

Όχι συχνές: ουρολιθίαση

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών:

Οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate:

Σπάνιες: νόσος Peyronie's

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης:

Σπάνιες: σημεία και συμπτώματα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, της κνίδωσης, του κνησμού, του εξανθήματος, της αναφυλαξίας και σπανίως του βρογχόσπασμου.

Οφθαλμικό διάλυμα dorzolamide hydrochloride:

Συχνές: αδυναμία/κόπωση*

Οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate:

Όχι συχνές: αδυναμία/κόπωση*

* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν επίσης με το DOTIZ κατά την κυκλοφορία του στην αγορά.

Εργαστηριακά ευρήματα:

Το DOTIZ σε κλινικές μελέτες δεν συνδέθηκε με κλινικά σημαντικές διαταραχές ηλεκτρολυτών.

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά την υπερδοσολογία στον άνθρωπο μετά από τυχαία ή εσκεμμένη λήψη DOTIZ.

Έχουν υπάρξει αναφορές τυχαίας υπερδοσολογίας με οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate που είχε αποτέλεσμα συστηματικές επιδράσεις παρόμοιες με εκείνες που εμφανίζονται με τους συστηματικούς β-αδρενεργικούς αναστολείς όπως ζάλη, κεφαλαλγία, δύσπνοια, βραδυκαρδία, βρογχόσπασμος και ανακοπή της καρδιακής λειτουργίας. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα που αναμένονται από την υπερδοσολογία με dorzolamide είναι διαταραχές στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών, εμφάνιση κατάστασης οξέωσης και πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο κατά την τυχαία ή προγραμματισμένη λήψη του dorzolamide hydrochloride. Με την από του στόματος λήψη, έχει αναφερθεί υπνηλία. Κατά την τοπική χορήγηση τα ακόλουθα έχουν αναφερθεί ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση, ανωμαλίες στα όνειρα, και δυσφαγία.

Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό (κυρίως το κάλιο) και το pH του αίματος θα πρέπει να

παρακολουθούνται. Μελέτες έχουν δείξει ότι το timolol δεν απομακρύνεται εύκολα με αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: S01E D51

(Οφθαλμολογικοί Παράγοντες β-Αποκλεισμού – Timolol, Συνδυασμοί)

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μηχανισμός δράσης

Το DOTIZ αποτελείται από δύο συστατικά: το dorzolamide hydrochloride και το timolol maleate. Το καθένα από αυτά τα δύο συστατικά ελαττώνει την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση μειώνοντας την έκκριση του υδατοειδούς υγρού, αλλά αυτό γίνεται με διαφορετικό μηχανισμό δράσης.

Το dorzolamide hydrochloride είναι ένας ισχυρός αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης II. Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στις ακτινοειδείς προβολές του οφθαλμού, μειώνει την έκκριση του υδατοειδούς υγρού, ενδεχομένως μέσω της επιβράδυνσης του σχηματισμού διττανθρακικών ιόντων με επακόλουθη μείωση της μεταφοράς νατρίου και ύδατος. Το timolol maleate είναι ένας μη εκλεκτικός αποκλειστής των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του timolol maleate στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης προς το παρόν δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, αν και μία μελέτη με φλουορεσκεΐνη και μελέτες τονογραφικές δείχνουν ότι η κύρια δράση του μπορεί να σχετίζεται με τη μειωμένη παραγωγή του υδατοειδούς υγρού. Εν τούτοις σε μερικές μελέτες παρατηρήθηκε επίσης μία μικρή αύξηση στην ευκολία ροής του υδατοειδούς υγρού. Η δράση από το συνδυασμό αυτών των δύο παραγόντων οδηγεί σε επιπλέον μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης συγκρινόμενη με τη χορήγηση καθενός από τα μεμονωμένα συστατικά.

Μετά την τοπική χορήγηση, το DOTIZ μειώνει την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, είτε αυτή συνδέεται με γλαύκωμα είτε όχι. Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση είναι ένας μείζων παράγοντας κινδύνου στην παθογένεση της βλάβης του οπτικού νεύρου και της απώλειας οπτικού πεδίου λόγω γλαυκώματος. Το DOTIZ μερώνει την ενδοφθάλμια πίεση χωρίς τις συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των μυωτικών όπως η νυκταλωπία, η σύσπαση προσαρμογής και η μύση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Κλινικά αποτελέσματα

DOTIZ

Κλινικές μελέτες διάρκειας έως 15 μηνών διεξήχθησαν για να συγκρίνουν την επίδραση του DOTIZ b.i.d. (χορήγηση το πρωί και πριν τον ύπνο) στη μείωση της ΕΟΠ με 0,5% timolol και 2,0% dorzolamide hydrochloride χορηγούμενα μεμονωμένα και ταυτόχρονα, σε ασθενείς με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπερτονία για τους οποίους η ταυτόχρονη θεραπεία θεωρήθηκε κατάλληλη στις μελέτες. Έτσι συμπεριλήφθησαν τόσο ασθενείς που δεν ακολουθούσαν θεραπευτική αγωγή όσο και ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μονοθεραπεία με timolol. Στους περισσότερους ασθενείς χορηγήθηκε μονοθεραπεία με τοπικούς β-αποκλειστές πριν την είσοδο στη μελέτη. Από ανάλυση των μελετών σε συνδυασμό, η επίδραση του DOTIZ b.i.d. στη μείωση της ΕΟΠ ήταν μεγαλύτερη από αυτή της μονοθεραπείας είτε με 2% dorzolamide t.i.d (τρεις φορές τη μέρα) ή με 0,5% timolol b.i.d. Η επίδραση του DOTIZ b.i.d. στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης ήταν ισοδύναμη με αυτή της συγχορήγησης θεραπείας με dorzolamide b.i.d. και timolol b.i.d. Η επίδραση του DOTIZ b.i.d. στη μείωση της ΕΟΠ αποδείχθηκε καθώς μετρήθηκε σε διάφορες χρονικές στιγμές σε όλες τη διάρκεια της ημέρας και αυτή η επίδραση διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας χορήγησης.

Παιδιατρική χρήση

Έχει διεξαχθεί μία ελεγχόμενη μελέτη 3 μηνών με πρωταρχικό σκοπό την τεκμηρίωση της ασφάλειας του dorzolamide hydrochloride οφθαλμικού διαλύματος 2% σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Σ' αυτή τη μελέτη, 30 ασθενείς κάτω των 6 ετών και μεγαλύτεροι από, ή έως 2 ετών, των οποίων η ΕΟΠ δεν ελέγχθηκε επαρκώς με μονοθεραπεία με dorzolamide ή timolol, έλαβαν DOTIZ με μία ανοιχτή διαδικασία. Η αποτελεσματικότητα σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε αυτή τη μικρή ομάδα ασθενών, η χορήγηση DOTIZ, δύο φορές την ημέρα ήταν γενικά καλά ανεκτή με 19 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία και 11 ασθενείς που διέκοψαν για χειρουργική επέμβαση, αλλαγή της θεραπείας ή άλλους λόγους.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Dorzolamide Hydrochloride

Αντίθετα με τους χορηγούμενους από το στόμα αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, η τοπική χορήγηση της dorzolamide hydrochloride επιτρέπει στο φάρμακο να ασκεί τη δράση του απ' ευθείας στον οφθαλμό σε αισθητά χαμηλότερες δόσεις και ως εκ τούτου με μικρότερη συστηματική έκθεση. Σε κλινικές μελέτες αυτό είχε ως αποτέλεσμα της μείωση της ΕΟΠ χωρίς την εμφάνιση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας ή μεταβολές των ηλεκτρολυτών που είναι

χαρακτηριστικό των από του στόματος χορηγούμενων αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης.

Όταν η dorzolamide χορηγείται τοπικά, φθάνει στην συστηματική κυκλοφορία. Για την εκτίμηση της πιθανής συστηματικής αναστολής της καρβονικής ανυδράσης μετά από τοπική χορήγηση, μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου και του μεταβολίτη του στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στο πλάσμα, καθώς επίσης και η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Κατά τη μακροχρόνια χορήγηση, η dorzolamide αθροίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια ως αποτέλεσμα της εκλεκτικής σύνδεσης με τη CA-II ενώ εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις ελεύθερου φαρμάκου παραμένουν στο πλάσμα. Το αρχικό φάρμακο σχηματίζει ένα N-αποαιθυλιωμένο μεταβολίτη ο οποίος αναστέλλει την CA-II σε μικρότερο βαθμό από ότι το αρχικό φάρμακο καθώς επίσης αναστέλλει και ένα μικρότερο δραστικό ισόένζυμο (CA-I). Ο μεταβολίτης επίσης αθροίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια όπου συνδέεται πρωτίστως με την CA-I. Η dorzolamide συνδέεται σε μέτριο βαθμό με τις πρωτείνες του πλάσματος (περίπου 33%). Η dorzolamide απεκκρίνεται αυτούσια κυρίως με τα ούρα: ο μεταβολίτης της επίσης αποβάλλεται στα ούρα.

Μετά το τέλος της χορήγησης, η dorzolamide απομακρύνεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια μη γραμμικά, με αποτέλεσμα αρχικά να έχουμε ταχεία ελάττωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου, η οποία ακολουθείται από μία φάση βραδύτερης αποβολής με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 4 μήνες.

Όταν η dorzolamide δόθηκε από το στόμα ώστε να προσομοιαστεί με την υψηλότερη συστηματική έκθεση μετά από μακροχρόνια τοπική οφθαλμική χορήγηση, σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μέσα σε 13 εβδομάδες. Στη σταθερή αυτή κατάσταση πράγματι δεν υπήρχε καθόλου ελεύθερο φάρμακο ή μεταβολίτης του στο πλάσμα: η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια ήταν μικρότερη από εκείνη που θεωρείται απαραίτητη για τη φαρμακολογική επίδραση στη νεφρική λειτουργία ή την αναπνοή. Παρόμοια φαρμακοκινητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια τοπική χορήγηση dorzolamide hydrochloride. Ωστόσο σε μερικούς ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κατ' εκτίμηση CrCL 30-60ml/min) βρέθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αλλά όχι ιδιαίτερης σημασίας διαφορές στην αναστολή της καρβονικής ανυδράσης, ενώ καμία κλινικά σημαντική συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αποδόθηκε σε αυτό το εύρημα.

Timolol Maleate

DOTIZ

Σε μία μελέτη όπου μετρήθηκε η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα έξι ατόμων, η συστηματική έκθεση στο timolol τοπική χορήγηση του οφθαλμικού διαλύματος timolol 0.5% δύο φορές ημερησίως. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά την πρωινή χορήγηση ήταν 0,46ng/ml, και μετά την απογευματινή δόση ήταν 0,35ng/ml.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Το οφθαλμικό και συστηματικό προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών είναι καλά τεκμηριωμένο. Επιπλέον δεν εμφανίστηκαν οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε πειραματόζωα που τους χορηγήθηκε τοπικά οφθαλμικό διάλυμα dorzolamide hydrochloride και timolol maleate ή ταυτόχρονη χορήγηση dorzolamide hydrochloride και timolol maleate. Μελέτες in vivo και in vitro με κάθε ένα από τα συστατικά δεν αποκάλυψαν μεταλλαξιογόνο δυνατότητα. Επομένως με θεραπευτικές δόσεις δεν αναμένεται κανένας σημαντικός κίνδυνος για την ανθρώπινη ασφάλεια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος των εκδόχων:

Hydroxyethyl cellulose, mannitol, sodium citrate, sodium hydroxide, water for injection, benzalkonium chloride

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Το DOTIZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη.

6.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τη φύλαξη

Να φυλάσσετε το φιαλίδιο στον εξωτερικό περιέκτη, ώστε να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

BT x 1 VIAL x 5 ML

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αποφεύγουν την επαφή του άκρου του φιαλιδίου με τον οφθαλμό ή τις γύρω περιοχές.

Οι ασθενείς πρέπει επίσης να ενημερώνονται ότι η λάθος χρήση των οφθαλμικών διαλυμάτων μπορεί να προκαλέσει την επιμόλυνσή τους από κοινά βακτηρίδια που αποτελούν αιτία οφθαλμικών μολύνσεων. Η χρήση επιμολυσμένων διαλυμάτων μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον οφθαλμό και επακόλουθη απώλεια της όρασης.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τη σωστή χρήση των φιαλιδίων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

21342/19-3-2009