CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 20 mg dorzolamidu (w postaci dorzolamidu chlorowodorku) oraz 5 mg tymololu (w postaci tymololu maleinianu). Każda kropla zawiera 0,6 mg dorzolamidu i 0,15 mg tymololu.

Substancja pomocnicza: 0,075 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty do lekko opalizującego, prawie bezbarwny lekko lepki roztwór o wartości pH około 5,6 i osmolarności około 280 mOsmol/L.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

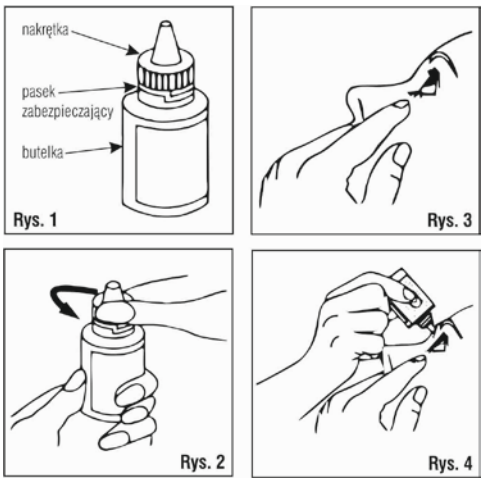
Dawka wynosi jedną kroplę produktu Candotim do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.
Jeśli stosowany jest jednocześnie z innymi produktami leczniczymi podawanymi do oczu, przerwa pomiędzy podaniem kolejnych produktów powinna wynosić co najmniej 10 minut.

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

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.
Wchłanianie substancji czynnej do krążenia ogólnego można ograniczyć, uciskając ujście przewodu nosowo-łzowego lub zamykając oczy na 2 minuty. Taki zabieg może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz nasilenia miejscowego działania produktu leczniczego.

Instrukcja stosowania do przekazania pacjentowi

1. Przed pierwszym użyciem produktu należy upewnić się, że plastikowa plomba w postaci paska, znajdująca się pomiędzy nakrętką a szyjką butelki jest nieuszkodzona (Rys. 1).
2. Aby zerwać plombę i otworzyć butelkę należy odkręcić nakrętkę przekręcając tak jak wskazuje zamieszczona strzałka (Rys. 2).
3. Odchylić głowę do tyłu i delikatnie odciągnąć dolną powiekę w dół, aby utworzyć kieszonkę pomiędzy powieką a gałką oczną (Rys. 3).
4. Należy odwrócić butelkę i lekko ją nacisnąć (Rys. 4) tak, aby do oka dostała się jedna kropla, tak jak zalecił lekarz.
   NIE NALEŻY DOTYKAĆ KOŃCÓWKĄ KROPLOMIERZA DO OKA LUB POWIEKI.
5. Zamknąć oko i przycisnąć palcem wewnętrzny kącik oka przez około 2 minuty. Uniemożliwi to spływanie kropli kanalikiem łzowym.
6. W celu zakroplenia leku do drugiego oka, jeśli jest to wskazane przez lekarza, należy powtórzyć czynności opisane w punktach od 3 do 5.
   Kroplomierz jest tak zaprojektowany, aby zapewnić prawidłową wielkość kropli. **Nie należy** powiększać otworu w końcówce kroplomierza.
7. Natychmiast po użyciu nałożyć i zakręcić nakrętkę tak, aby dokładnie przylegała do butelki. Nie należy nakrętki dokręcać zbyt mocno.
8. Po wykorzystaniu przepisanej przez lekarza ilości produktu, w butelce pozostaje jego niewielka ilość. Jest to nadmiar dodany celowo, aby zapewnić możliwość wykorzystania produktu w ilości przepisanej przez lekarza. Nie należy więc usiłować wycisnąć nadmiaru produktu z butelki.



Dzieci i młodzież:

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).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Candotim jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na jedną lub obie substancje czynne, bądź którykolwiek ze składników produktu wymienionych w punkcie 6.1,
- nadreaktywnością dróg oddechowych, w tym astmą oskrzelową występującą aktualnie lub w wywiadzie oraz chorych z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowo-przedsionkowego, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym przy pomocy rozrusznika serca, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogennym;
- ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasicą hiperchloremiczną.

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 inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Z uwagi na zawarty w tym produkcie leczniczym tymolol o działaniu beta-adrenolitycznym, istnieje możliwość wystąpienia takich samych sercowo-naczyniowych, pulmonologicznych i innych działań niepożądanych produktu leczniczego, jakie obserwuje się po podaniu ogólnym leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania produktu leczniczego do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2.

Zaburzenia serca:
U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz hipotensją należy przeprowadzić krytyczną ocenę leczenia beta-adrenolitykami i rozważyć zastosowanie innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego należy obserwować pod kątem występowania oznak wskazujących na pogorszenie tych schorzeń oraz działań niepożądanych.
Ze względu na niekorzystny wpływ na czas przewodzenia impulsów elektrycznych, beta-adrenolityki powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe:
Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (tj. z ciężką postacią choroby Raynauda lub z zespołem Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego:
Po podaniu niektórych leków okulistycznych o działaniu beta-adrenolitycznym zgłaszano występowanie reakcji ze strony układu oddechowego, w tym zgonów spowodowanych skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Candotim u osób z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).
Produkt leczniczy można podać tym pacjentom tylko wówczas, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Zaburzenia czynności wątroby:
Nie badano zastosowania tego produktu leczniczego u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy w tej grupie pacjentów.

Układ odpornościowy i nadwrażliwość
Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych stosowanych miejscowo, ten produkt może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Dorzolamid zawiera grupę sulfonoamidową, typową dla sulfonoamidów. Z tego względu te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym sulfonoamidów, mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym w tym ciężkie reakcje np. w postaci zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej epidermolizy naskórka. W przypadku stwierdzenia objawów ciężkich działań niepożądanych lub nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

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 Candotim.

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

Jednocześnie stosowane leki
Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe czy też znane ogólnoustrojowe skutki blokady receptorów beta-adrenergicznych mogą być silniejsze w przypadku podania tymololu pacjentom przyjmującym już lek beta-adrenolityczny o działaniu ogólnym. U tych pacjentów należy ściśle obserwować reakcję. Nie zaleca się stosowania jednocześnie dwóch podawanych miejscowo leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania jednocześnie dorzolamidu i doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej.

Przerwanie leczenia
Podobnie jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych stosowanych ogólnie, jeśli jest konieczne zakończenie terapii tymololem w postaci roztworu kropli do oczu u chorych z chorobą wieńcową, produkt należy odstawiać stopniowo.

Dodatkowe skutki zablokowania receptorów beta-adrenergicznych

Hipoglikemia/cukrzyca
Należy zachować ostrożność podczas leczenia lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne ponieważ mogą one maskować niektóre przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej hipoglikemii u pacjentów z nieustabilizowaną cukrzycą lub hipoglikemią.

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

Choroby rogówki
Leki okulistyczne o działaniu beta-adrenolitycznym mogą wywołać objawy suchego oka. Należy zatem zachować ostrożność w przypadku ich stosowania u pacjentów z chorobami rogówki.

Znieczulenie do zabiegów operacyjnych
Leki okulistyczne o działaniu beta-adrenolitycznym mogą hamować ogólnoustrojowy efekt pobudzenia receptorów beta-adrenergicznych przez takie leki, jak np. adrenalina. Jeśli pacjent stosuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

Terapia lekami beta-adrenolitycznymi może pogorszyć objawy *myasthenia gravis*.

Dodatkowe skutki hamowania anhydrazy węglanowej
Leczenie doustnymi inhibitorami anhydrazy węglanowej jest związane z występowaniem kamicy układu moczowego wskutek zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, szczególnie u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie. Pomimo, że podczas stosowania produktu leczniczego Candotim nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ Candotim zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhydrazy węglanowej, który jest wchłaniany do krążenia ogólnego, u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie ryzyko wystąpienia kamicy układu moczowego może być zwiększone podczas stosowania tego produktu leczniczego.

Inne
Leczenie pacjentów z ostrą jaskrą zamykającego się kąta, oprócz stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, wymaga dodatkowo interwencji terapeutycznej. Nie badano zastosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ostrą jaskrą zamykającego się kąta.

U pacjentów z istniejącymi przewlekłymi uszkodzeniami rogówki i (lub) po wewnątrzgałkowym zabiegu chirurgicznym, odnotowano obrzęk i nieodwracalną dekompensację rogówki podczas stosowania dorzolamidu. Możliwość rozwoju obrzęku rogówki jest bardziej prawdopodobna u pacjentów ze zmniejszoną liczbą komórek śródbłonka. Zalecając stosowanie produktu leczniczego Candotim pacjentom z tej grupy, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności.

Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) po zabiegach filtracyjnych zgłaszano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka.

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

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

Dzieci i młodzież
Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji dorzolamidu z tymololem w postaci kropli do oczu z innymi produktami leczniczymi.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z następującymi produktami leczniczymi działającymi ogólnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-I), antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym i z hormonami (np. estrogen, insulina, tyroksyna).

Jednak istnieje potencjalne niebezpieczeństwo występowania addycyjnego działania prowadzącego do obniżenia ciśnienia tętniczego i (lub) znacznej bradykardii w przypadku jednoczesnego stosowania beta-adrenolityków w postaci kropli do oczu wraz z doustnymi lekami blokującymi kanał wapniowy, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, lekami przeciwarytmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, guanetydyną.

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

Rzadko opisywano rozszerzenie źrenic w przypadku jednoczesnego stosowania kropli do oczu zawierających beta-adrenolityk i adrenalinę (epinefrynę).

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać działanie hipoglikemiczne leków przeciwcukrzycowych.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego Candotim 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
Brak jest wystarczającej ilości danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Nie należy stosować tymololu w czasie ciąży, o ile nie ma wyraźnej potrzeby. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2.

W badaniach epidemiologicznych nie wykazano potencjału wywoływania wad rozwojowych, ale stwierdzono ryzyko zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego w przypadku stosowania beta-adrenolityków podawanych doustnie. Oprócz tego u noworodków obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, hipotensję, zespół zaburzeń oddechowych oraz hipoglikemię), kiedy beta-adrenolityki podawano do czasu porodu. W przypadku podawania tego produktu leczniczego do czasu porodu należy ściśle monitorować stan noworodka w pierwszych dniach życia.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy dorzolamid przenika do mleka ludzkiego. U potomstwa karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid obserwowano zmniejszone przybieranie na wadze. Beta-adrenolityki przenikają do mleka ludzkiego. Jednak w przypadku podawania tymololu w postaci kropli do oczu w dawkach terapeutycznych prawdopodobieństwo przedostania się leku do pokarmu kobiecego w ilości wystarczającej do wywołania u niemowlęcia objawów klinicznych blokady receptorów beta-adrenergicznych jest niewielkie. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2. Produktu leczniczego Candotim nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych obserwowano działania niepożądane zbliżone do obserwowanych uprzednio podczas stosowania chlorowodorku dorzolamidu i (lub) maleinianu tymololu.

W badaniach klinicznych dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu 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).

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. W związku z tym istnieje możliwość wystąpienia podobnych działań niepożądanych, jakie obserwuje się po podaniu ogólnym leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. Wymienione działania niepożądane zawierają objawy obserwowane w grupie beta-adrenolityków stosowanych do oczu.

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

Bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10000 do <1/1000), Bardzo rzadko (<1/10000) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Postać	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nie znana**
Zaburzenia układu immunologicznego	dorzolamidu chlorowodorek, krople do oczu, roztwór,				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja	
	tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór,				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa oraz uogólniona, reakcje anafilaktyczne	świąd
Zaburzenia metaboli-zmu i odżywiania	tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór					hipoglike-mia
Zaburzenia psychiczne	tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór			depresja*	bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci	
Zaburzenia układu nerwowego	dorzolamidu chlorowodorek, krople do oczu, roztwór,		ból głowy*		zawroty głowy*, parestezje*	
	tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór		ból głowy*	zawroty głowy*, omdlenie*	parestezje*, nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów	

					Myastenia gravis, osłabienie popędu płciowego*, incydent naczyniowo-mózgowy*, niedokrwienie mózgu	
Zaburzenia oka	dorzolamidu chlorowodo-rek / tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór	pieczenie i kłucie	nastrzyknięcie spojówki, niewyraźne widzenie, erozje rogówki, swędzenie oczu, łzawienie			
	dorzolamidu chlorowodo-rek, krople do oczu, roztwór,		stan zapalny powiek*, podrażnienie powiek*	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*	podrażnienie z zaczerwienieniem * i bólem*, sklejanie powiek*, przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, hipotonia gałki ocznej*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*	
	tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór		przedmiotowe i podmiotowe objawy podrażnienia oka, w tym zapalenie brzegów powiek*, zapalenie rogówki*, osłabienie czucia rogówkowego i objawy suchego oka*	zaburzenia widzenia, w tym zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)*	opadanie powieki, dwojenie (podwójne widzenie), odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych* (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)	swędzenie oczu, łzawienie, zaczerwie-nienie, niewyraźne widzenie, erozje rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	tymololu maleinian krople do oczu, roztwór				szumy uszne*	
Zaburzenia serca	tymololu maleinian,			bradykardia*	ból w klatce piersiowej*,	blok przedsion-

	krople do oczu, roztwór				kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa niewydolność serca*, zatrzymanie czynności serca*, blok serca	kowo-komorowy, niewydo-lność serca
Zaburzenia naczyniowe	tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór				niskie ciśnienie*, chromanie, zjawisko Raynauda*, zimne dłonie i stopy*	
Zaburzenia układu oddechowe-go, klatki piersiowej i śródpiersia	dorzolamidu chlorowodo-rek / tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór		zapalenie zatok		skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli	
	dorzolamidu chlorowodo-rek, krople do oczu, roztwór,				krwawienie z nosa*	
	tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór			duszność*	skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, niewydolność oddechowa, kaszel*	
Zaburzenia żołądka i jelit	dorzolamidu chlorowodo-rek / tymololu maleinian krople do oczu, roztwór	zaburze-nia smaku				
	dorzolamidu chlorowodo-rek, krople do oczu, roztwór,		nudności*		podrażnienie gardła, suchość jamy ustnej*	
	tymololu maleinian krople do oczu, roztwór,			nudności*, niestrawność *	biegunka, suchość jamy ustnej*	zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	dorzolamidu chlorowodo-rek / tymololu maleinian, krople do oczu roztwór,				kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka	
	dorzolamidu chlorowodo-rek, krople do oczu, roztwór,				wysypka*	
	tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór				łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy*	wysypka skórna
Zaburzenia Mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór				toczeń rumieniowaty układowy	bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	dorzolamidu chlorowodo-rek / tymololu maleinian krople do oczu roztwór			kamica moczowa		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór				choroba Peyroniego*, osłabienie popędu płciowego	zaburzenia funkcji seksua-lnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	dorzolamidu chlorowodo-rek, krople do oczu, roztwór,		osłabienie/ zmęczenie*			
	tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór			osłabienie/ zmęczenie*		

* Działania niepożądane obserwowane także podczas stosowania roztworu do oczu dorzolamidu/tymololu po wprowadzeniu do obrotu.

** Dodatkowe działania niepożądane obserwowane u osób stosujących okulistyczne leki beta-adrenolityczne, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Candotim.

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
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących przypadkowego lub umyślnego połknięcia roztworu kropli do oczu tego produktu leczniczego.

Objawy
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 chlorowodorku 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.

Leczenie
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 Candotim zawiera dwa składniki: dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Obydwa składniki obniżają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, lecz różnią się mechanizmami działania.

Dorzolamidu chlorowodorek jest silnym inhibitorem ludzkiej anhydrazy węglanowej II. Hamowanie anhydrazy 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 nieselektywnym 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. Skojarzone działanie obu tych substancji powoduje dodatkowe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z każdym ze składników podawanych osobno.

Po podaniu miejscowym produkt Candotim 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 Candotim obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując działań niepożądanych towarzyszących przyjmowaniu miotyków, takich jak ślepota nocna, skurcz akomodacyjny i zwężenie źrenicy.

Działania farmakodynamiczne
Działanie kliniczne:
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 i młodzież
Przeprowadzono trzymiesięczne badanie z grupą kontrolną, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu do oczu dorzolamidu chlorowodorku 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 na dobę był ogólnie dobrze tolerowany, przy czym 19 pacjentów stosowało produkt przez cały okres badania, a u 11 pacjentów produkt odstawiono ze względu na zabieg chirurgiczny, zmianę leku lub inne przyczyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorzolamidu chlorowodorek:
Inaczej, niż w przypadku doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej, miejscowe podawanie dorzolamidu chlorowodorku pozwala na bezpośrednie działanie leku w oku po podaniu znacznie mniejszych dawek, 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 anhydrazy węglanowej.

Po podaniu miejscowym, dorzolamid jest wchłaniany do krążenia ogólnego. W celu oceny możliwości ogólnoustrojowego hamowania anhydrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia substancji czynnej i jej metabolitu w erytrocytach i osoczu oraz stopień hamowania anhydrazy węglanowej w erytrocytach. Dorzolamid ulega kumulacji w czerwonych krwinkach w trakcie długotrwałego stosowania w wyniku wybiórczego wiązania się z anhydrazą węglanową II, podczas

gdy w osoczu utrzymuje się bardzo małe stężenie wolnej substancji czynnej. Z macierzystej substancji czynnej powstaje jeden metabolit N-demetylowy, który wykazuje słabsze od substancji macierzystej działanie hamujące anhydrazę węglanową II oraz jest inhibitorem mniej aktywnego izoenzymu anhydrazy węglanowej I. Metabolit także ulega kumulacji w erytrocytach, gdzie wiąże się przede wszystkim z anhydrazą 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.

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 wolnej substancji czynnej ani jej metabolitu; hamowanie anhydrazy węglanowej w erytrocytach było mniejsze, niż założono, że jest to konieczne dla farmakologicznego wpływu na czynność nerek lub oddychanie. Podobne parametry farmakokinetyczne obserwowano po długotrwałym miejscowym podawaniu chlorowodorku dorzolamidu. Jednak u niektórych osób w podeszłym wieku z zaburzeniami 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 anhydrazy węglanowej lub istotne klinicznie działania niepożądane.

Tymololu maleinian:
W badaniu oceniającym stężenie tej 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. Średnie maksymalne 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 produktu leczniczego jest dobrze określony.

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

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 chlorowodorku 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 po zastosowaniu terapeutycznych dawek dorzolamidu z tymololem w postaci kropli do oczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Hydroksyetyloceluloza
Mannitol
Sodu cytrynian dwuwodny

Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Krople do oczu Candotim znajdują się w butelkach z LDPE z kroplomierzem z LDPE i z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Produkt Candotim jest dostępny w następujących opakowaniach: 1, 3 lub 6 butelek po 5 ml lub 10 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

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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