

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dropzol Tim, 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).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każdy ml kropli do oczu, roztworu zawiera 0,075 mg benzalkoniowego chlorku (0,15 mg bezalkoniowego chlorku w postaci 50% roztworu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, nieco lepki, bezbarwny, wodny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dropzol Tim wskazany jest w leczeniu podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub jaskrą torebkową w przypadku, gdy monoterapia miejscowym beta-adrenolitykiem nie jest skuteczna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka wynosi jedną kroplę leku Dropzol Tim do (worka spojówkowego) chorego oka/oczu dwa razy na dobę.

W przypadku stosowania miejscowo więcej niż jednego leku okulistycznego, należy zachować co najmniej 10-minutową przerwę pomiędzy podaniem tych leków.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności umycia rąk przed zastosowaniem leku oraz że należy unikać kontaktu zakraplacza z powierzchnią lub okolicą oka.

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

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

Pacjenci powinni zostać poinformowani o prawidłowym postępowaniu z kroplami do oczu Dropzol Tim.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Skuteczność stosowania leku u dzieci nie została ustalona.

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

Sposób podawania

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 zakrętką jest prawidłowa.
2. Zdjąć zakrętkę 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 zakrętkę i zamknąć butelkę.

Podczas stosowania okluzji lub zamknięcia oczu na 2 minuty, wchłanianie jest zmniejszone. Może to spowodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych i nasilenie działania miejscowego.

4.3 Przeciwwskazania

Dropzol Tim jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadreaktywnością dróg oddechowych w tym astmą oskrzelową występującą aktualnie lub w wywiadzie oraz pacjentów z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia nie kontrolowanym przez rozrusznik, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogenym,
- ciężką niewydolnością nerek ($CrCl < 30$ ml/min) lub kwasicy hiperchloremicznej,
- nadwrażliwością na substancje czynne, bądź którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Działanie na układ sercowo-naczyniowy/oddechowy

Tak jak w przypadku innych leków okulistycznych podawanych miejscowo, produkt ten wchłania się do krążenia ogólnego. Wchodzący w skład produktu tymolol jest beta-adrenolitykiem. Zatem przy podawaniu miejscowym mogą wystąpić takie same działania niepożądane, jakie stwierdzano przy ogólnym podawaniu beta-adrenolityków. Częstość występowania systemowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oczu jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. W celu zmniejszenia wchłaniania produktu leczniczego do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2.

Zaburzenia serca:

U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. choroba niedokrwienna serca, dławica Prinzmetala i niewydolność serca) i niedociśnieniem tętniczym, należy przeprowadzić krytyczną ocenę leczenia beta-adrenolitykami i rozważyć zastosowanie innych substancji czynnych.

Pacjenci z chorobami układu krążenia powinni być obserwowani w kierunku objawów pogorszenia tych chorób i wystąpienia działań niepożądanych.

Ze względu na negatywny wpływ na czas przewodzenia, beta -adrenolityki powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe:

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. z ciężką postacią choroby Raynauda lub zespołem Raynauda) powinni być leczeni z ostrożnością.

Zaburzenia oddychania:

Po podaniu niektórych okulistycznych beta-adrenolityków odnotowano działania niepożądane ze strony układu oddechowego, w tym zgony na skutek skurczu oskrzeli wśród chorych na astmę.

Dropzol Tim należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Niewydolność wątroby

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Dropzol Tim u pacjentów z upośledzeniem funkcji wątroby, z tego względu należy zachować ostrożność w tej grupie chorych.

Immunologia i nadwrażliwość

Tak jak w przypadku innych leków okulistycznych stosowanych miejscowo, ten produkt leczniczy może ulegać wchłanianiu systemowemu.

Dorzolamid zawiera grupę sulfonamidową, która występuje również w sulfonamidach, dlatego po podaniu miejscowym mogą wystąpić takie same działania niepożądane, jak przy podaniu ogólnym sulfonamidów, w tym ciężkie reakcje, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka. Należy przerwać stosowanie produktu, jeśli pojawią się ciężkie działania niepożądane lub objawy nadwrażliwości.

Po podaniu produktu zawierającego dorzolamid i tymolol w postaci kropli do oczu, roztworu stwierdzono miejscowe działania niepożądane ze strony oka, podobne do tych obserwowanych po podaniu kropli do oczu zawierających dorzolamidu chlorowodorek. W przypadku wystąpienia takich działań należy rozważyć odstawienie produktu Dropzol Tim.

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

Jednocześnie stosowane leki:

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania wynikające ze stosowania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne może być nasilony, gdy tymolol jest podawany pacjentom już otrzymującym lek beta-adrenolityczny o działaniu ogólnym. U takich pacjentów należy uważnie 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 anhidrazy węglanowej.

Zakończenie leczenia

Podobnie jak w przypadku beta-adrenolityków podawanych ogólnie, 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:

Beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów z samoistną hipoglikemią lub u pacjentów z cukrzycą chwiejną, jak również beta-adrenolityki mogą maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą także maskować objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie leczenia beta-adrenolitykami może spowodować zaostrzenie objawów.

Choroby rogówki:

Okulistyczne beta-adrenolityki mogą wywoływać suchość oczu. Pacjenci z chorobami rogówki powinni zachowywać ostrożność.

Znieczulenie chirurgiczne:

Preparaty okulistyczne beta-adrenolityczne mogą blokować ogólnoustrojowy efekt pobudzenia receptorów beta-adrenergicznych przez takie leki, jak np. adrenalina. Anestezjolog powinien być poinformowany, gdy pacjent otrzymuje tymolol.

Leczenie beta-adrenolitykami może nasilać objawy *myasthenia gravis*.

Dodatkowe skutki hamowania anhidrazy węglanowej

Leczenie doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej wiązało się z występowaniem kamicy układu moczowego w wyniku zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie. Chociaż nie obserwowano zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej w trakcie stosowania produktu Dropzol Tim, niezbyt często stwierdzano kamicę moczową. Ponieważ produkt Dropzol Tim zawiera miejscowy inhibitor anhidrazy węglanowej, który ulega wchłanianiu systemowemu, pacjenci z kamicą nerkową w wywiadzie mogą być narażeni na większe ryzyko kamicy moczowej podczas stosowania produktu Dropzol Tim.

Inne

Postępowanie w przypadku ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania wymaga interwencji terapeutycznych jako uzupełnienie okulistycznych leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe. Nie badano stosowania produktu Dropzol Tim u pacjentów z ostrą jaskrą z zamkniętym kątem przesączania.

Podczas stosowania dorzolamidu obserwowano obrzęk rogówki i nieodwracalną dekompenzację rogówki u osób z wcześniej istniejącymi przewlekłymi wadami rogówki i/lub zabiegami chirurgicznymi wewnątrz gałki ocznej w wywiadzie. Istnieje większe prawdopodobieństwo rozwoju obrzęku rogówki u pacjentów z małą liczbą komórek śródbłonka. Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu Dropzol Tim u takich pacjentów.

Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid), stwierdzano występowanie odwarstwienia naczyniówki po zabiegach filtracyjnych.

Tak jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych przeciwko jaskrze, u niektórych pacjentów obserwowano po długotrwałym leczeniu zmniejszoną wrażliwość na maleinian tymololu podawany do oczu. Jednak w badaniach klinicznych, w których obserwowano 164 osoby przez co najmniej trzy lata, nie stwierdzono istotnej różnicy w średniej wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego po wstępnej stabilizacji.

Stosowanie soczewek kontaktowych:

Produkt Dropzol Tim zawiera benzalkoniowy chlorek jako substancję konserwującą, powodującą przebarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Przed podaniem leku należy usunąć soczewki kontaktowe i założyć je ponownie dopiero po co najmniej 15 minutach.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek powoduje podrażnienie oczu, objawy suchości oczu i może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z suchym okiem oraz u pacjentów, u których może dojść do pogorszenia stanu rogówki.

Pacjenci powinni być monitorowani w przypadku długotrwałego stosowania.

Dzieci i młodzież

Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań interakcji produktu.

W badaniach klinicznych produkt Dropzol Tim krople do oczu, roztwór stosowano wraz z następującymi lekami działającymi ogólnie, nie stwierdzając niepożądanych interakcji: inhibitorami ACE, antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi przeciwzapalnymi produktami leczniczymi, w tym kwasem acetylosalicylowym oraz hormonami (np. estrogenami, insuliną, tyroksyną).

Istnieje możliwość działania addycyjnego i w efekcie obniżenia ciśnienia tętniczego i wystąpienia niedociśnienia tętniczego i (lub) znacznej bradykardii przy równoczesnym podawaniu roztworu do oczu okulistycznych beta-adrenolityków z doustnymi antagonistami kanału wapniowego, lekami uwalniającymi aminy katecholowe, beta-adrenolitykami, lekami przeciwartmicycznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, guanetędynam, lekami opioidowymi oraz inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitor monoaminooksydazy MAO).

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

Chociaż sam lek Dropzol Tim ma niewielki wpływ lub nie ma wpływu na wielkość źrenic, czasami obserwowano rozszerzenie źrenicy po równoczesnym podaniu okulistycznych beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).

Beta-adrenolityki mogą nasilać działanie hipoglikemiczne leków przeciwcukrzycowych.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu Dropzol Tim nie należy stosować podczas ciąży.

Dorzolamid

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu w czasie ciąży.

Badania na królikach otrzymujących dorzolamid w dawkach toksycznych dla matki wykazywały działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

Tymolol

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne. Aby zmniejszyć wchłanianie, patrz punkt 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

Brak informacji dotyczących przenikania dorzolamidu do mleka kobiecego. U karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa.

Beta-adrenolityki są wydzielane do mleka kobiecego. Jednakże, w dawkach terapeutycznych tymololu w postaci kropli do oczu nie jest prawdopodobne, że wystarczająca ilość substancji będzie obecna w mleku matki w celu wywołania efektów klinicznych stosowania beta-adrenolityków u niemowląt. Sposoby zmniejszania wchłaniania, patrz punkt 4.2

Produktu Dropzol Tim nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych specyficznych dla produktu złożonego, zawierającego dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian; ograniczały się one do tych stwierdzanych wcześniej przy stosowaniu dorzolamidu chlorowodorku i (lub) tymololu maleinianu.

Badania kliniczne produktu złożonego, zawierającego dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian prowadzone były z udziałem 1035 osób.

Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie produktu złożonego, zawierającego dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian z powodu miejscowych działań niepożądanych dotyczących oka; około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało leczenie ze względu na miejscowe działania niepożądane wskazujące na alergię lub nadwrażliwość (takie jak zapalenie powiek i zapalenie spojówek).

Podobnie jak inne okulistyczne produkty lecznicze stosowane miejscowo, produkt leczniczy Dropzol Tim 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.

Może to spowodować podobne działania niepożądane jak systemowe beta-adrenolityki. Częstość występowania systemowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oczu jest niższa niż po podaniu systemowym.

Następujące działania niepożądane obserwowano po zastosowaniu produktu zawierającego dorzolamidu chlorowodorku i tymololu maleinianu w postaci roztworu kropli do oczu lub jednego z jego składników w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu na rynek:

Bardzo często: (>1/10)

Często: (>1/100, <1/10)

Niezbyt często: (>1/1000, <1/100)

Rzadko: (>1/10 000, <1/1000)]

Bardzo rzadko: (<1/10 000)

Częstość nieznana – nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Postać produktu leczniczego	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana**
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u> <u>roztwór do oczu</u>				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, reakcja anafilaktyczna	
	Roztwór do oczu maleinianu tymololu				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka, reakcja anafilaktyczna	świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Roztwór do oczu maleinianu tymololu					hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Roztwór do oczu maleinianu tymololu			depresja*	bezsenność*, koszmary nocne*, utrata pamięci	
Zaburzenia układu nerwowego	Roztwór do oczu chlorowodorku dorzolamidu		bóle głowy*		zawroty głowy*, parestezje*	
	Roztwór do oczu maleinianu tymololu		bóle głowy*	zawroty głowy*, omdlenia	parestezje*, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych <i>myasthenia gravis</i> , zmniejszenie popędu płciowego*, udar mózgu*, niedokrwienie mózgu	
Zaburzenia oka:	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u> <u>roztwór do oczu</u>	uczucie pieczenia i kłucia	nastryknięcie spojówki, niewyraźne widzenie,			

			ubytek nabłonka rogówki, swędzenie, łzawienie			
	Roztwór do oczu chlorowodoru dorzolamidu		zapalenie powiek*, podrażnienie powiek*	zapalenie tęczy i ciała rzęskowego*	podrażnienie, w tym zaczerwienienie*, ból*, sklejanie powiek*, przejściowa krótkowzroczność (ustępująca po odstawieniu leku), obrzęk rogówki*, obniżone ciśnienie wewnątrzgałkowe*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*	
	Roztwór do oczu maleinianu tymololu		objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka, zapalenie powiek*, zapalenie rogówki*, zmniejszona wrażliwość rogówki, suchość gałki ocznej*	zaburzenia widzenia, w tym zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach w wyniku odstawienia leków zwężających źrenicę)*	opadanie powieki, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia i odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)* (patrz punkt 4.4)	swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie, zamazany obraz, erozja rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika:	Roztwór do oczu maleinianu tymololu				szum w uszach*	
Zaburzenia serca	Roztwór do oczu maleinianu tymololu			zwolnienie czynności serca*	bóle w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa niewydolność serca*, blok przedsionkowo-komorowy*, zatrzymanie czynności serca*	blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Roztwór do oczu maleinianu tymololu				niedociśnienie tętnicze*, chromanie, objaw Raynauda*, zimne dłonie i stopy*	
Zaburzenia układu oddechowego	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u> roztwór do oczu		zapalenie zatok		duszność, niewydolność oddechowa,	

, klatki piersiowej i śródpiersia:					nieżyt nosa, rzadko skurcz oskrzeli	
	Roztwór do oczu chlorowodorku dorzolamidu				epitaksja	
	Roztwór do oczu maleinianu tymololu			duszność *	skurcz oskrzeli (głównie u osób wcześniej występującą chorobą przebiegającą ze skurczem oskrzeli)*, kaszel*	
Zaburzenia żołądka i jelit:	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u> roztwór do oczu	zaburzenia smaku				
	Roztwór do oczu chlorowodorku dorzolamidu		nudności*		podrażnienie gardła, suchość jamy ustnej*	
	Roztwór do oczu maleinianu tymololu			nudności*, dyspepsja*	biegunka, suchość jamy ustnej*	zaburzenia smaku, ból brzucha, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u> roztwór do oczu				kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnson'a, toksyczno-rozplywna martwica naskórka	
	Roztwór do oczu chlorowodorku dorzolamidu				wysypka*	
	Roztwór do oczu maleinianu tymololu				łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrenie łuszczycy*	wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Roztwór do oczu maleinianu tymololu				toczeń rumieniowaty układowy	ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u> roztwór do oczu			kamica moczowa		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Roztwór do oczu maleinianu tymololu				choroba Peyroniego*, zmniejszenie libido	zaburzenia czynności seksualnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	Roztwór do oczu chlorowodorku dorzolamidu		osłabienie, zmęczenie*			
	Roztwór do			osłabienie,		

	oczu maleinianu tymololu			zmęczenie*		
--	-----------------------------	--	--	------------	--	--

*Te działania niepożądane obserwowano także po wprowadzeniu na rynek produktu zawierającego dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian w postaci roztworu kropli do oczu.

**Dodatkowe działania niepożądane obserwowano w przypadku beta-adrenolityków oftalmicznych i mogą one potencjalnie wystąpić z produktem leczniczym Dropzol Tim.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących przypadkowego lub umyślnego poknięcia produktu leczniczego, zawierającego dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian w postaci roztworu kropli do oczu.

Objawy

Istnieją doniesienia o nieumyślnym przedawkowaniu roztworu do oczu tymololu maleinianu. Obserwowano wówczas objawy ogólne podobne do występujących po zastosowaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne działających ogólnie takie jak bóle i zawroty głowy, spłycenie oddechu, zwolnienie czynności serca, skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca. Najczęstszymi objawami, jakich można oczekiwać przy przedawkowaniu dorzolamidu, są zaburzenia elektrolitowe, kwasica i ewentualnie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania dorzolamidu chlorowodorku u ludzi w wyniku przypadkowego lub celowego poknięcia. Po spożyciu stwierdzano senność. Przy podaniu miejscowym obserwowano: nudności, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, zaburzenia marzeń sennych i dysfagię.

Leczenie

Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące. 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 stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę - leki β -adrenolityczne - tymolol w połączeniach.

Kod ATC: S01E D51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Dropzol Tim zawiera dwa składniki: dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian. Oba te składniki obniżają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, lecz różnią się mechanizmami działania.

Chlorowoderek dorzolamidu silnie hamuje aktywność ludzkiej anhidrazy węglanowej typu II. Zahamowanie aktywności tego enzymu w aparacie rzęskowym zmniejsza wydzielanie cieczy wodnistej, prawdopodobnie przez spowolnienie tworzenia jonów wodorowęglanowych z następowym ograniczeniem transportu sodu i płynu. Maleinian tymololu nieselektywnie blokuje receptory beta-adrenergiczne. Nie określono precyzyjnie mechanizmu, w którym obniża on ciśnienie śródgałkowe, chociaż badania z wykorzystaniem fluoresceiny i tonografii wykazują, że głównym działaniem może być zmniejszenie produkcji cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach obserwowano także niewielki wzrost odpływu cieczy. Łączne działanie obu substancji prowadzi do obniżenia ciśnienia śródgałkowego w większym stopniu, niż w przypadku ich osobnego podawania.

Po zastosowaniu miejscowym produkt leczniczy Dropzol Tim obniża podwyższone ciśnienie śródgałkowe, niezależnie od tego czy jest ono związane z jaskrą, lub też nie. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka uszkodzenia nerwu wzrokowego i ograniczenia pola widzenia związanego z jaskrą.

Produkt leczniczy Dropzol Tim obniża ciśnienie śródgałkowe nie wywołując działań niepożądanych, takich jak: ślepotą nocną, skurcz akomodacji i zwężenie źrenicy, które są często obserwowane przy stosowaniu leków zwężających źrenicę.

Działania farmakodynamiczne

Działanie kliniczne:

Przeprowadzono badania kliniczne trwające do 15 miesięcy w celu porównania działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu leczniczego, zawierającego dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian w postaci roztworu kropli do oczu *b.i.d.* (rano i wieczorem) z 0,5% tymololem 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. Byli to zarówno pacjenci nieleczeni, jak i osoby, u których nie uzyskano właściwej kontroli przy monoterapii tymololem. Przed włączeniem do badania, większość pacjentów leczono miejscowo beta-adrenolitykiem w monoterapii. W analizie połączonych wyników badań, działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu leczniczego, zawierającego dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian w postaci roztworu kropli do oczu stosowanego 2 razy na dobę było większe, niż stosowanego w monoterapii 2% dorzolamidu 3 razy na dobę lub 0,5% tymololu stosowanego 2 razy na dobę. Działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu leczniczego, zawierającego dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian w postaci roztworu kropli do oczu stosowanego 2 razy na dobę było takie samo, jak przy leczeniu skojarzonym dorzolamidem stosowanym 2 razy na dobę i tymololem stosowanym 2 razy na dobę. Wykazano działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu leczniczego, zawierającego dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian w postaci roztworu kropli do oczu stosowanego 2 razy na dobę przy pomiarach o różnych porach dnia i działanie to utrzymywało się w trakcie długotrwałego stosowania.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono 3 miesięczne badanie z grupą kontrolną, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa 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 i powyżej, z niewłaściwą kontrolą ciśnienia wewnątrzgałkowego przy monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymało w fazie otwartej badania produkt leczniczy, zawierający dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian w postaci roztworu kropli do oczu. Nie oceniono skuteczności u tych dzieci. W tej małej grupie pacjentów produkt leczniczy zawierający dorzolamidu chlorowoderek i tymololu maleinian w postaci roztworu kropli do oczu podawany dwa razy na dobę 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 produktu leczniczego 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.

Wchłanianie

Przy podaniu miejscowym, dorzolamid przenika do krążenia ogólnego. W celu oceny możliwości ogólnoustrojowego hamowania anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia produktu leczniczego i jego metabolitu w erytrocytach i osoczu oraz zahamowanie anhidrazy węglanowej w erytrocytach.

Dystrybucja

Dorzolamid ulega kumulacji w czerwonych krwinkach w trakcie przewlekłego stosowania w wyniku wybiórczego wiązania się z anhidrazą węglanową typu II, podczas gdy w osoczu utrzymuje się bardzo małe stężenie wolnego produktu leczniczego. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (w około 33%).

Metabolizm

Produkt leczniczy 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.

Eliminacja

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 produktu leczniczego, 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 produktu leczniczego 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 CrCl 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

Wchłanianie

W badaniu oceniającym stężenie substancji czynnej 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.

Dorzolamidu chlorowoderek

Badania na królikach otrzymujących dorzolamid w dawkach toksycznych dla matki wywołujących kwasicę metaboliczną wykazały wady trzonów kręgow u płodów.

Tymololu maleinian

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego.

Ponadto nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych dotyczących oka u zwierząt, którym miejscowo podawano roztwór do oczu dorzolamidu chlorowodorku i tymololu maleinianu lub dorzolamidu chlorowoderek 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 leczniczego Dropped Tim.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 241)
Hydroksyetyloceluloza
Sodu cytrynian
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Benzalkoniowy chlorek, roztwór 50%
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Od pierwszego otwarcia butelki: 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z MDPE z kropłomierzem z LDPE, z zakrętką z HDPE, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1, 3 oraz 6 butelek po 5 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

S-LAB Sp. z o.o.
ul. Kiełczowska 2
55-095 Mirków

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18 611

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

2011-08-23/2018-02-21

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO