

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Timo-COMOD 0,5 %
5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu Timo-COMOD 0,5 % zawiera 5 mg tymololu (*Timololum*) w postaci maleinianu tymololu (6,84 mg).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: produkt leczniczy zawiera 133,6 mg fosforanów w każdym 10 ml, co odpowiada 13,36 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie śródgałkowe
- Podwyższone ciśnienie śródgałkowe w jaskrze z otwartym kątem przesączania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykle podaje się 2 razy na dobę 1 kroplę roztworu do worka spojówkowego chorego oka. Timo-COMOD 0,5 % może być stosowany długotrwale.

Ustalając dawkowanie należy zwracać uwagę na to, że początkowo obniżenie ciśnienia może wynosić 50 %, a następnie działanie leku może się osłabić (zjawisko tachyfilaksji). Po 3 do 12 miesiącach następuje stabilizacja obniżenia ciśnienia śródgałkowego. Regularna kontrola ciśnienia w pierwszych dniach terapii jest bardzo ważna. Po doustnym podaniu beta-adrenolityków, trzeba liczyć się także z obniżeniem ciśnienia śródgałkowego, dlatego należy sprawdzić czy podawanie tymololu w postaci kropli do oczu jest nadal konieczne.

W przypadku ogólnego podawania beta-adrenolityków, skuteczność działania beta-adrenolityku zakraplanego do oka jest zwykle obniżona. U pacjentów z mocno zabarwioną tęczęwką wystąpienie obniżenia ciśnienia jest opóźnione, a działanie może być słabsze.

Możliwe wchłanianie ogólnoustrojowe po zakropleniu do oka można zmniejszyć uciskając palcem przewód nosowo-łzowy na około 2 minuty lub poprzez zamknięcie powieki. Może to prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i wzmocnienia miejscowego działania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podane powyżej zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się także do tej grupy pacjentów.

Wcześnieiki i niemowlęta

U wcześniaków w pojedynczych przypadkach zgłaszano bezdech, prawdopodobnie w związku z ich niedojrzałością. Z uwagi na możliwość działania na centralny układ nerwowy nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u wcześniaków i niemowląt. W pewnych przypadkach stwierdzono, że stosowanie tymololu w postaci kropli do oczu u wcześniaków i niemowląt wywoływało wyraźnie większe stężenia tymololu w surowicy niż u dorosłych. Dlatego też należy dokonać dokładniejszej oceny stanu niemowląt przed rozpoczęciem leczenia tymololem, a także po rozpoczęciu leczenia i dokładnie obserwować je pod kątem wystąpienia objawów ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych.

Dzieci i młodzież

Ze względu na ograniczone dane stosowanie tymololu można zalecić jedynie w przypadku pierwotnej jaskry wrodzonej i pierwotnej jaskry młodzieńczej przez okres przejściowy, podczas którego pacjent oczekuje na decyzję dotyczącą leczenia operacyjnego oraz w przypadku niepowodzenia leczenia operacyjnego podczas oczekiwania na zastosowanie innych rodzajów leczenia.

Dawkowanie:

Lekarz powinien dokładnie rozważyć korzyści i zagrożenia związane z leczeniem tymololem u dzieci. Przed zastosowaniem tymololu należy zebrać szczegółowy wywiad pediatryczny i przeprowadzić szczegółowe badanie fizykalne w celu ustalenia ewentualnego występowania schorzeń układowych.

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie można w chwili obecnej przedstawić żadnych konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.1).

Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, zaleca się stosowanie produktu leczniczego zawierającego najniższą dawkę substancji czynnej (0,1 %) raz na dobę. Jeśli dawka ta nie zapewnia wystarczającej kontroli ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć ostrożne zwiększanie dawkowania maksymalnie do dwóch kropli na dobę do zmienionego chorobowo oka. W przypadku podawania dwa razy na dobę należy zachować 12-godzinny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami.

Ponadto przez godzinę lub dwie po podaniu pierwszej dawki należy uważnie obserwować pacjentów, szczególnie noworodki, w gabinecie lekarskim oraz ściśle monitorować pod kątem ewentualnych miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych do chwili przeprowadzenia leczenia operacyjnego. W przypadku stosowania u dzieci stężenie substancji czynnej wynoszące 0,1 % powinno być wystarczające.

Sposób podawania:

W celu uniknięcia możliwych działań niepożądanych dawka jednorazowa powinna wynosić tylko jedną kroplę.

Wchłanianie miejscowo podawanych beta-adrenolityków do krwioobiegu po wkropleniu leku można ograniczyć poprzez uciskanie przewodu nosowo-łzowego i jak najdłuższe trzymanie oczu zamkniętych (np. przez 3-5 minut).

Nie dotykać zakraplaczem do oka, powieki, okolic oka lub innych powierzchni, ponieważ może to spowodować zakażenie zakraplacza.

Patrz także punkty 4.4 i 5.2.

Czas trwania leczenia:

U dzieci i młodzieży tymolol stosuje się w leczeniu tymczasowym (patrz wyżej).

4.3 Przeciwwskazania

Krople do oczu Timo-COMOD 0,5 % są przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub na inne leki beta-adrenolityczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1,
- nadreaktywnością dróg oddechowych, w tym astmą oskrzelową występującą aktualnie lub w wywiadzie oraz ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym przez rozrusznik, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym,

- ciężkim alergicznym nieżytem nosa,
- ze zwyrodnieniem rogówki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak inne leki podawane miejscowo do oczu, tymolol jest także wchłaniany ogólnoustrojowo. Ze względu na zawartość tymololu, który ma działanie beta-adrenergiczne, mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego i płuc, jak w przypadku stosowania ogólnoustrojowych leków beta-adrenolitycznych. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych jest mniejsza w przypadku stosowania do oka w porównaniu ze stosowaniem ogólnoustrojowym. Zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala czy niewydolnością serca) i niedociśnieniem stosowanie leczenia beta-adrenolitykami jest oceniane negatywnie i zaleca się rozważenie zastosowania leczenia innymi produktami leczniczymi. Pacjenci z chorobami układu krążenia powinni być obserwowani pod kątem objawów zaostrzenia tych chorób i działań niepożądanych. Z uwagi na negatywny wpływ na czas przewodzenia, beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia. Przed rozpoczęciem stosowania leku Timo-COMOD 0,5 % należy odpowiednio wyrównać niewydolność serca. U pacjentów z ciężką chorobą serca w wywiadzie należy obserwować występowanie objawów niewydolności serca i przeprowadzać u nich kontrolę tętna.

Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. z ciężką postacią choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego

Po podaniu pewnych leków okulistycznych zawierających beta-adrenolityki odnotowano występowanie niepożądanych reakcji ze strony układu oddechowego, w tym zgonów spowodowanych skurczem oskrzeli u chorych z astmą oskrzelową.

Produkt leczniczy Timo-COMOD 0,5% powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami.

Hipoglikemia/cukrzyca

Beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do samoistnej hipoglikemii lub z niestabilną cukrzycą, bowiem leki adrenolityczne mogą maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą też maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

Beta-adrenolityki podawane do oka mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z chorobami rogówki.

Inne leki beta-adrenolityczne

Wpływ na ciśnienie śródgałkowe lub znane działania ogólnoustrojowe leków beta-adrenolitycznych mogą ulec nasileniu, jeśli tymolol jest podawany pacjentom, którzy są leczeni lekami beta-adrenolitycznymi podawanymi ogólnie. Należy ściśle obserwować reakcje u tych pacjentów. Nie zaleca się podawania dwóch beta-adrenolityków stosowanych miejscowo (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych pacjenci z atopią lub ciężką reakcją anafilaktyczną na różne alergenów w wywiadzie mogą silniej reagować na ponowny kontakt z tymi alergenami i mogą nie reagować na standardowe dawki adrenaliny stosowane w celu leczenia reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyniówki

Zgłaszano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka podczas stosowania leków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymolu, acetazolamidu) po zabiegach filtracyjnych.

Znieczulenie przed zabiegami chirurgicznymi

Okulistyczne produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą znosić działanie ogólnoustrojowych beta-agonistów, np. adrenaliny. Jeśli pacjent przyjmuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami ukrwienia mózgu. Jeśli po podaniu kropli do oczu Timo-COMOD 0,5 % wystąpią objawy zmniejszenia przepływu krwi przez naczynia mózgowie, należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego leczenia. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z osłabieniem mięśni, ponieważ zgłaszano przypadki osłabienia mięśni w postaci objawów miastonii, takich jak podwójne widzenie, opadanie powiek i ogólne osłabienie.

Soczewki kontaktowe należy zdjąć przed zakropleniem leku i włożyć ponownie nie wcześniej niż 15 minut po zakropleniu leku.

U pacjentów chorujących na jaskrę z zamkniętym kątem przesączania, bezpośrednim celem leczenia jest ponowne otwarcie kąta przesączania, co wymaga obkurczenia źrenicy lekiem zwężającym źrenicę. Produkt leczniczy Timo-COMOD 0,5 % nie ma wpływu lub ma znikomy wpływ na rozmiar źrenicy. Jeżeli preparat Timo-COMOD 0,5 % podaje się w celu obniżenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjenta z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, należy jednocześnie stosować lek zwężający źrenicę.

Pacjenci powinni być poinformowani, że jeśli podczas leczenia wystąpi inna choroba oczu (np. uraz, zabieg chirurgiczny lub zakażenia) konieczne jest natychmiastowe zasięgnięcie porady lekarza w sprawie dalszego stosowania preparatu z otwartego opakowania do wielorazowego użytku (patrz punkt 6.6). Istnieją doniesienia o bakteryjnym zapaleniu rogówki związanym ze stosowaniem leków do oczu, znajdujących się w pojemnikach do wielorazowego użytku. Pojemniki te zostały zanieczyszczone przez nieuwagę przez pacjentów, którzy w większości przypadków mieli współistniejące choroby rogówki lub uszkodzenia błony powierzchniowej oka.

Opisywano przypadki występowania wysypek skórnych i (lub) suchości oczu związanych ze stosowaniem leków beta-adrenolitycznych. Opisywana częstość występowania tych działań niepożądanych jest mała i w większości przypadków ustępowały one po przerwaniu leczenia.

Należy rozważyć przerwanie stosowania leku, jeżeli występowanie ww. objawów nie daje się wytłumaczyć innymi przyczynami. Odstawianie leczenia lekami beta-adrenolitycznymi powinno odbywać się stopniowo.

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Zasadniczo należy zachować ostrożność w przypadku stosowania roztworów zawierających tymolol u dzieci i młodzieży cierpiących na jaskrę (patrz punkt 5.2). Z uwagi na możliwość działania na centralny układ nerwowy nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u wcześniaków i niemowląt (patrz punkt 4.2).

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania tymololu u noworodków, niemowląt i małych dzieci ze względu na ryzyko wystąpienia bezdechu i oddechu Cheyne-Stokesa. W przypadku stosowania tymololu u noworodków przydatny może okazać się przenośny monitor bezdechu.

Bardzo ważne jest, aby poinformować rodziców o możliwych działaniach niepożądanych, aby w razie ich wystąpienia mogli oni natychmiast odstawić dziecku produkt leczniczy zawierający tymolol. Należy być wyczulonym na objawy, takie jak kaszel i świszczący oddech.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: W przypadku jednoczesnego podawania innych leków stosowanych miejscowo do oka należy zachować odstęp wynoszący co najmniej 15 minut między poszczególnymi produktami leczniczymi. Maści do oczu powinny być zawsze zastosowane jako ostatnie.

Nie prowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji kropli do oczu zawierających tymolol z innymi produktami leczniczymi.

Istnieje możliwość działania addycyjnego i w efekcie obniżenia ciśnienia tętniczego i/lub wystąpienia znacznej bradykardii podczas jednoczesnego stosowania leków beta-adrenolitycznych w postaci kropli do oczu z doustnymi antagonistami kanału wapniowego, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami przeciwartmicyznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami czy guanetydyną.

Odnotowano sporadyczne przypadki rozszerzenia źrenicy podczas jednoczesnego stosowania maleinianu tymololu i adrenaliny (epinefryny).

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

Jednoczesne stosowanie kropli do oczu zawierających adrenalinę może spowodować rozszerzenie źrenicy.

Krople do oczu zawierające adrenalinę lub pilokarpinę nasilają działanie farmakologiczne tymololu zmniejszające ciśnienie śródgałkowe.

Nie zaleca się jednoczesnego miejscowego podawania dwóch beta-adrenolityków okulistycznych.

Jednoczesne stosowanie ogólne beta-adrenolityków może prowadzić do wzajemnego nasilania działania leków: może się nasilić zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego przez tymolol oraz ogólne działanie beta-adrenolityków na układ sercowo-naczyniowy.

Podczas jednoczesnego stosowania tymololu oraz leku doustnego z grup antagonistów wapnia, leków uwalniających katecholaminy lub beta-adrenolityków, może dojść do nasilenia niedociśnienia i bradykardii. Należy unikać miejscowego podawania beta-adrenolityków takich jak tymolol oraz doustnych antagonistów wapnia, ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń w przewodzeniu przedsionkowo-komorowym, niewydolności lewokomorowej, obniżenia ciśnienia. Charakter tych działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego prawdopodobnie zależy od rodzaju leku blokującego kanały wapniowe. Pochodne dihydropirydyny, takie jak nifedypina, gdy są stosowane z lekiem beta-adrenolitycznym, mogą prowadzić do wystąpienia niedociśnienia, natomiast werapamil lub diltiazem mają zwiększoną zdolność do wywoływania zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub niewydolności lewokomorowej. Dożylnie leki blokujące kanały wapniowe należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne.

Jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych i glikozydów naparstnicy z diltiazemem lub werapamilem może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Nie przeprowadzono badań klinicznych z grupą kontrolną dotyczących zastosowania leku Timo-COMOD 0,5 % u kobiet w ciąży. Przed zastosowaniem leku należy rozważyć spodziewane korzyści i możliwe ryzyko. Metody zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały działania powodującego wady rozwojowe, jednakże wykazały ryzyko spowolnienia wzrostu płodu przy podawaniu leków beta-adrenolitycznych doustnie. Zaobserwowano ponadto przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (takie jak bradykardia, niedociśnienie, zaburzenia oddychania czy hipoglikemia) u noworodków, gdy leki beta-adrenolityczne podawane były matce do czasu porodu.

Z tego względu w tym przypadku przez kilka dni po porodzie należy ściśle obserwować noworodka.

Karmienie piersią:

Leki beta-adrenolityczne przenikają do mleka matki. Jednakże w przypadku stosowania dawek leczniczych tymololu w postaci kropli do oczu jest praktycznie niemożliwe, aby w mleku znalazła się ilość leku wystarczająca do wywołania u dziecka klinicznych objawów blokady receptorów beta-adrenergicznych.

Metody zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku, patrz punkt 4.2.

Po podaniu miejscowo do oka tymolol jest wydzielany do mleka kobiecego i może gromadzić się w nim w większym stężeniu niż w osoczu krwi matki.

Wprawdzie ilość substancji czynnej, którą przyjmie z mlekiem noworodek przypuszczalnie nie stanowi żadnego zagrożenia, ale mogą u niego wystąpić objawy działania beta-adrenolitycznego. Podjęcie decyzji o odstawieniu leku lub zaprzestaniu karmienia piersią powinno być uzależnione od oceny znaczenia tego leku dla matki.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu leczniczego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet po stosowaniu leku w prawidłowych dawkach i zgodnie z zaleceniami, po zakropleniu preparatu mogą wystąpić zaburzenia widzenia. Może to powodować zaburzenie zdolności szybkiego reagowania podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Działanie to wzmacnia się pod wpływem alkoholu.

Do momentu całkowitego ustąpienia tych objawów pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Podobnie jak inne leki stosowane miejscowo do oka, tymolol jest ogólnoustrojowo wchłaniany do układu krążenia. Może to powodować podobne działania niepożądane, jak działania obserwowane w przypadku ogólnoustrojowych leków beta-adrenolitycznych. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym jest mniejsza niż po zastosowaniu ogólnoustrojowym, Wymienione działania niepożądane obejmują także działania obserwowane u pacjentów leczonych okulistycznymi beta-adrenolitykami.

Poniższe działania niepożądane obserwowano podczas stosowania okulistycznych beta-adrenolityków i mogą wystąpić także w przypadku stosowania produktu leczniczego Timo-COMOD 0,5%:

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: toczень rumieniowaty układowy, uogólniona reakcja alergiczna, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka, świąd, reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hipoglikemia, hiperglikemia.

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: bezsenność, depresja, koszmary senne, utrata pamięci, halucynacja.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: omdlenie, udar, niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów podmiotowych i przedmiotowych miastonii, senność, parestezje, bóle głowy, zawroty głowy, osłabienie, zaburzenia koncentracji, nasilenie marzeń sennych.

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: objawy podmiotowe i przedmiotowe podrażnienia oka (np. palenie, pieczenie, świąd, kłucie, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie powiek, zapalenie rogówki, niewyraźne widzenie i odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), zmniejszona wrażliwość rogówki, suchość oczu, nadżerka rogówki, opadanie powieki, podwójne widzenie, zapalenie spojówek, zmiany refrakcji.

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: bradykardia, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, blok serca, obrzęki, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, zatrzymanie akcji serca, blok przedsionkowo-komorowy (drugiego i trzeciego stopnia); blok zatokowo-przedsionkowy; zaostrenie dławicy piersiowej;

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: niedociśnienie, zespół Raynauda, zimne dłonie i stopy, obrzęk płuc; nasilenie niewydolności tętniczej, rozszerzenie naczyń, chromanie przestankowe, epizody naczyniowo- mózgowo, niedokrwienie mózgu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami, którym towarzyszy skurcz oskrzeli), duszność, kaszel, niewydolność oddechowa, szmery oddechowe.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: zaburzenia smaku, nudności, niestrawność, biegunka, suchość w jamie ustnej, bóle brzucha, wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub nasilenie łuszczycy, wysypka skórna, świąd, potliwość, złuszczające zapalenie skóry.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: bóle mięśni, ból stawów.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: zaburzenia seksualne, obniżenie popędu płciowego, choroba Peyroniego, impotencja.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: trudności w oddawaniu moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: astenia/zmęczenie, omdlenia, ból głowy, ból w klatce piersiowej, ból kończyn, zmniejszona tolerancja wysiłku

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: plamica niemałopłytkowa.

Wskazówki:

Podobnie jak w przypadku każdego leczenia jaskry należy regularnie kontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe i rogówkę.

Po przerwaniu leczenia działanie leku może się utrzymywać przez wiele dni. Jeśli leczenie produktem leczniczym Timo-COMOD 0,5% przerwano po długim okresie podawania, działanie obniżające ciśnienie może utrzymywać się jeszcze przez 2-4 tygodnie. W przypadku podawania leków beta-adrenolitycznych do jednego oka działanie obniżające ciśnienie krwi może także obejmować nieleczone oko. Produkt leczniczy Timo-COMOD 0,5% nie nadaje się do stosowania u pacjentów z nocnym wzrostem ciśnienia.

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest szczegółowych danych dotyczących tego produktu leczniczego. Najczęściej występujące działania niepożądane występujące w związku z przedawkowaniem leków beta-adrenolitycznych obejmują objawową bradykardię, niedociśnienie, skurcz oskrzeli i ostrą niewydolność sercowo-naczyniową. Ponadto może wystąpić wstrząs kardiogeny, zatrzymanie krążenia, zaburzenia oddechowe, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione drgawki.

Należy zastosować środki ogólne, nadzorować podstawowe czynności życiowe i w razie potrzeby stosować środki podtrzymujące te czynności w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej.

W przypadku przedawkowania należy rozważyć następujące środki:

1. Podanie aktywowanego węgla drzewnego, jeśli produkt przyjęto doustnie. Badania wykazały, że maleinianu tymololu nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.
2. Objawowa bradykardia: Należy podać dożylnie siarczan atropiny w dawce 0,25 do 2 mg dożylnie w celu wywołania blokady nerwu błędnego. W przypadku utrzymującej się bradykardii należy ostrożnie podać dożylnie chlorowodorek izoprenaliny. W przypadku bradykardii opornej na leczenie należy rozważyć zastosowanie stymulatora serca.
3. Niedociśnienie: Należy podać lek z grupy sympatykomimetyków, np. dopaminę, dobutaminę lub noradrenalinę. W opornych przypadkach zastosowanie glukagonu okazało się skuteczne.
4. Skurcz oskrzeli: Należy podać chlorowodorek izoprenaliny. Można rozważyć jednoczesne leczenie z aminofiliną.
5. Ostra niewydolność serca: Należy natychmiast wdrożyć standardowe leczenie naparstnicą, lekami moczopędnymi i podać tlen.
Jeśli konieczne, następnie można podać glukagon, który okazał się być skuteczny.
Blok serca: Należy podać chlorowodorek izoprenaliny lub użyć stymulatora serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne – leki beta-adrenolityczne,
kod ATC: S 01 ED 01

Mechanizm działania

Beta-adrenolityki takie jak tymolol kompetencyjnie hamują działanie katecholamin na serce poprzez blokowanie receptorów beta-1-adrenergicznych. Powoduje to zablokowanie działań izotropowych i chronotropowych katecholamin. Ponadto beta-adrenolityki poprzez hamowanie receptorów beta-2-adrenergicznych powodują rozluźnienie mięśni gładkich.

Tymolol nie działa wybiórczo na serce. Hamuje on zarówno receptory beta-1-adrenergiczne (znajdujące się głównie w sercu), jak i receptory beta-2-adrenergiczne. Tymolol nie ma wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, ani nieswoistego działania stabilizującego błony komórkowe (działania znieczulającego miejscowo).

Działanie tymololu jest od 6 do 8 razy silniejsze niż propranololu, pierwszego beta-adrenolityku.

Preparat Timo-COMOD 0,5 % w postaci kropli do oczu zmniejsza zarówno podwyższone jak i prawidłowe ciśnienie śródgłokowe, poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej.

Początek działania farmakologicznego występuje szybko, po około 20 minutach po podaniu miejscowo do oka. Maksymalne obniżenie ciśnienia śródgłokowego następuje po 1 do 2 godzinach, a istotne jego zmniejszenie utrzymuje się do 24 godzin.

Podobnie jak w przypadku innych leków, które zmniejszają ciśnienie śródgłokowe, długotrwałe stosowanie tymololu prowadzi do wystąpienia u niektórych pacjentów zjawiska tachyfilaksji. Niemniej jednak, w długotrwałych badaniach klinicznych, w których obserwowano 164 pacjentów leczonych tymololem przez okres 3 lat, po osiągnięciu mniejszych wartości ciśnienia śródgłokowego, obserwowano jego stabilizację.

W przeciwieństwie do leków zwężających źrenicę, tymolol zmniejsza ciśnienie śródgłokowe bez oddziaływania na akomodację lub szerokość źrenicy. Jest to szczególnie korzystne u pacjentów z zaćmą. W przypadku zmiany stosowanego leku z produktu leczniczego zwężającego źrenicę na tymolol, może być konieczne dostosowanie refrakcji po zakończeniu działania leku zwężającego źrenicę.

Dzieci i młodzież

Dostępne są jedynie bardzo ograniczone dane na temat stosowania tymololu (0,25%, 0,5% dwa razy na dobę po jednej kropli) u dzieci przez okres leczenia nieprzekraczający 12 tygodni. W opublikowanym, zakrojonym na niewielką skalę, randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 105 dzieci (grupa otrzymująca tymolol: n = 71) w wieku od 12 dni do 5 lat uzyskano w pewnym zakresie dowody na skuteczność stosowania tymololu w krótkotrwałym leczeniu we wskazaniu obejmującym pierwotną jaskrę wrodzoną i pierwotną jaskrę młodzieńczą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalny poziom w cieczy wodnistej u królików, 461 ng/100 mg, stwierdzono po 60 minutach od podania 1 kropli tymolol 1,0%.

U ludzi poziom tymololu w 1. i 2. godzinie po podaniu 2 kropli tymololu wynosił 0,5% 150 ng/100 mg. Po upływie 7 godzin poziom obniżył się do 10 ng/100 mg.

Poziom w tkankach oka: podano do oka królika jedną kroplę 0,25% roztworu tymololu znakowanego ¹⁴C. Maksymalną radioaktywność stwierdzono w różnych tkankach oka po 15-60 minutach. Radioaktywność zmierzona w rogówce, trzeciej powiece, tęczęwce oraz ciele rzęskowym, odpowiada stężeniu od 1 do 10 ng tymololu na 100 mg tkanki.

Doświadczalnie stwierdzono, że po podaniu miejscowym do oka, tymolol jest wchłaniany ogólnie. W badaniu klinicznym w moczu u wszystkich pacjentów wykrywano tymolol, który wydalany jest głównie przez nerki, wraz z metabolitami. Stężenie tymololu w osoczu krwi po podaniu miejscowym w zalecanej dawce klinicznej, jednorazowo lub przez okres 2 tygodni często było niewykrywalne (<2 ng/ml).

Maksymalne stężenie w osoczu zmierzono po podaniu 2 kropli dwa razy na dobę i wynosiło ono 9,6 ng/ml. Takie stężenie stwierdzono po 30 do 90 godzinach po pierwszym podaniu leku.

W niektórych przypadkach zastosowanie kropli do oczu zawierających tymolol u niemowląt i małych dzieci powoduje wystąpienie większych stężeń leku w osoczu krwi, niż u osób dorosłych. U noworodka w wieku trzech tygodni, któremu podawano 1 kroplę do oczu roztworu 0,25% tymololu dwa razy na dobę, stwierdzono stężenie tymololu w osoczu krwi wynoszące 34 ng/ml.

Dzieci i młodzież

Jak potwierdzono na podstawie danych uzyskanych u dorosłych, 80% każdej podanej kropli leku przechodzi przez układ nosowo-łzowy, w którym może ulegać szybkiemu wchłanianiu do krwioobiegu ogólnego przez śluzówkę jamy nosowej, spojówkę, przewód nosowo-łzowy, śluzówkę wyścielającą część ustną gardła i jelita oraz przez skórę w wyniku wylewania się płynu łzowego.

Ze względu na to, że całkowita objętość krwi w organizmie dziecka jest mniejsza niż w organizmie człowieka dorosłego, należy brać pod uwagę możliwość występowania wyższych stężeń leku w krążeniu. Ponadto u noworodków obserwuje się niedojrzałość szlaków enzymatycznych odpowiedzialnych za metabolizm, co może prowadzić do wydłużenia półokresu eliminacji i nasilenia działań niepożądanych. Z ograniczonych danych wynika, że stężenie tymololu w osoczu u dzieci, szczególnie u niemowląt, po zastosowaniu stężenia 0,25 % znacznie przewyższa stężenie stwierdzone u dorosłych po zastosowaniu stężenia 0,5 %, co prawdopodobnie może zwiększać ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych, jak skurcz oskrzeli czy rzadkoskurcz.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Patrz punkt 4.9. Przedawkowanie.

Toksyczność chroniczna/toksyczność subchroniczna

W badaniach na królikach i psach, prowadzonych odpowiednio przez okres jednego i dwóch lat, po miejscowym podawaniu maleinianu tymololu, nie stwierdzono występowania objawów niepożądanych w oku.

Także po długotrwałym podawaniu *per os* wysokich dawek psom i szczurom, poza bradykardią, zwiększeniem masy serca, nerek, wątroby, nie stwierdzono żadnych szczególnych zmian.

Właściwości mutagenne i rakotwórcze

Brak dokładnych badań mutagenności, dotychczasowe testy nie wykazują działań mutagennych.

W czasie dwuletnich badań podawano szczurom hydromaleinian tymololu. Stwierdzono statystycznie istotny ($p \leq 0,05$) wzrost częstości występowania barwiaka chromochłonnego nadnercza u osobników płci męskiej, które otrzymały 300 razy wyższą dawkę jak zalecana doustna maksymalna dawka dla człowieka (1 mg/kg/dobę).

U szczurów, które otrzymywały 25 do 100- krotnie większą dawkę maksymalną, także zmiany nie występowały.

Tymolol podawany myszom doustnie przez cały okres życia, powodował statystycznie istotny ($p \leq 0,05$), wzrost występowania niezłośliwego i złośliwego nowotworu płuc oraz łagodnego polipa macicy u osobników żeńskich, przy czym podawana dawka wynosiła 500 mg/kg/dobę. Objawy także nie występowały.

Dość często, przy podawaniu 500 mg/kg/dobę, występował gruczolakorak sutka.

Zakłada się, że miało to związek z poziomem prolaktyny w surowicy. Zjawisko to występowało u osobników żeńskich myszy po dawce 500 mg/kg/dobę, ale nie występowało po dawce 5 i 50 mg/kg/dobę. Zwiększenie częstości występowania gruczolakoraka sutka u gryzoni łączy się ze stosowaniem różnych preparatów podwyższających poziom prolaktyny w surowicy. U żeńskich osobników myszy po dawce 500 mg/kg/dobę następował statystycznie znamieny wzrost występowania nowotworów ($p \leq 0,05$).

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

Badanie toksycznego wpływu na rozmnażanie i płodność prowadzone na szczurach potwierdza brak wpływu na płodność zarówno u męskich jak i żeńskich osobników, przy dawkach sięgających 150 krotnej zalecanej maksymalnej doustnej dawki dla ludzi.

Badanie teratogenności u myszy i królików przy dawkach do 50 mg/kg/dobę (50- krotne przekroczenie maksymalnej zalecanej doustnej dawki dla ludzi) nie wykazały powstawania wad rozwojowych płodu. Mimo, że po tej dawce następowało spowolnienie powstawania kośćca, to jednak nie stwierdzano żadnego negatywnego wpływu na dalszy rozwój potomstwa po urodzeniu.

Dawki 1000 mg/kg/dobę (1000- krotne przekroczenie maksymalnej dawki doustnej zalecanej u ludzi), okazały się toksyczne dla samic myszy, co prowadziło do zwiększonej resorpcji płodów. Stwierdzono to również u królików przy dawkach do 100-krotnie wyższych jak zalecane maksymalne dawki dla ludzi. Nie wykazano jednak żadnego toksycznego wpływu na matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwunastowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

Okres ważności wynosi 3 lata. Nie należy stosować po upływie terminu ważności.

(Informacja na pudełku tekturowym i butelce).

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 12 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE o pojemności 10 ml zaopatrzona w dozownik (COMOD-system) w tekturowym pudełku.

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

Podawanie leku w postaci kropli do oczu należy przeprowadzać w higienicznych warunkach.

Nie wolno dotykać końcówką kroplomierza do jakiegokolwiek powierzchni.

Należy zamykać butelkę po każdym użyciu leku.

Pacjenci powinni być poinformowani, że roztwory podawane do oczu, mogą, w przypadku niewłaściwego przechowywania i stosowania, ulegać zakażeniu bakteriami powodującymi zakażenia oka. Stosowanie zanieczyszczonych w ten sposób roztworów może powodować poważne uszkodzenia oka, a w ich następstwie utratę wzroku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

URSAPHARM Poland Sp. z o.o.

ul. Malarska 6
05-092 Łomianki, Polska
Telefon: 22 732 07 90
Telefax: 22 732 07 99
E-mail: info@ursapharm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9316

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.04.2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.11.2008, 05.03.2015

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