

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cusimolol 0,5%, 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml kropli do oczu Cusimolol 0,5% zawiera 5 mg tymololu (*Timololum*) w postaci maleinianu tymololu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: chlorek benzalkoniowy, fosforany.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przebiegu chorób, takich jak nadciśnienie oczne, przewlekła jaskra z otwartym kątem przesączania (w tym jaskra u pacjentów z okiem bezsoczewkowym).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Cusimolol 0,5%. Leczenie należy rozpoczynać kroplami do oczu zawierającymi 0,25% roztwór tymololu.

Początkowo podaje się do chorego oka po jednej kropli 0,25% roztworu tymololu dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Jeżeli reakcja na leczenie nie jest zadowalająca, należy zwiększyć dawkę do 1 kropli 0,5% roztworu tymololu do chorego oka, dwa razy na dobę - wtedy należy rozpocząć stosowanie produktu Cusimolol 0,5%. W celu uzyskania silniejszego działania leczniczego produkt Cusimolol 0,5% można stosować z innymi produktami leczniczymi obniżającymi ciśnienie wewnątrzgałkowe. Nie zaleca się jednak stosowania produktu Cusimolol 0,5% z innymi lekami beta-adrenolitycznymi podawanymi miejscowo (patrz punkt 4.4).

Po upływie około czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia należy dokonać ponownej oceny ciśnienia wewnątrzgałkowego, ponieważ ustabilizowanie reakcji na działanie produktu Cusimolol 0,5% może trwać kilka tygodni.

U wielu pacjentów możliwe jest przestawienie na dawkowanie leku raz na dobę, o ile pod wpływem stosowania produktu Cusimolol 0,5% utrzymuje się zadowalająca kontrola ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Zamiana dotychczas stosowanego leczenia

Jeżeli pacjent stosuje inny lek beta-adrenolityczny podawany miejscowo, należy zaprzestać jego stosowania po podaniu pełnej dawki poprzedniego dnia, a następnego dnia należy rozpocząć leczenie 0,25% roztworem tymololu, podając do chorego oka po jednej kropli 0,25% roztworu dwa razy na

dobę. Jeżeli reakcja na leczenie jest niewystarczająca, dawkowanie może być zwiększone do jednej kropli 0,5% roztworu tymololu dwa razy na dobę - wtedy można zastosować produkt Cusimolol 0,5%.

Przy zamianie jednoskładnikowego produktu leczniczego przeciwjaskrowego, niebędącego lekiem beta-adrenolitycznym stosowanym miejscowo, należy kontynuować jego podawanie w danym dniu i rozpocząć stosowanie 0,25% roztworu tymololu, podając do chorego oka po jednej kropli 0,25% roztworu dwa razy na dobę. Następnego dnia należy odstawić uprzednio stosowany lek i podać do chorego oka po jednej kropli 0,25% roztworu tymololu dwa razy na dobę. Jeżeli konieczne jest stosowanie większych dawek, należy przejść na leczenie produktem Cusimolol 0,5% w dawce jedna kropla dwa razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie maleinianu tymololu u pacjentów w podeszłym wieku jest szeroko udokumentowane. Podane powyżej zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się także do tej grupy pacjentów.

Sposób stosowania

Odchylić powiekę i zakropić kroplę produktu leczniczego Cusimolol 0,5% do worka spojówkowego. Podawanie leku 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.

Dzieci i młodzież

Ze względu na ograniczone dane, tymolol może być zalecany do stosowania jedynie w okresie przejściowym, w pierwotnej jaskrze wrodzonej i pierwotnej jaskrze młodzieńczej, do czasu podjęcia decyzji o leczeniu chirurgicznym bądź w przypadku oczekiwania na inne możliwości leczenia, po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego.

Dawkowanie

Lekarz powinien dokładnie ocenić możliwe ryzyko i korzyści wynikające z leczenia tymololem u dzieci i młodzieży. Decyzję o rozpoczęciu stosowania tymololu powinno poprzedzać poznanie szczegółowej historii choroby i zebranie wywiadu w celu wykrycia ewentualnych nieprawidłowości ogólnoustrojowych u pacjenta. Z uwagi na dostępność jedynie ograniczonych danych klinicznych (patrz także punkt 5.1), nie ma specjalnych zaleceń odnośnie dawkowania.

Jeśli spodziewana korzyść przewyższa ryzyko, zaleca się podawanie tymololu raz na dobę, w najmniejszym dostępnym stężeniu. Jeżeli ciśnienie wewnątrzgałkowe nie może być wystarczająco kontrolowane, można rozważyć ostrożne zwiększenie dawki podawanej do chorego oka, do maksymalnie dwóch kropli na dobę. W przypadku podawania dwa razy na dobę, zaleca się zachowanie 12-godzinnej przerwy między dawkami.

Zaleca się ponadto, aby wszyscy pacjenci pediatryczni, a szczególnie noworodki, byli starannie obserwowani pozostając w gabinecie przez jedną do dwóch godzin od zakropienia produktu. Do czasu przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego powinni oni być także starannie monitorowani pod kątem działań niepożądanych ze strony oka i działań ogólnoustrojowych.

W przypadku stosowania u dzieci zwykle powinno być wystarczające użycie produktu leczniczego o stężeniu tymololu wynoszącym 0,1%.

Sposób stosowania

Aby ograniczyć możliwe działania niepożądane, jednorazowo należy zakraplać tylko jedną kroplę. Ogólnoustrojowe wchłanianie miejscowo podawanych leków beta-adrenolitycznych można zmniejszyć uciskając po zakropleniu kropli kanał nosowo-łzowy i utrzymując oczy zamknięte przez dwie minuty. Może to pozwolić na zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz na zwiększenie aktywności miejscowej.

Patrz także punkty 4.4 i 5.2.

Jeśli stosuje się więcej niż jeden produkt leczniczy podawany miejscowo do oczu, pomiędzy podaniem każdego z produktów należy zachować co najmniej 5 minut przerwy. Maści do oczu należy stosować na końcu.

Czas trwania leczenia

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

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów, u których występuje:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na inne leki beta-adrenolityczne, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Reaktywna choroba dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa występująca obecnie lub w wywiadzie, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- Bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowego, blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia, niekontrolowany za pomocą stymulatora, jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Do stosowania wyłącznie do oka.

Jeśli po zdjęciu zakrętki kołnierz zabezpieczający jest poluzowany, należy go usunąć przed zastosowaniem produktu leczniczego.

Działania ogólne

Podobnie jak inne leki podawane miejscowo do oczu, tymolol ulega wchłanianiu ogólnoustrojowemu. Ze względu na zawartość tymololu, substancji o działaniu beta-adrenolitycznym, podczas stosowania produktu mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego i płuc, które obserwuje się podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych o działaniu ogólnoustrojowym. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cusimolol 0,5% należy właściwie ustabilizować występującą niewydolność serca. U pacjentów z ciężką chorobą serca w wywiadzie należy obserwować występowanie objawów niewydolności serca i przeprowadzać u nich kontrolę tętna.

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz z niedociśnieniem należy krytycznie ocenić możliwość leczenia lekami beta-adrenolitycznymi oraz należy rozważyć stosowanie innych niż leki beta-adrenolityczne substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego należy obserwować pod kątem pogorszenia tych zaburzeń i nasilenia działań niepożądanych. Ze względu na negatywny wpływ na czas przewodzenia, leki beta-adrenolityczne należy ostrożnie stosować u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (tj. ciężka postać choroby Raynauda lub zespół Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego

Obserwowano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym przypadki śmiertelne na skutek skurczu oskrzeli u pacjentów chorych na astmę, po zastosowaniu niektórych leków beta-adrenolitycznych podawanych miejscowo do oka. Produkt Cusimolol 0,5%, krople do oczu, roztwór, należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) i tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca

Leki beta-adrenolityczne należy ostrożnie stosować u pacjentów narażonych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub u pacjentów z chwiejną cukrzycą, ponieważ mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Nadczynność tarczycy

Leki beta-adrenolityczne mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

Oslabienie mięśniowe

Po zastosowaniu leków beta-adrenolitycznych zgłaszano przypadki nasilenia osłabienia mięśniowego, typowego dla pewnych objawów związanych z miastenią (np. podwójne widzenie, opadanie powiek oraz uogólnione osłabienie).

Znieczulenie przed zabiegami chirurgicznymi

Leki beta-adrenolityczne podawane do oka mogą hamować działanie ogólnoustrojowych leków beta-agonistycznych, np. adrenaliny. Należy poinformować lekarza anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta tymololu.

Inne leki beta-adrenolityczne

Podawany jednocześnie z innym ogólnoustrojowym lekiem beta-adrenolitycznym, tymolol może nasilać działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe lub występowanie znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów beta-adrenergicznych.

U tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź na leczenie. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch leków beta-adrenolitycznych podawanych miejscowo (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

W trakcie stosowania leków beta-adrenolitycznych pacjenci z chorobą atopową lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi na różne alergeny w wywiadzie mogą wykazywać nasiloną reakcję na wielokrotne zetknięcie się z tymi alergenami, zarówno przypadkowe, jak i w czasie zabiegów diagnostycznych czy leczniczych. Pacjenci ci mogą nie reagować na dawki adrenaliny zwykle stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyniówki

Opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka po podawaniu leków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) po zabiegach filtracji.

Choroby rogówki

Leki beta-adrenolityczne podawane do oka mogą wywoływać suchość oka. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobami rogówki.

Soczewki kontaktowe

Chlorek benzalkoniowy może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

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 Cusimolol 0,5% nie ma wpływu lub ma znikomy wpływ na rozmiar źrenicy. Jeżeli produkt Cusimolol 0,5% podaje się w celu obniżenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjenta z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, należy jednocześnie stosować produkt leczniczy 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 produktu leczniczego z otwartego opakowania do wielorazowego użycia (patrz punkt 6.6). Są doniesienia o bakteryjnym zapaleniu rogówki związanym ze stosowaniem produktów leczniczych do oczu, znajdujących się w pojemnikach do wielorazowego użycia. Pojemniki te zostały zanieczyszczone przez nieuwagę przez pacjentów, którzy w większości przypadków mieli współistniejące choroby rogówki lub uszkodzenia nabłonka powierzchniowego 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 wymienionych objawów nie daje się wytłumaczyć innymi przyczynami. Odstawianie leczenia lekami beta-adrenolitycznymi powinno odbywać się stopniowo.

Dzieci i młodzież

Roztwory tymololu powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u młodych pacjentów chorych na jaskrę (patrz także punkt 5.2).

Ważne jest, aby rodzice byli poinformowani o możliwych działaniach niepożądanych, powodujących konieczność natychmiastowego przerwania leczenia. Należą do nich np. kaszel i świsty w drogach oddechowych.

Ze względu na możliwość wystąpienia bezdechu i oddechu Cheyne-Stokesa, produkt powinien być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności u noworodków, niemowląt i młodszych dzieci. U noworodków leczonych tymololem przydatne może być przenośne urządzenie do monitorowania bezdechu.

Chlorek benzalkoniowy

Produkt leczniczy Cusimolol 0,5% krople do oczu zawiera 0,5 mg chlorku benzalkoniowego w każdym 5 mililitrach roztworu, co odpowiada 0,1 mg/ml.

Zgłaszano, że chlorek benzalkoniowy może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Chlorek benzalkoniowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki.

Z powodu niewielkiej liczby danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci.

Chlorek benzalkoniowy stosowany jako środek konserwujący, może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Pacjentów i dzieci stosujących lek długotrwale należy monitorować.

Fosforany

Produkt leczniczy Cusimolol 0,5% krople do oczu zawiera 47 mg fosforanów (postaci jednowodnego diwodrofosforanu sodu oraz dwunastowodnego fosforanu sodu) w każdym 5 ml roztworu, co odpowiada 9,4 mg/ml.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji tymololu z innymi produktami leczniczymi.

W sporadycznych przypadkach opisywano rozszerzenie źrenicy po jednoczesnym stosowaniu podawanych do oka leków beta-adrenolitycznych z epinefryną (adrenaliną).

Podczas leczenia tymololem w skojarzeniu z inhibitorami CYP2D (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) opisywano nasilenie ogólnoustrojowego działania beta-adrenolitycznego (np. zwolnienie akcji serca, depresja).

Doustne leki beta-adrenolityczne mogą pogłębiać nadciśnienie „z odbicia”, które może wystąpić po zaprzestaniu leczenia klonidyną.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Cusimolol 0,5% z antagonistami kanału wapniowego, alkaloidami rauwolfii, innymi lekami beta-adrenolitycznymi, lekami przeciwarytmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, lekami parasympatykomimetycznymi oraz guanetydyną istnieje potencjalne niebezpieczeństwo addycyjnego obniżenia ciśnienia krwi i wywoływania niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii.

Zaleca się staranną obserwację pacjentów przyjmujących jednocześnie lek beta-adrenolityczny i leki znoszące działanie katecholamin, takie jak np. rezerpina, ze względu na możliwe addycyjne działanie obniżające ciśnienie krwi i związane z tym ryzyko wywoływania niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii. Może to prowadzić do zawrotów głowy, omdleń i niedociśnienia ortostatycznego.

Doustne leki z grupy antagonistów wapnia mogą być stosowane w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, gdy czynność serca jest prawidłowa. Należy natomiast unikać ich stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności serca. U pacjentów leczonych lekiem beta-adrenolitycznym po włączeniu do terapii doustnych antagonistów kanałów wapniowych istnieje ryzyko wystąpienia niedociśnienia, zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i niewydolności lewokomorowej. Charakter tych niepożądanych działań na układ sercowo-naczyniowy jest prawdopodobnie zależny 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 ma danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Badania epidemiologiczne nie wykazały powstawania wad rozwojowych, jednak wskazują na ryzyko opóźnionego wzrostu wewnątrzmacicznego podczas stosowania doustnych leków beta-adrenolitycznych. Ponadto, u noworodka, którego matce podawano leki beta-adrenolityczne do samego porodu, obserwowano podmiotowe i przedmiotowe objawy blokowania receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardia, niedociśnienie tętnicze, duszności i hipoglikemia).

Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Jeśli jednak produkt Cusimolol 0,5%, krople do oczu, roztwór, podawany jest przed porodem, noworodek powinien być poddany ścisłej obserwacji w pierwszych dniach życia.

Aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

Karmienie piersią

Substancje beta-adrenolityczne przenikają do mleka ludzkiego i mogą powodować poważne działania niepożądane u karmionego piersią dziecka. Jest jednak mało prawdopodobne, aby po zastosowaniu

dawk terapeutycznych tymololu w postaci kropli do oczu, w mleku ludzkim znalazła się substancja czynna w ilości wystarczającej do wywołania klinicznych objawów blokady receptorów beta-adrenergicznych u noworodka. Aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Cusimolol 0,5% na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Cusimolol 0,5%, krople do oczu, roztwór, ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak po podaniu innych kropli do oczu, może wystąpić przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia. Jeżeli po zakropleniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyny musi poczekać do momentu powrotu ostrości widzenia. Produkt Cusimolol 0,5% krople do oczu może powodować również halucynacje, zawroty głowy i (lub) zmęczenie (patrz punkt 4.8), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli wystąpią takie objawy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były przekrwienie oka oraz podrażnienie oka, występujące odpowiednio u 5% i 2% pacjentów.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane w czasie badań klinicznych produktu Cusimolol 0,5%, krople do oczu, roztwór, i zostały sklasyfikowane zgodnie z poniższą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy określającej częstość występowania, działania niepożądane wymieniono według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja Organów i Narządów	Termin wg MedDRA
Zaburzenia psychiczne	<i>Rzadko:</i> depresja
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Niezbyt często:</i> ból głowy <i>Rzadko:</i> niedokrwienie mózgu, zawroty głowy, migrena
Zaburzenia oka	<i>Często:</i> niewyraźne widzenie, ból oka, podrażnienie oka, przekrwienie oka <i>Niezbyt często:</i> nadżerki rogówki, punkcikowe zapalenie rogówki, zapalenie rogówki, zapalenie tęczęwki, zapalenie powiek, obniżenie ostrości widzenia, światłowstręt, zespół suchego oka, zwiększone łzawienie, wydzielina z oka, świąd oka, grudki na brzegach powiek, zapalenie komory przedniej, obrzęk powiek, przekrwienie spojówek, uczucie dyskomfortu w oku, <i>Rzadko:</i> zapalenie błony naczyniowej, podwójne widzenie, astenopia, wyprysk na powiekach, rumień powiek, świąd powiek, obrzęk spojówek, zabarwienie rogówki, zapalenie spojówek

Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często:</i> bradykardia <i>Rzadko:</i> zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często:</i> niedociśnienie <i>Rzadko:</i> podwyższenie ciśnienia krwi, obrzęk obwodowy, uczucie zimna w kończynach
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt często:</i> astma, zapalenie oskrzeli, duszność <i>Rzadko:</i> przewlekła obturacyjna choroba płuc, skurcz oskrzeli, kaszel, świszczący oddech, niedrożność nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Niezbyt często:</i> zaburzenia smaku <i>Rzadko:</i> dyspepsja, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko:</i> obrzęk twarzy, rumień
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często:</i> zmęczenie <i>Rzadko:</i> osłabienie, dyskomfort w klatce piersiowej

Dodatkowe działania niepożądane, zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, wymieniono poniżej. Częstości nie mogą być określone na podstawie dostępnych danych. W obrębie każdej grupy Klasyfikacji Organów i Narządów, działania niepożądane wymieniono według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja Organów i Narządów	Termin wg MedDRA
Zaburzenia układu immunologicznego	obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	halucynacje, bezsenność, utrata pamięci, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	incydenty naczyniowo-mózgowe, omdlenie, przeczulica
Zaburzenia oka	odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracji), opadanie powiek
Zaburzenia serca	zatrzymanie serca, blok przedsionkowo-komorowy (całkowity, niskiego stopnia lub nasilenie bloku), zastoinowa niewydolność serca (nasilenie), arytmia, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	zespół Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, biegunka, mdłości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka, łuszczyca, wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	artropatia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia czynności seksualnych

Opis wybranych działań niepożądanych

Podobnie jak inne produkty lecznicze stosowane miejscowo do oka, tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Może to powodować działania niepożądane podobne do tych, jakie obserwuje się dla leków beta-adrenolitycznych stosowanych ogólnoustrojowo. Częstość ogólnoustrojowych działań

niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż w przypadku stosowania ogólnego. Wymienione działania niepożądane obejmują działania w całej grupie leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka.

Poniżej wymieniono dodatkowe działania niepożądane, obserwowane dla podawanych do oka leków beta-adrenolitycznych, które mogą potencjalnie wystąpić również podczas stosowania produktu Cusimolol 0,5%, krople do oczu, roztwór.

Zaburzenia układu immunologicznego: układowy toczень rumieniowaty, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczyńnioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka, świąd, reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne: bezsenność, depresja, koszmary senne, utrata pamięci

Zaburzenia układu nerwowego: omdlenie, incydenty naczyniowo-mózgowe, niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastonii, zawroty głowy, przeculica oraz ból głowy

Zaburzenia oka: objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. pieczenie, kłucie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie powiek, zapalenie rogówki, niewyraźne widzenie i odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracji (patrz punkt 4.4. Ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności), zmniejszenie wrażliwości rogówki, suchość oka, nadżerki rogówki, opadanie powiek, podwójne widzenie

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

Zaburzenia serca: bradykardia, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęk, arytmia, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo - komorowy, zatrzymanie serca, niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie, objaw Raynauda, zespół zimnych rąk i stóp

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniejszą chorobą powodującą skurcz oskrzeli), duszność, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia smaku, mdłości, dyspepsja, biegunka, suchość w ustach, ból w podbrzuszu, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, zmiany łuszczycopodobne lub nasilenie łuszczycy, wysypka skórna

Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: zaburzenia czynności seksualnych, zmniejszenie libido

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie/zmęczenie

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Opisywano przypadki niezamierzonego przedawkowania produktu Cusimolol 0,5%, prowadzące do wystąpienia działań ogólnych tymololu - takich jakie występują po podaniu ogólnie działających leków beta-adrenolitycznych. Do działań tych należały: zawroty głowy, bóle głowy, skrócenie oddechu, bradykardia, skurcz oskrzeli, zatrzymanie akcji serca (patrz punkt 4.8).

W przypadku niezamierzonego połamienia, objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych mogą obejmować bradykardię, niedociśnienie, niewydolność serca oraz skurcz oskrzeli.

Leczenie:

1. Podanie węgla aktywnego, jeśli lek został przyjęty doustnie. Badania wykazały, że tymololu nie można łatwo usunąć za pomocą dializy.
2. Objawowa bradykardia: 0,25 mg do 2 mg siarczanu atropiny, dożylnie, w celu indukcji blokady nerwu błędnego. Jeżeli bradykardia utrzymuje się nadal, należy ostrożnie podać dożylnie chlorowoderek izoprenaliny. W przypadkach opornych rozważyć zastosowanie stymulatora pracy serca.
3. Niedociśnienie: należy zastosować lek podwyższający ciśnienie z grupy sympatykomimetyków, taki jak dopamina, dobutamina lub norepinefryna (noradrenalina). W przypadkach opornych opisywano skuteczność zastosowania glukagonu.
4. Skurcz oskrzeli: należy zastosować chlorowoderek izoprenaliny. Można rozważyć dodatkowo leczenie aminofiliną.
5. Ostra niewydolność serca: należy niezwłocznie wdrożyć ogólnie stosowane leczenie z zastosowaniem glikozydów naporstnicy, leków moczopędnych i tlenu. W przypadkach opornych sugeruje się zastosowanie aminofiliny podawanej dożylnie. Następnie można podać glukagon. Opisywano, że jest skuteczny w takich przypadkach.
6. Blok serca (drugiego i trzeciego stopnia): należy zastosować chlorowoderek izoprenaliny lub stymulator pracy serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki okulistyczne, beta-adrenolityki; kod ATC: S01E D01

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Maleinian tymololu jest niewybiórczym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych, niewykazującym istotnej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania depresyjnego na mięsień sercowy, ani działania znieczulającego miejscowo. Maleinian tymololu wiąże się odwracalnie z receptorem beta-adrenergicznym i w ten sposób hamuje odpowiedź biologiczną występującą zwykle w wyniku stymulacji tego receptora. Ten specyficzny antagonizm kompetycyjny blokuje stymulację beta-adrenergiczną pochodzącą ze źródeł wewnętrznych i zewnętrznych. Odwrócenie tej blokady może być osiągnięte przez zwiększenie stężenia agonisty, przywracającego prawidłową odpowiedź biologiczną. W przeciwieństwie do leków zwięzających

żrenice, produkt Cusimolol 0,5% zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe, nie wpływając lub mając niewielki wpływ na akomodację i średnicę źrenicy. U pacjentów z zaćmą stosowanie produktu Cusimolol 0,5% pozwala uniknąć niewidzenia w obszarze wokół zmętnień soczewki, występującego w związku ze zwężeniem źrenicy. Podczas zamiany leczenia z leków zwężających źrenicę na produkt Cusimolol 0,5%, po ustąpieniu działania leku zwężającego źrenicę konieczne może być zastosowanie refrakcji.

U niektórych pacjentów obserwowano osłabienie reakcji na leczenie w trakcie długotrwałego stosowania produktu Cusimolol 0,5%.

Dzieci i młodzież

Dostępne są tylko bardzo ograniczone dane na temat stosowania tymololu w populacji pediatrycznej, w okresie leczenia trwającym do 12 tygodni (0,25%; 0,5% dwa razy na dobę, po jednej kropli). W jednym małym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym i opublikowanym badaniu klinicznym, które przeprowadzono na grupie 105 dzieci w wieku 12 dni – 5 lat (z czego u 71 stosowano tymolol), wykazano pewien stopień skuteczności tymololu stosowanego w leczeniu krótkotrwałym, we wskazaniach *pierwotna jaskra wrodzona* i *pierwotna jaskra młodzieńcza*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Początek działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe występuje w ciągu pół godziny po zastosowaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego. Działanie maksymalne występuje zwykle po jednej do dwóch godzinach po podaniu produktu leczniczego. Skuteczne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego może się utrzymywać do 24 godzin po podaniu dawki pojedynczej.

Dzieci i młodzież

Jak wcześniej wykazano u dorosłych, 80% każdej kropli podanej do oka przechodzi do układu nosowo-łzowego, skąd poprzez błonę śluzową nosa, spojówkę, przewód nosowo-łzowy, jamę nosowo-gardłową, jelito lub poprzez skórę na którą wypłynął nadmiar łez, może wchłaniać się do krążenia ogólnego.

Ze względu na fakt, iż objętość krwi u dzieci jest mniejsza niż u dorosłych, należy brać pod uwagę większe stężenia leku we krwi w następstwie wchłonięcia kropli do oczu. Dodatkowo, noworodki mają niewykształcone szlaki enzymatycznych przemian metabolicznych co może prowadzić do wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji i nasilenia działań niepożądanych.

Ograniczone dane wskazują, że stężenia tymololu w osoczu u dzieci, a zwłaszcza u niemowląt po podaniu kropli o stężeniu 0,25%, znacznie przekraczały stężenia u dorosłych, występujące po podaniu kropli do oczu o stężeniu 0,5%, co przypuszczalnie może zwiększać ryzyko działań niepożądanych, takich jak skurcz oskrzeli i bradykardia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach jednorocznych i dwuletnich maleinianu tymololu podawanego miejscowo królikom i psom nie obserwowano działań niepożądanych ze strony oka. Wartości LD₅₀ maleinianu tymololu podawanego doustnie wynoszą 1190 mg/kg mc. i 900 mg/kg mc., odpowiednio dla samic myszy i samic szczurów.

Działanie rakotwórcze, mutagenność, upośledzenie rozrodczości:

W badaniu dwuletnim na szczurach otrzymujących maleinian tymololu doustnie odnotowano statystycznie istotne ($p \leq 0,05$) zwiększenie częstości występowania guzów chromochłonnych nadnerczy u samców otrzymujących dawkę 300 mg/kg mc./dobę (300 razy większą od maksymalnej dawki doustnej zalecanej do stosowania u ludzi). Podobnych różnic nie obserwowano u szczurów otrzymujących dawki doustne 25 i 100 razy większe niż maksymalne dawki doustne zalecane do stosowania u ludzi. W badaniu przeżyciowym u myszy, otrzymujących maleinian tymololu doustnie, występowało statystycznie istotne ($p \leq 0,05$) zwiększenie częstości występowania łagodnych i złośliwych guzów płuc, łagodnych guzów macicy i gruczolakoraków sutka u samic po dawce 500 mg/kg mc./dobę (500 razy większej od maksymalnej dawki doustnej zalecanej do stosowania u ludzi), czego nie obserwowano podczas stosowania dawek 5 i 50 mg/kg mc./dobę. W następnym

badaniu, przeprowadzonym na samicach myszy, w którym badania pośmiertne ograniczono do macicy i płuc, ponownie zaobserwowano zwiększenie częstości występowania guzów płuc przy dawce 500 mg/kg mc./dobę.

Zwiększenie częstości występowania gruczolakoraków sutka było związane ze zwiększeniem stężeń prolaktyny w surowicy samic myszy otrzymujących tymolol w dawce 500 mg/kg mc./dobę. Nie odnotowano tego u myszy otrzymujących tymolol w dawkach 5 lub 50 mg/kg mc./dobę. Zwiększona częstość występowania gruczolakoraków sutka u gryzoni była związana z podawaniem innych leków, które zwiększają stężenie prolaktyny w surowicy. U ludzi nie stwierdzono związku pomiędzy stężeniami prolaktyny w surowicy a występowaniem guzów sutka. Ponadto, u dorosłych kobiet otrzymujących doustnie dawki do 60 mg maleinianu tymololu (tj. maksymalne dawki zalecane u ludzi) nie występowały klinicznie znaczące zmiany stężenia prolaktyny w surowicy.

Maleinian tymololu nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vivo* u myszy w teście mikrojądrowym i badaniu cytogenetycznym (dawki do 800 mg/kg mc.) oraz w badaniach *in vitro* w teście transformacji komórek nowotworowych (do 100 µg/ml). W testach Amesa największe zastosowane stężenia maleinianu tymololu, 5 000 i 10 000 µg/płytke, powodowały statystycznie istotne ($p \leq 0,05$) zwiększenie częstości występowania rewertantów szczepu testowego TA100 (w siedmiu z 10 przeprowadzonych oznaczeń replikacyjnych). W oznaczeniach na szczepie testowym TA100, nie obserwowano wyraźnej zależności od dawki, a współczynnik liczby rewertantów w grupie testowej do liczby rewertantów w grupie kontrolnej nie osiągał wartości 2. Współczynnik 2 jest zazwyczaj uznawany za kryterium pozytywnego wyniku testu Ames.

Badania dotyczące wpływu na reprodukcję i płodność u szczurów nie ujawniły działania niepożądanego na płodność samców i samic w dawkach do 150 razy większych od dawek maksymalnych zalecanych do stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan dwunastowodny
Benzalkoniowy chlorek
Sodu chlorek
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego (butelki) 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu (LDPE) z kroplomierzem (LDPE) i zabezpieczoną zakrętką z polipropylenu (PP) zawierająca 5 ml roztworu, umieszczona w tekturowym pudełku.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
SE-113 63 Sztokholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr R/1877

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 1992
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 listopada 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01 października 2022