

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 22,26 mg dorzolamidu chlorowodoru, co odpowiada 20 mg dorzolamidu i 6,83 mg tymololu maleinianu, co odpowiada 5 mg tymololu.

Substancja pomocnicza: benzalkoniowy chlorek 0,075 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Arutidor jest przejrzystym, bezbarwnym lub lekko żółtym, jałowym roztworem kropli do oczu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, gdy leczenie lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Arutidor dawkuje się po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka dwa razy na dobę.

Sposób podawania

Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza ogólne wchłanianie. Może to prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększyć działanie miejscowe.

Jeżeli Arutidor jest stosowany jednocześnie z innymi kroplami do oczu, przerwa pomiędzy podaniem kolejnych preparatów powinna wynosić co najmniej 10 minut.

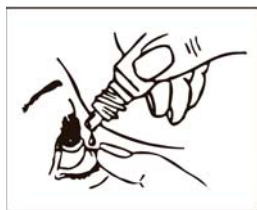
Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności umycia rąk przed podaniem i unikaniu kontaktu zakraplacza z powierzchnią lub okolicą oka.

Pacjent powinien zostać poinformowany, że w przypadku nieprawidłowego postępowania krople do oczu mogą ulec zanieczyszczeniu powszechnie występującymi bakteriami, które mogą wywołać zakażenie oka. Stosowanie zanieczyszczonych kropli do oczu może prowadzić do ciężkich uszkodzeń oka i w rezultacie do utraty wzroku.

Należy poinformować pacjenta jak prawidłowo używać buteleczki z kroplami.

Sposób stosowania:

1. Umyć ręce, usiąść lub stanąć w wygodnej pozycji.
2. Odkręcić zakrętkę.
3. Odchylić głowę do tyłu.
4. Przy użyciu palca delikatnie odciągnąć w dół dolną powiekę chorego oka.
5. Odwrócić buteleczkę i umieścić końcówkę buteleczki nad okiem, ale go nie dotykać
NIE DOTYKAĆ POWIERZCHNI OKA ANI POWIEKI KOŃCÓWKĄ ZAKRAPLACZA.
6. Nacisnąć delikatnie buteleczkę, tak aby tylko jedna kropla dostała się do oka, następnie puścić dolną powiekę.
7. Zamknąć oko i ucisnąć palcem przynosowy kąt chorego oka. Przytrzymać przez 2 minuty.
8. Powtórzyć całą procedurę z drugim okiem jeśli tak zalecił lekarz.
9. Zamknąć buteleczkę zakrętką



Pacjenci pediatryczni

Skuteczność stosowania preparatu Arutidor u dzieci od urodzenia do 18 lat nie została ustalona. Aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów pediatrycznych pomiędzy 2 a 6 rokiem życia zostały opisane w punkcie 5.1, ale zalecenia dotyczące dawkowania nie mogą być opracowane.

4.3 Przeciwwskazania

Arutidor jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na jedną lub obie substancje czynne, bądź którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.
- reaktywnymi chorobami dróg oddechowych, w tym z astmą oskrzelową występującą aktualnie lub w przeszłości lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowany stymulatorem serca, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym,
- ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasicy hiperchloremiczną

Powyższe przeciwwskazania wynikają z przeciwwskazań dotyczących stosowania każdej z substancji czynnych wchodzących w skład preparatu i nie ograniczają się tylko do leku złożonego.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak inne produkty lecznicze podawane miejscowo do oka, tymolol wchłania się ogólnie. Ze względu na zawartość tymololu, substancji czynnej o działaniu beta-adrenolitycznym, podczas stosowania produktu mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego i płuc, a także inne działania niepożądane, które obserwuje się podczas stosowania produktów leczniczych zawierających beta-adrenolityki o działaniu ogólnym. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. W celu zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania preparatu patrz pkt.4.2.

Choroby serca

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz nadciśnieniem, leczenie lekami beta-adrenolitycznymi powinno być poddane szczególnie starannej ocenie wraz z rozważeniem zastosowania innych substancji czynnych. Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego powinni być obserwowani

w kierunku objawów pogorszenia przebiegu tych chorób i wystąpienia działań niepożądanych.

Ze względu na ujemny wpływ na czas przewodnictwa, leki beta-adrenolityczne można podawać pacjentom z blokiem serca pierwszego stopnia wyłącznie z zachowaniem ostrożności.

Choroby naczyń

Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub zespołem Raynauda) należy leczyć z zachowaniem ostrożności.

Choroby układu oddechowego

Po podaniu do oka leków beta-adrenolitycznych odnotowano występowanie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego i układu krążenia, w tym zgonów spowodowanych skurczem oskrzeli u chorych z astmą oskrzelową oraz w rzadkich przypadkach zgonów związanych z niewydolnością krążenia.

Produkt Arutidor powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z lekką lub umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i wyłącznie wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa możliwe ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca

Leki beta-adrenolityczne powinny być podawane z zachowaniem ostrożności u pacjentów predysponowanych do występowania samoistnej hipoglikemii lub u chorych na cukrzycę chwiejną, ponieważ leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano zastosowania preparatu Arutidor u chorych z niewydolnością wątroby, dlatego należy zachować ostrożność stosując preparat u tych pacjentów.

Immunologia i nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych miejscowo leków okulistycznych, Arutidor może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Zawarty w leku dorzolamid jest sulfonamidem. Wobec tego te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym sulfonamidów, mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym. W przypadku stwierdzenia ciężkich działań niepożądanych lub objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie preparatu.

Miejscowe działania niepożądane, podobne do obserwowanych podczas stosowania kropli do oczu zawierających dorzolamidu chlorowodorek, obserwowano podczas stosowania preparatu Arutidor. W przypadku wystąpienia tego typu objawów należy rozważyć przerwanie stosowania preparatu.

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono atopię lub ciężkie reakcje anafilaktyczne na wiele alergenów, może wystąpić zwiększona reaktywność na powtórny, przypadkowy, diagnostyczny lub terapeutyczny kontakt z alergenem. Pacjenci ci mogą nie reagować na dawki adrenaliny stosowane zwykle w leczeniu reakcji anafilaktycznej.

Inne leki beta-adrenolityczne

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania wynikające z ogólnego blokowania receptorów beta-adrenergicznych mogą ulegać nasileniu, gdy podaje się Arutidor pacjentom już przyjmującym ogólnie działające leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. Należy starannie obserwować odpowiedź tych pacjentów na leczenie. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch leków blokujących receptory beta-adrenergiczne podawanych miejscowo (patrz punkt 4.5).

Odwarstwienie naczyniówki

Podczas podawania leków zmniejszających wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki po zabiegu filtracyjnym.

Znieczulenie do zabiegów chirurgicznych

Leki beta-adrenolityczne podawane do oka mogą blokować działanie leków beta-agonistycznych działających ogólnie, np. adrenaliny. Anestezjolog powinien być poinformowany jeśli pacjent stosuje produkt leczniczy Arutidor.

Jednoczesne leczenie

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania następujących preparatów:

- dorzolamidu i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej
- preparatów blokujących receptory β -adrenergiczne stosowanych miejscowo

Przerwanie leczenia

Tak jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych działających ogólnie, jeżeli konieczne będzie przerwanie leczenia tymololu maleinianem podawanym miejscowo, lek należy odstawić stopniowo.

Dodatkowe efekty zablokowania receptorów β -adrenergicznych

U pacjentów z cukrzycą lub hipoglikemią leczenie preparatami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może maskować objawy hipoglikemii.

Leczenie beta-adrenolitykami może maskować niektóre objawy nadczynności tarczycy. Gwałtowne przerwanie terapii beta-adrenolitykami może spowodować nasilenie objawów choroby.

Terapia beta-adrenolitykami może nasilić objawy *myasthenia gravis*.

Dodatkowe efekty hamowania anhidrazy węglanowej

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

Inne

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

U pacjentów z istniejącymi przewlekłymi uszkodzeniami rogówki i (lub) wewnątrzgałkowym zabiegiem chirurgicznym w wywiadzie, odnotowano obrzęk i nieodwracalną dekompensację rogówki podczas stosowania dorzolamidu. Należy zachować ostrożność podczas miejscowego stosowania dorzolamidu u tych pacjentów.

Leki beta-adrenolityczne podawane do oka mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami rogówki.

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

Stosowanie soczewek kontaktowych

Arutidor zawiera jako środek konserwujący chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie oka. Soczewki kontaktowe należy zdjąć przed zakropieniem leku i włożyć ponownie nie wcześniej niż 15 minut po zakropieniu. Chlorek benzalkoniowy może odbarwiać miękkie soczewki kontaktowe.

Efekt nielegalnego stosowania jako dopingu

Arutidor może dawać wynik dodatni w testach antydopingowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji preparatu Arutidor z innymi lekami.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania preparatu Arutidor z następującymi lekami działającymi ogólnie: inhibitorami konwertyazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym, a także ze środkami hormonalnymi (np.: estrogeny, insulina, tyroksyna).

Istnieje możliwość nasilenia działania i w efekcie obniżenia ciśnienia tętniczego i (lub) wystąpienia znacznej bradykardii podczas jednoczesnego stosowania tymololu maleinianu w postaci kropli do oczu z lekami stosowanymi doustnie, takimi jak: antagoniści kanału wapniowego, leki uwalniające aminy katecholowe lub leki beta-adrenolityczne, leki przeciwartmyczne (w tym amiodaron), glikozydy naparstnicy, parasympatykomimetyki, guanetydyna, leki opioidowe i inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO).

Systemowe nasilenie blokady beta-adrenergicznej (np. zmniejszenie częstości skurczów serca, przypadki depresji) było opisywane podczas połączonego leczenia inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) i tymololem.

Dorzolamid zawarty w produkcie leczniczym Arutidor jest inhibitorem anhidrazy węglanowej i pomimo stosowania miejscowego jest wchłaniany do krążenia ogólnego. W badaniach klinicznych lek ten nie powodował zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Jednak po zastosowaniu doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej obserwowano takie zaburzenia, a w kilku przypadkach wystąpiły interakcje z innymi lekami (np. objawy toksyczne podczas leczenia dużymi dawkami salicylanów). Dlatego też należy uwzględnić potencjalne ryzyko wystąpienia takich interakcji u pacjentów leczonych preparatem Arutidor.

Sporadycznie opisywano rozszerzenie źrenic w wyniku jednoczesnego stosowania leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka i adrenaliny (epinefryny).

Beta-adrenolityki mogą nasilić działanie hipoglikemiczne środków przeciwcukrzycowych.

Doustne inhibitory receptorów β -adrenergicznych mogą nasilić występowanie gwałtownego zwiększenia ciśnienia tętniczego obserwowanego po odstawieniu klonidyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Arutidor u kobiet w ciąży. Arutidor nie powinien być stosowany w okresie ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

W celu zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłanianie preparatu patrz pkt.4.2.

Wyniki badań epidemiologicznych, dotyczących doustnego podawania leków beta-adrenolitycznych, nie ujawniły wywoływania wad wrodzonych, ale wykazały ryzyko wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu. Ponadto obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów betaadrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, zatrzymanie oddechu i hipoglikemię) u noworodków, których matki otrzymywały leki beta-adrenolityczne do czasu porodu. Jeśli produkt leczniczy Arutidor podaje się do momentu porodu, noworodka należy starannie monitorować w ciągu pierwszych dni życia.

Brak danych klinicznych na temat kobiet w ciąży narażonych na działanie dorzolamidu. U królików dorzolamid ma działanie teratogenne w dawkach toksycznych dla matki (patrz pkt. 5.3).

Laktacja

Adrenolityki są wydzielane z mlekiem matki. Jednakże, podczas stosowania preparatu Arutidor w dawkach terapeutycznych w postaci kropli do oczu, nie jest możliwe uzyskanie w mleku wystarczających stężeń do wywołania klinicznych objawów blokady beta-adrenergicznej u niemowlęcia. W celu zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłanianie preparatu patrz pkt.4.2. Nie wiadomo, czy u ludzi dorzolamid przenika do mleka matki. U potomstwa karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid, obserwowano zmniejszone przybieranie na wadze.

Nie zaleca się stosowania preparatu Arutidor w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Arutidor ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Możliwe działania niepożądane, takie jak niewyraźne widzenie, mogą wpływać u niektórych pacjentów na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podobnie jak inne leki podawane miejscowo do oka, Arutidor, krople do oczu jest wchłaniany do krążenia ogólnego. Może to powodować podobne działania niepożądane jak obserwowane w przypadku leków beta-adrenolitycznych działających ogólnie. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Wymienione działania niepożądane obejmują działania obserwowane dla całej grupy leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka.

Dodatkowe działania niepożądane, obejmują działania niepożądane obserwowane w przypadku leków beta-adrenolitycznych stosowanych do oczu i mogą potencjalnie wystąpić w czasie stosowania produktu leczniczego Arutidor.

W badaniach klinicznych nie obserwowano specyficznych działań niepożądanych dla produktu leczniczego Arutidor. Działania niepożądane są ograniczone do tych zaobserwowanych uprzednio po zastosowaniu dorzolanidu i(lub) tymololu maleinianu. Generalnie, najczęstsze działania niepożądane były łagodne i nie wymagały przerwania leczenia.

W trakcie badań klinicznych 1035 pacjentów było leczonych kroplami do oczu zawierającymi dorzolanid i tymolol. U około 2,4% pacjentów przerwano leczenie kroplami do oczu zawierającymi dorzolanid i tymolol z powodu miejscowych działań niepożądanych dotyczących oka, u około 1,2% pacjentów przerwano leczenie kroplami do oczu zawierającymi dorzolanid i tymolol z powodu miejscowych działań niepożądanych sugerujących wystąpienie alergii lub nadwrażliwości (np.: zapalenie powiek lub spojówek).

Następujące działania niepożądane były opisywane w trakcie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu kropli do oczu zawierających dorzolanid i tymolol lub jednej z tych substancji czynnych:

Częstość występowania działań określono według następujących kryteriów:

Bardzo częste: ($\geq 1/10$)

Częste: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Bardzo rzadkie ($< 1/10000$)

Nieznane (częstość niemożliwa do ustalenia na podstawie posiadanych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, ograniczona lub uogólniona wysypka, świąd, reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Rzadkie: toczeń rumieniowaty układowy, ból mięśni

Zaburzenia układu nerwowego:

Dorzolamidu chlorowoderek, krople do oczu:

Częste: ból głowy

Rzadkie: zawroty głowy, parestezje

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Częste: ból głowy

Niezbyt częste: zawroty głowy, depresja

Rzadkie: bezsenność, koszmary senne, utrata pamięci, parestezje, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych *myastenia gravis*, udar mózgu

Zaburzenia oka:

Krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol:

Bardzo częste: uczucie palenia i klucia

Częste: nastryknięcie spojówki, niewyraźne widzenie, ubytek nabłonka rogówki, swędzenie, łzawienie

Dorzolamidu chlorowoderek, krople do oczu:

Częste: zapalenie powiek, podrażnienie powiek

Niezbyt częste: zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego

Rzadkie: podrażnienie w tym zaczerwienienie, ból, sklejanie powiek, przejściowa krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki, obniżenie ciśnienia w oku, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Częste: objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np.: pieczenie, klucie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie), w tym zapalenie powieki, zapalenie rogówki, zmniejszenie wrażliwości rogówki, suchość oka

Niezbyt częste: zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)

Rzadkie: opadanie powieki, podwójne widzenie, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych, patrz pkt. 4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania)

Zaburzenia ucha i błędnika:

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Rzadkie: szum w uszach

Zaburzenia serca i naczyń:

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Niezbyt częste: bradykardia, omdlenie

Rzadkie: niedociśnienie, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęk, zaburzenia rytmu, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy serca, niewydolność serca, zatrzymanie czynności serca, niedokrwienie mózgu, chromanie, objaw Raynauda, zimne dłonie i stopy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol:

Częste: zapalenie zatok

Rzadkie: skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa

Dorzolamidu chlorowoderek, krople do oczu:

Rzadkie: krwawienie z nosa

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Niezbyt częste: duszność

Rzadkie: skurcz oskrzeli (zwłaszcza u chorych z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli), kaszel

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol:

Bardzo częste: zmiana odczuwania smaku

Dorzolamidu chlorowodorek, krople do oczu:

Częste: nudności

Rzadkie: podrażnienie gardła, suchość w ustach

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Niezbyt częste: nudności, dyspepsja

Rzadkie: biegunka, suchość w ustach, ból brzucha, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol:

Rzadkie: kontaktowe zapalenie skóry

Dorzolamidu chlorowodorek, krople do oczu:

Rzadkie: wysypka

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Rzadkie: łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy, wysypka skórna

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol:

Niezbyt częste: kamica nerkowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Rzadkie: choroba Peyroniego, zaburzenia czynności seksualnych, zmniejszenie libido

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol:

Rzadkie: objawy podmiotowe i przedmiotowe ogólnej reakcji alergicznej, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, reakcja anafilaktyczna, skurcz oskrzeli

Dorzolamidu chlorowodorek, krople do oczu:

Częste: zmęczenie/osłabienie

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Niezbyt częste: zmęczenie/osłabienie

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Tymololu maleinian, krople do oczu:

Hipoglikemia

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania u ludzi w wyniku przypadkowego lub umyślnego połknięcia preparatu Arutidor.

Objawy

Otrzymały doniesienia dotyczące przedawkowania w wyniku nieuwagi, kropli do oczu zawierających tymololu maleinian. Obserwowano wówczas objawy ogólne podobne do występujących po przedawkowaniu leków blokujących receptory β -adrenergiczne działających ogólnie: zawroty głowy, ból głowy, skrócenie oddechu, zwolnienie czynności serca, skurcz oskrzeli i zatrzymanie czynności serca. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i

podmiotowych, których należy spodziewać się w przypadku przedawkowania dorzolamidu należą zaburzenia elektrolitowe, rozwój kwasicy oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dostępne są jedynie ograniczone informacje dotyczące przypadkowego lub umyślnego przedawkowania dorzolamidu chlorowodoru. Po doustnym zażyciu kropli odnotowano występowanie senności. Po zastosowaniu miejscowym odnotowano występowanie: nudności, zawrotów głowy, bólu głowy, zmęczenia, zaburzeń snu i trudności w połykaniu.

Leczenie

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu) i poziom pH krwi. Badania wykazały, że trudno jest usunąć tymolol z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna w kodzie ATC: S01E D51.

(Leki oftalmologiczne - leki beta-adrenolityczne - tymolol w połączeniach)

Mechanizm działania

Arutidor zawiera dwie substancje czynne: dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Każda z nich zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, jednak mechanizm działania tych substancji jest różny.

Dorzolamidu chlorowodorek silnie hamuje ludzką anhidrazę węglanową II. Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie objętości wydzielanej cieczy wodnistej. Prawdopodobnie jest to spowodowane zmniejszeniem szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych i wynikającym z tego ograniczeniem transportu sodu i płynu.

Tymololu maleinian jest nieselektywnym antagonistą receptorów β -adrenergicznych. Dokładny mechanizm działania tymololu maleinianu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie jest obecnie wystarczająco poznany, choć badania fluoresceinowe i tonograficzne sugerują, że główne działanie może być związane ze zmniejszeniem ilości powstającej cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach zaobserwowano również niewielkie zwiększenie możliwości odpływowych. Połączony efekt działania obu tych substancji powoduje większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż każda z tych substancji podawana osobno.

Po miejscowym podaniu do oka dorzolamidu/tymololu w postaci kropli do oczu zmniejsza się podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe bez względu na to, czy jest ono związane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka uszkodzenia nerwu wzrokowego i związanej z jaskrą utraty pola widzenia. Dorzolamid/tymolol w postaci kropli do oczu zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując często towarzyszących przyjmowaniu miotyków działań niepożądanych, takich jak: nocna ślepotą, kurcz akomodacji i zwężenie źrenicy.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Działanie kliniczne

W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy porównywano wpływ na obniżenie ciśnienia śródgałkowego kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol (stosowanych rano i przed snem) oraz dorzolamidu 2% i tymololu 0,5% w postaci kropli do oczu stosowanych razem lub osobno u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym, u których uznano za właściwe stosowanie leczenia skojarzonego. Do grupy tej należeli także pacjenci dotychczas nie leczeni i u których stosowanie tymololu w monoterapii nie przyniosło efektu. Większość pacjentów przed przystąpieniem do badania klinicznego stosowała miejscowo działający lek beta-adrenolityczny w monoterapii. Analiza wyników

badania wykazała, że zastosowanie kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol dwa razy na dobę w większym stopniu zmniejszało ciśnienie śródgałkowe niż 2% roztwór dorzolamidu stosowany trzy razy na dobę lub 0,5% roztwór tymololu stosowany dwa razy na dobę. Zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego w trakcie stosowania kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol podawanych 2 razy na dobę było takie samo, jak zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego po jednoczesnym zastosowaniu 2% roztworu dorzolamidu w postaci kropli do oczu trzy razy na dobę i 0,5% roztworu tymololu w postaci kropli do oczu dwa razy na dobę. Krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol stosowane dwa razy na dobę zmniejszały ciśnienie śródgałkowe w ciągu całego dnia i efekt ten utrzymywał się w trakcie długotrwałej terapii.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono trwające 3 miesiące kontrolowane badanie, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu dorzolamidu chlorowodorku w postaci kropli do oczu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 pacjentów, którzy ukończyli 2 lata ale nie ukończyli 6 lat, u których ciśnienie śródgałkowe było w niewystarczającym stopniu kontrolowane przez stosowanie dorzolamidu lub tymololu w monoterapii otrzymywało krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol w otwartej fazie badania. Nie określono skuteczności leczenia u tych pacjentów. Krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol podawane w tej małej grupie pacjentów dwa razy na dobę były na ogół dobrze tolerowane. 19 pacjentów ukończyło leczenie, natomiast u 11 pacjentów musiano je przerwać z powodu zabiegu chirurgicznego lub z innych względów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorzolamidu chlorowodorek

W przeciwieństwie do doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej podanie miejscowe dorzolamidu chlorowodorku umożliwia bezpośrednie działanie leku w obrębie oka po zastosowaniu znacznie mniejszych dawek, co w rezultacie zapewnia znacznie mniejszą ekspozycję układową na lek. W związku z tym, w badaniach klinicznych stwierdzono, że zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie towarzyszą zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej ani zaburzenia elektrolitowe charakterystyczne dla doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Po zastosowaniu miejscowym dorzolamid przenika do krążenia ogólnego. W celu określenia jego siły działania jako układowego inhibitora anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia leku i jego metabolitów w erytrocytach i osoczu krwi oraz stopień hamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach. Po długotrwałym stosowaniu dorzolamid gromadzi się w erytrocytach ze względu na selektywne wiązanie z anhidrazą węglanową II, a stężenia wolnego leku w osoczu krwi pozostają skrajnie małe.

Jedynym metabolitem leku jest N-desetylo-dorzolamid, który hamuje anhidrazę węglanową II słabiej niż dorzolamid, ale hamuje także izoenzym o mniejszej aktywności (anhydrazę węglanową I). Metabolit ten gromadzi się również w erytrocytach, w których wiąże się głównie z anhidrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (około 33%). Dorzolamid jest wydalany głównie w moczu w postaci niezmienionej. Jego metabolit jest także wydalany w moczu. Po zakończeniu stosowania leku następuje nieliniowe zmniejszanie stężenia dorzolamidu w erytrocytach. Początkowo następuje szybkie zmniejszenie się stężenia leku, po czym następuje faza wolniejszej eliminacji z okresem półtrwania wynoszącym około cztery miesiące.

Po doustnym podawaniu dorzolamidu w celu symulacji maksymalnej ekspozycji układowej możliwej po długotrwałym miejscowym stosowaniu dorzolamidu, stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 13 tygodni. W stanie stacjonarnym nie stwierdzono w osoczu obecności wolnego leku lub jego metabolitu. Stopień zahamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach był mniejszy niż ten, który prawdopodobnie wywiera działanie farmakologiczne na czynność nerek lub układu oddechowego. Podobne rezultaty farmakokinetyczne obserwowano po długotrwałym, miejscowym leczeniu podtrzymującym dorzolamidu chlorowodorkiem. Jednak u niektórych pacjentów w wieku podeszłym z zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 ml/min) obserwowano większe stężenie metabolitu dorzolamidu w erytrocytach. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic pod

względem zahamowania aktywności anhidrazy węglanowej, ani klinicznie znamiennych ogólnych działań niepożądanych, które można z tym wiązać.

Tymololu maleinian

Ciecz wodnista:

U królików maksymalne stężenie w cieczy wodnistej 461 ng/100 mg zmierzono 60 minut po podaniu 1 kropli tymololu 1%. U ludzi stężenie tymololu w cieczy wodnistej w ciągu 1. i 2. godziny po podaniu 2 kropli tymololu 0,5 % wynosiło 150 ng/100 mg. Po 7 godzinach nastąpił spadek stężenia, stężenie zmniejszyło się do 10 ng/100 mg.

Tkanki oka:

Po podaniu 1 kropli 0,25% roztworu tymololu znakowanego węglem C¹⁴ maksymalna radioaktywność w różnych tkankach oka została osiągnięta po 15 do 60 minutach. Rogówka, fałd półksiężycowaty spojówki i tęczówka/ciało szkliste osiągnęły radioaktywność odpowiadającą 1 do 10 ng tymololu/100 mg tkanki.

Wchłanianie do krążenia ogólnego:

Badania pokazują, że po podaniu miejscowym do oka tymolol jest wchłaniany do krążenia ogólnego. W jednym badaniu wykryto tymolol w moczu u wszystkich badanych zdrowych i chorych (wodromaleinian tymololu i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki).

Stężenie we krwi:

Stężenie tymololu we krwi u ludzi po miejscowym podaniu do oka w klinicznie zalecanych dawkach często było nieoznaczalne (mniejsze niż 2 ng/ml) po podaniu pojedynczej dawki lub po leczeniu przez 2 tygodnie. Maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 9,6 ng/ml przy podaniu dawki 2 x 2 krople/dobę. Maksymalne stężenie w osoczu było osiągane po 30-90 minutach.

W kilku przypadkach podanie kropli do oczu zawierających tymolol u noworodków i małych dzieci w zalecanych dawkach prowadziło do znacznie wyższego stężenia tymololu w osoczu niż u dorosłych. Stężenie w osoczu u 3 tygodniowego noworodka po podaniu 2 razy na dobę 1 kropli 0,25% roztworu kropli do oczu zawierających tymolol wynosiło 34 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa po podaniu do oka i podaniu ogólnym dla obu substancji jest wystarczająco dobrze znany.

Działanie w badaniach przedklinicznych było obserwowane tylko po ekspozycji na dawki znacznie przekraczające maksymalne dawki stosowane u ludzi, co wskazuje na niewielki związek z zastosowaniem klinicznym.

Dorzolamid

U królików po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki skojarzonych z kwasicą metaboliczną obserwowano malformacje kręgosłupa.

Tymolol

Działania przedkliniczne obserwowano po ekspozycji na tymolol jeśli podawana dawka była wystarczająco większa od maksymalnej dawki leczniczej stosowanej u ludzi. Znaczenie dla ludzi jest uważane za minimalne.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego.

Ponadto, nie stwierdzono występowania działań niepożądanych dotyczących oka u zwierząt, którym podawano miejscowo roztwór do oczu dorzolamidu chlorowodoru i maleinianu tymololu. Badania *in vitro* i *in vivo* przeprowadzone dla każdej z substancji czynnych nie ujawniły działania mutagennego. Z tego względu nie należy się spodziewać znaczącego ryzyka dla bezpieczeństwa człowieka po zastosowaniu kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek, hydroksyetyloceluloza, mannitol, sodu cytrynian, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Buteleczka z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) z kroplomierzem z LDPE i zakrętką zabezpieczającą z polipropylenu (PP) zawierająca 5 ml roztworu w tekturowym pudełku.

Dostępne są następujące wielkości opakowań preparatu Arutidor:

1 buteleczka zawierająca 5 ml

3 buteleczki po 5 ml

6 buteleczek po 5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dr. Gerhard Mann
Chem.-Pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165-173
D - 13581 Berlin, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18810

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

25.10.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.10.2011/30.03.2012