**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

OPTODROP- CO 20 mg/ml +5 mg /ml

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml περιέχει 22,26 mg dorzolamide hydrochloride που αντιστοιχεί σε 20 mg dorzolamide και 6,83 mg timolol maleate που αντιστοιχεί σε 5 mg timolol.

Για τα έκδοχα, βλέπε παράγραφο 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Tο OPTODROP-CO, είναι ένα διαυγές , άχρωμο ως σχεδόν άχρωμο, ελαφρώς πυκνόρευστο διάλυμα.

### 4.1 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας ή ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, όταν η μονοθεραπεία με βήτα-αποκλειστή δεν είναι επαρκής.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

**Δοσολογία**

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των δύο ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. (Για πληροφορίες αναφορικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς 2 και <6 ετών, βλ. παράγραφο 5.1).

Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων)

Η δοσολογία είναι μία σταγόνα dorzolamide+timolol στο θόλο του επιπεφυκότα πάσχοντα οφθαλμό(-ούς) δύο φορές ημερησίως.

Εάν χρησιμοποιείται κάποιος άλλος τοπικός οφθαλμικός παράγοντας, το dorzolamide+timolol και ο άλλος παράγοντας πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον με δέκα λεπτά διαφορά.

**Τρόπος χορήγησης**

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να πλένουν τα χέρια τους πριν από τη χρήση και να αποφεύγουν την επαφή του άκρου του φιαλιδίου με τον οφθαλμό ή τις γύρω περιοχές.

Οι ασθενείς πρέπει επίσης να ενημερώνονται ότι τα οφθαλμικά διαλύματα, εάν δεν χρησιμοποιούνται κατάλληλα, μπορεί να επιμολυνθούν από κοινά βακτηρίδια, που είναι γνωστό ότι προκαλούν οφθαλμικές μολύνσεις. Η χρήση επιμολυσμένων διαλυμάτων μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον οφθαλμό και επακόλουθη απώλεια της όρασης.

Οι φακοί επαφής πρέπει να αφαιρούνται πριν την ενστάλαξη της οφθαλμικής σταγόνας και μπορούν να ξανατοποθετηθούν μετά από 15 λεπτά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το σωστό χειρισμό των φιαλιδίων OPTODROP-CO.

**Οδηγίες Χρήσης**

1. Προτού ανοίξετε τη φιάλη για πρώτη φορά, βεβαιωθείτε ότι το καπάκι είναι ανέπαφο.
2. Ανοίξτε τη φιάλη στρίβοντας το καπάκι προς τα αριστερά.
3. Γείρετε το κεφάλι προς τα πίσω και κατεβάστε προσεκτικά το κάτω βλέφαρο ώστε να δημιουργήσετε ένα σάκο μεταξύ του ματιού και του βλεφάρου.



1. Κρατήστε τη φιάλη ανάποδα και πιέστε προσεκτικά με τον αντίχειρα και τον δείκτη στο μέσο της φιάλης έως ότου απελευθερωθεί μία σταγόνα μέσα στο σάκο. **Μην επιτρέψετε το μάτι ή το βλέφαρο να έρθουν σε επαφή με το ρύγχος**.



1. Μετά τη χρήση του OPTODROP-CO, πιέστε με το δάκτυλό σας τη γωνία του ματιού σας που είναι κοντά στη μύτη σας για 2 λεπτά. Αυτό βοηθά στο να εμποδίζει το Timolol να περάσει στο υπόλοιπο σώμα
2. Επαναλάβετε τα βήματα 3 και 4 στο άλλο σας μάτι εάν σας το έχει πει ο γιατρός σας.
3. Βιδώστε το καπάκι στη φιάλη. Μη σφίξετε υπερβολικά το καπάκι.

**4.3 Aντενδείξεις**

Το dorzolamide+timolol αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

* αντιδραστική νόσο των αεραγωγών συμπεριλαμβανομένων του βρογχικού άσθματος ή ιστορικό βρογχικού άσθματος, ή σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
* κολπική βραδυκαρδία, δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ
* σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl<30ml/min) ή υπερχλωραιμική οξέωση.
* υπερευαισθησία στη μία ή και στις δύο δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Τα παραπάνω βασίζονται στα μεμονωμένα συστατικά και δεν αφορούν αποκλειστικά το συνδυασμό.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*Kαρδιαγγειακές/ Αναπνευστικές Αντιδράσεις*

Όπως άλλοι τοπικά χορηγούμενοι οφθαλμικοί παράγοντες, το Timolol μπορεί να απορροφηθεί συστηματικά. Λόγω της παρουσίας της βήτα-αδρενεργικής ουσίας, της τιμολόλης, ενδέχεται να εμφανιστούν οι ίδιοι τύποι καρδιαγγειακών, πνευμονικών και άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με τους συστηματικά χορηγούμενους βήτα-αδρενεργικούς αναστολείς. Η συχνότητα εμφάνισης των συστηματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι μικρότερη από αυτή που παρατηρείται με τη συστηματική χορήγηση. Για μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. 4.2.

*Καρδιακές διαταραχές:*

Οι ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις (π.χ. στεφανιαία αρτηριακή νόσο, στηθάγχη Prinzmetal και καρδιακή ανεπάρκεια) που λαμβάνουν θεραπεία για την υπόταση με βήτα-αναστολείς πρέπει να υποβάλλονται σε κριτική αξιολόγηση και να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με άλλες δραστικές ουσίες. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία επιδείνωσης αυτών των παθήσεων και για ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Λόγω της αρνητικής τους επίδρασης στο χρόνο αγωγής, οι βήτα-αναστολείς πρέπει να χορηγούνται με προσοχή μόνο σε ασθενείς με καρδιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού.

Αγγειακές διαταραχές:

Οι ασθενείς με σοβαρή περιφερική κυκλοφορική διαταραχή (όπως σοβαρές μορφές της νόσου Raynaud ή του συνδρόμου Raynaud) θα πρέπει να λαμβάνουν την αγωγή με προσοχή.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος:

Αναπνευστικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου εξαιτίας βρογχόσπασμου σε ασθενείς με άσθμα έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση ορισμένων οφθαλμικών βήτα-αναστολέων.

Το Dorzolamide- Timolol πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια/μέτρια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και μόνο εφόσον το δυνητικό όφελος υπερέχει του δυνητικού κινδύνου.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Το dorzolamide+timolol δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και γι αυτό πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

*Ανοσολογία και Υπερευαισθησία*

Οπως και άλλοι τοπικά χορηγούμενοι οφθαλμικοί παράγοντες, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να απορροφηθεί συστηματικά. Το dorzolamide περιέχει μία σουλφοναμιδική ομάδα , που ανευρίσκεται επίσης στις σουλφοναμίδες. Ως εκ τούτου οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με τη συστηματική χορήγηση των σουλφοναμιδών είναι δυνατόν να συμβούν και με την τοπική χορήγηση.

Εάν εμφανισθούν σημεία σοβαρών αντιδράσεων ή υπερευαισθησία, διακόψτε τη χρήση αυτού του σκευάσματος.

Τοπικές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με τις οφθαλμικές σταγόνες dorzolamide hydrochloride, έχουν αναφερθεί με το dorzolamide+timolol . Εάν εμφανισθούν τέτοιες αντιδράσεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με dorzolamide+timolol .

Κατά τη λήψη βήτα-αποκλειστών, οι ασθενείς με ιστορικό κληρονομικής αλλεργίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτοειδούς αντίδρασης σε μία ποικιλία αλλεργιογόνων, μπορεί να εμφανίσουν μεγαλύτερη αντίδραση σε τυχαία, διαγνωστική ή θεραπευτική επαναλαμβανόμενη επίδραση τέτοιων αλλεργιογόνων. Αυτοί οι ασθενείς είναι δυνατόν να μην αντιδράσουν στις συνήθεις δόσεις αδρεναλίνης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Ταυτόχρονη Θεραπεία

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις του συστηματικού β-αποκλεισμού ενδέχεται να ενισχυθούν όταν η τιμολόλη χορηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν έναν συστηματικά χορηγούμενο β-αποκλειστή. Η ανταπόκριση αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η χρήση δύο τοπικών β-αδρενεργικών αποκλειστών δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η χρήση του Dorzolamide και από του στόματος αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης δεν συνιστάται:

*Διακοπή της θεραπείας*

Όπως με τους συστηματικούς βήτα-αποκλειστές, εάν είναι απαραίτητη η διακοπή του οφθαλμικού timolol σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται βαθμιαία.

*Πρόσθετες Επιδράσεις των βήτα-Αποκλειστών*

*Υπογλυκαιμία / σακχαρώδης διαβήτης*

Οι β-αποκλειστές πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει το ενδεχόμενο αυτόματης υπογλυκαιμίας ή σε ασθενείς με ασταθή διαβήτη, καθώς οι β-αποκλειστές ενδέχεται να καλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα οξείας υπογλυκαιμίας.

Οι β-αποκλειστές ενδέχεται επίσης να καλύψουν τα σημεία του υπερθυρεοειδισμού.

*Παθήσεις του κερατοειδούς*

Οι οφθαλμικοί β-αποκλειστές ενδέχεται να προκαλέσουν ξηροφθαλμία. Οι ασθενείς με παθήσεις του κερατοειδούς πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

*Χειρουργική αναισθησία:*

Τα οφθαλμολογικά σκευάσματα β-αποκλειστών μπορεί να αποκλείσουν τη δράση των συστηματικών β-αγωνιστών, π.χ. της αδρεναλίνης. Ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ενημερώνεται όταν ο ασθενής λαμβάνει Dorzolamide και Timolol.

Η θεραπεία με β-αποκλειστές ενδέχεται να επιδεινώσει τα συμπτώματα της μυασθένειας gravis.

*Πρόσθετες Επιδράσεις των Αναστολέων της Καρβονικής Ανυδράσης*

Η θεραπεία με από του στόματος αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης έχει συνδεθεί με ουρολιθίαση σαν αποτέλεσμα διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στα νεφρά. Αν και δεν έχουν παρατηρηθεί με το dorzolamide+timolol διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, έχει αναφερθεί σπάνια ουρολιθίαση. Επειδή το dorzolamide+timolol. περιέχει έναν τοπικό αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης ο οποίος απορροφάται συστηματικά, ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στα νεφρά μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ουρολιθίαση με τη χρήση dorzolamide+timolol.

*Άλλα*

Η αντιμετώπιση ασθενών με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας απαιτεί επιπρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις εκτός από τη χορήγηση οφθαλμικών υποτασικών παραγόντων. To dorzolamide+timolol δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Oίδημα του κερατοειδούς και μη αναστρέψιμη ανεπάρκεια αντιρρόπησης του κερατοειδούς έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντα χρόνια προβλήματα του κερατοειδούς και/ή ιστορικό ενδοφθάλμιας χειρουργικής επέμβασης κατά τη διάρκεια χορήγησης dorzolamide.

Τοπική dorzolamide θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Έχει αναφερθεί αποκόλληση χοριοειδούς ταυτόχρονα με οφθαλμική υπόταση μετά από εφαρμογή μεθόδων διήθησης με χορήγηση θεραπειών μείωσης του υδατοειδούς υγρού.

Όπως και με άλλα αντιγλαυκωματικά φάρμακα, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς μειωμένη ανταπόκριση στο οφθαλμικό timolol maleate μετά από θεραπεία μεγάλης διάρκειας. Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες στις οποίες παρακολουθήθηκαν 164 ασθενείς για τουλάχιστον τρία χρόνια, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση ενδοφθάλμια πίεση μετά την αρχική σταθεροποίηση.

*Χρήση Φακών Επαφής*

To dorzolamide+timolol περιέχει το συντηρητικό benzalkonium chloride, το οποίο μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό των οφθαλμών. Απομακρύνετε τους φακούς επαφής πριν την ενστάλαξη και περιμένετε τουλάχιστον 15 λεπτά πριν την επανατοποθέτηση. Το benzalkonium chloride είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής.

Παιδιατρική χρήση

Βλέπε παράγραφο 5.1

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με το dorzolamide+timolol.

Σε κλινικές μελέτες, το dorzolamide+timolol χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με τις ακόλουθες συστηματικά χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες χωρίς ενδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών: αναστολείς - ΜΕΑ, αναστολείς διαύλων ιόντων ασβεστίου, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης και ορμόνες (όπως οιστρογόνα, ινσουλίνη, θυροξίνη).

Ωστόσο, υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αθροιστικών επιδράσεων και εμφάνιση υπότασης και/ή εκσεσημασμένης βραδυκαρδίας όταν οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate συγχορηγείται με αναστολείς της αντλίας ιόντων ασβεστίου χορηγούμενους από το στόμα, με φάρμακα που προκαλούν μείωση των κατεχολαμινών ή β-αδρενεργικούς αποκλειστές, αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβανομένου του amiodarone), γλυκοσιδών της δακτυλίτιδας, παρασυμπαθομιμητικά, ναρκωτικά και αναστολείς της μονοάμινο οξειδάσης (ΜΑΟ).

Πιθανότητα για συστηματικό β-αποκλεισμό (όπως μειωμένος καρδιακός ρυθμός, κατάθλιψη) έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας με αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. κινιδίνη, SSRIs) και timolol.

Αν και το dorzolamide+timolol μόνο του έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στη διάμετρο της κόρης, έχει αναφερθεί περιστασιακά μυδρίαση ως αποτέλεσμα της ταυτόχρονης χρήσης οφθαλμικού διαλύματος timolol maleate και επινεφρίνης (αδρεναλίνης).

Οι βήτα-αποκλειστές μπορεί να αυξήσουν την υπογλυκαιμική επίδραση των αντιδιαβητικών παραγόντων.

Oι βήτα-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορούν να επιδεινώσουν την επανεμφανιζόμενη (rebound) υπέρταση η οποία μπορεί να εμφανίζεται μετά τη διακοπή της κλονιδίνης.

Το συστατικό του Dorzolamide σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης και παρότι χορηγείται τοπικά, απορροφάται συστηματικά. Σε κλινικές μελέτες, το οφθαλμικό διάλυμα υδροχλωρικής δορζολαμίδης δεν σχετίστηκε με οξεο-βασικές διαταραχές. Ωστόσο, οι διαταραχές αυτές έχουν αναφερθεί με από του στόματος αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και έχουν σε κάποιες περιπτώσεις, οδηγήσει σε αλληλεπιδράσεις (π.χ. τοξικότητα σχετιζόμενη με θεραπεία με υψηλής δόσης σαλικυλικά). Συνεπώς, το ενδεχόμενο για τέτοιες αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν Dorzolamide- Timolol.

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

*Χρήση κατά την Κύηση*

To dorzolamide+timolol δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Dorzolamide

Δεν διατίθενται επαρκή κλινικά δεδομένα για εγκύους που εκτέθηκαν. Στα κουνέλια το dorzolamide είχε τερατογενή επίδραση σε δόσεις μητροτοξικές (βλέπε παράγραφο 5.3).

Timolol

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της τιμολόλης σε εγκύους γυναίκες.

To Timolol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Για τη μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. παράγραφο 4.2.

Επιδημιολογικές μελέτες δεν κατέδειξαν διαμαρτίες διάπλασης, δείχνουν όμως κάποιον κίνδυνο καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης όταν οι β-αποκλειστές χορηγούνται από το στόμα. Επιπλέον, σημεία και συμπτώματα β-αποκλεισμού (π.χ. βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική δυσχέρεια και υπογλυκαιμία) έχουν παρατηρηθεί σε νεογνά όταν οι β-αποκλειστές χορηγήθηκαν μέχρι τον τοκετό. Εάν το Dorzolamide- Timolol χορηγείται μέχρι τον τοκετό, το νεογνό πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της ζωής του.

*Χρήση κατά τη Γαλουχία*

Δεν είναι γνωστό αν το dorzolamide απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σε αρουραίους που βρίσκονταν σε γαλουχία και ελάμβαναν dorzolamide, παρατηρήθηκε μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους των απογόνων που θήλαζαν.

Οι βήτα-αναστολείς απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, σε θεραπευτικές δόσεις Timolol σε οφθαλμικές σταγόνες, δεν είναι πιθανό να υπάρχουν στο μητρικό γάλα επαρκείς ποσότητες ώστε να προκαλέσουν κλινικά συμπτώματα β-αποκλεισμού στο βρέφος, Για τη μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. παράγραφο 4.2.

Εάν η θεραπεία με το Dorzolamide- Timolol απαιτείται, τότε ο θηλασμός δε συνιστάται.

**4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως θάμβος όρασης, μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικά για το dorzolamide+timolol και οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίσθηκαν σε εκείνες που είχαν αναφερθεί πιο πριν με dorzolamide hydrochloride και/ή timolol maleate.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, 1035 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με dorzolamide+timolol . Περίπου 2,4% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με dorzolamide+timolol λόγω τοπικών οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών και περίπου το 1,2% όλων των ασθενών διέκοψε λόγω τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόμενων σε αλλεργία ή υπερευαισθησία (όπως φλεγμονή των βλεφάρων και επιπεφυκίτιδα).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το dorzolamide+timolol ή κάποιο από τα συστατικά του είτε κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών είτε κατά τη διάρκεια που κυκλοφορεί το προϊόν στην αγορά:

Όπως και άλλοι οφθαλμικοί παράγοντες που εφαρμόζονται τοπικά, το Dorzolamide και το Timolol απορροφώνται συστηματικά. Αυτό ενδέχεται να προκαλέσει παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτές που εμφανίζονται με τους συστηματικά χορηγούμενους β-αναστολείς. Η συχνότητα εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι χαμηλότερη από αυτή που παρατηρείται με τη συστηματική χορήγηση.

*[Πολύ Συχνές (≥1/10) Συχνές (≥1/100,έως <1/10) , Οχι Συχνές (≥1/1.000,έως<1/100),*

*Σπάνιες (≥1/10.000, έως<1/1.000]*

**Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:**

dorzolamide+timolol :

Σπάνιες: σημεία και συμπτώματα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, της κνίδωσης, του κνησμού, του εξανθήματος, της αναφυλαξίας

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Σπάνιες: σημεία και συμπτώματα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, της κνίδωσης, του κνησμού, του εξανθήματος, της αναφυλαξίας

Μη γνωστές\*\*: κνησμός

**Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Μη γνωστές\*\*: υπογλυκαιμία

**Ψυχιατρικές διαταραχές:**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Όχι συχνές: κατάθλιψη\*

Σπάνιες: αϋπνία\*, εφιάλτες\*, απώλεια μνήμης

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος:**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Dorzolamide hydrochloride

Συχνές: κεφαλαλγία\*

Σπάνιες: ζάλη\*, παραισθησία\*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate

Συχνές: κεφαλαλγία\*

Οχι συχνές: ζάλη\*, κατάθλιψη\*

Σπάνιες : παραισθησία\*, αύξηση των σημείων και συμπτωμάτων της μυασθένειας gravis, μειωμένη libido\*, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο\*, εγκεφαλική ισχαιμία

**Oφθαλμικές διαταραχές:**

dorzolamide+timolol **:**

Πολύ Συχνές: οφθαλμικός καύσος και νυγμός

Συχνές : διήθηση επιπεφυκότα, θολή όραση, εξέλκωση κερατοειδούς, κνησμός στους οφθαλμούς, δακρύρροια.

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Dorzolamide hydrochloride

Συχνές : φλεγμονή των βλεφάρων\*, ερεθισμός των βλεφάρων\*

Οχι συχνές: ιριδοκυκλίτιδα\*

Σπάνιες: ερεθισμός συμπεριλαμβανομένης της ερυθρότητας\*, πόνος\*, εφελκίδωση των βλεφάρων\*, παροδική μυωπία (που αποκαθίσταται μετά τη διακοπή της θεραπείας), oίδημα του κερατοειδούς\*, οφθαλμική υποτονία\* και αποκόλληση χοριοειδούς (μετά από διηθητική χειρουργική επέμβαση)\*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate

Συχνές : σημεία και συμπτώματα οφθαλμικού ερεθισμού συμπεριλαμβανομένων της βλεφαρίτιδας\*, κερατίτιδας\*, μειωμένης ευαισθησίας του κερατοειδούς και ξηροφθαλμία\*

Οχι συχνές: Οπτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των διαθλαστικών αλλαγών (οφειλόμενων στη διακοπή της μυωτικής θεραπείας σε μερικές περιπτώσεις)\*

Σπάνιες : βλεφαρόπτωση, διπλωπία, αποκόλληση χοριοειδούς μετά από διηθητική χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση )\*

 Μη γνωστές\*\*: κνησμός, δακρύρροια, ερυθρότητα, θολή όραση, διάβρωση του κερατοειδούς

**Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate

Σπάνιες: εμβοές\*

**Καρδιακές διαταραχές:**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Όχι συχνές: βραδυκαρδία\*

Σπάνιες: θωρακικό άλγος\*, αίσθημα παλμών\*, οίδημα\*, αρρυθμία\*, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια\*, καρδιακή ανακοπή\*, καρδιακός αποκλεισμός

Μη γνωστές\*\*: κολποκοιλιακός αποκλεισμός\*, καρδιακή ανεπάρκεια

**Αγγειακές διαταραχές**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Σπάνιες: υπόταση\*, χωλότητα, φαινόμενο Raynaud\*, ψυχρά χέρια και πόδια\*

**Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος , του θώρακα και του μεσοθωράκιου:**

dorzolamide+timolol :

Συχνές: παραρινοκολπίτιδα

Σπάνιες: δύσπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια, ρινίτιδα, σπανίως βρογχόσπασμος

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Dorzolamide hydrochloride

Σπάνιες: επίσταξη\*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Οχι συχνές: δύσπνοια\*

Σπάνιες: βρογχόσπασμος (κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αποφρακτική νόσο)\* , αναπνευστική ανεπάρκεια, βήχας\*.

**Γαστρεντερικές διαταραχές:**

dorzolamide+timolol :

Πολύ Συχνές: ανωμαλίες στη γεύση

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Dorzolamide hydrochloride

Συχνές : ναυτία\*

Σπάνιες : ερεθισμός του φάρυγγα, ξηροστομία\*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Οχι συχνές: ναυτία\*, δυσπεψία\*

Σπάνιες: διάρροια, ξηροστομία\*

Μη γνωστές \*\*: δυσγευσία, κοιλιακός πόνος, έμετος

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:**

dorzolamide+timolol :

Σπάνιες: δερματίτιδα εξ επαφής, Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Dorzolamide hydrochloride

Σπάνιες: εξάνθημα\*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Σπάνιες: αλωπεκία\*, εξάνθημα που μοιάζει με ψωρίαση ή επιδείνωση της ψωρίασης.\*

Μη γνωστές \*\*: εξάνθημα

**Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate

Σπάνιες: συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Μη γνωστές \*\*: μυαλγία

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:**

dorzolamide+timolol :

Οχι συχνές: ουρολιθίαση

**Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Σπάνιες: νόσος Peyronie's\*, μειωμένη γενετήσια ορμή

Μη γνωστές\*\*: σεξουαλική δυσλειτουργία

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:**

dorzolamide+timolol :

Συχνές: εξασθένιση/κόπωση\*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Όχι συχνές: εξασθένιση/κόπωση\*

\*Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν επίσης με το οφθαλμικό διάλυμα Dorzolamide και Timolol κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

\*\*Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν διαπιστωθεί με τους οφθαλμικούς β-αποκλειστές και ενδέχεται να παρουσιαστούν με το Dorzolamide- Timolol

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

|  |  |
| --- | --- |
| **Ελλάδα**Εθνικός Οργανισμός ΦαρμάκωνΜεσογείων 284GR-15562 Χολαργός, ΑθήναΤηλ: + 30 21 32040380/337Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> | **Κύπρος**Φαρμακευτικές ΥπηρεσίεςΥπουργείο ΥγείαςCY-1475 ΛευκωσίαΦαξ: + 357 22608649Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) |

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά την υπερδοσολογία στον άνθρωπο μετά από τυχαία ή εσκεμμένη λήψη dorzolamide+timolol.

Συμπτώματα

Εχουν υπάρξει αναφορές τυχαίας υπερδοσολογίας με οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate που είχε αποτέλεσμα συστηματικές επιδράσεις παρόμοιες με εκείνες που εμφανίζονται με τους συστηματικούς β-αδρενεργικούς αναστολείς όπως ζάλη, κεφαλαλγία, δύσπνοια, βραδυκαρδία, βρογχόσπασμος και ανακοπή της καρδιακής λειτουργίας. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα που αναμένονται από την υπερδοσολογία με dorzolamide είναι διαταραχές στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών, εμφάνιση κατάστασης οξέωσης και πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Περιορισμένα μόνο στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο κατά την τυχαία ή προγραμματισμένη λήψη του dorzolamide hydrochloride. Με την από του στόματος λήψη, έχει αναφερθεί υπνηλία. Κατά την τοπική χορήγηση τα ακόλουθα έχουν αναφερθεί: ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση, ανωμαλίες στα όνειρα και δυσφαγία.

Θεραπεία

Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό (κυρίως το κάλιο) και το pH του αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται. Μελέτες έχουν δείξει ότι το timolol δεν απομακρύνεται εύκολα με αιμοδιύλυση.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

**Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Αντιγλαυκωματικά σκευάσματα και μυωτικά, Παράγοντες βήτα αποκλεισμού, Timolol, συνδυασμοί, Κωδικός ATC :S01ED51

*Mηχανισμός δράσης*

To dorzolamide+timolol αποτελείται από δύο συστατικά: το dorzolamide hydrochloride και το timolol maleate. Το καθένα από αυτά τα δύο συστατικά ελαττώνει την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση μειώνοντας την έκκριση του υδατοειδούς υγρού, αλλά αυτό γίνεται με διαφορετικό μηχανισμό δράσης.

Το dorzolamide hydrochloride είναι ένας ισχυρός αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης ΙΙ.

Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στις ακτινοειδείς προβολές του οφθαλμού, μειώνει την έκκριση του υδατοειδούς υγρού, ενδεχομένως μέσω της επιβράδυνσης του σχηματισμού διττανθρακικών ιόντων με επακόλουθη μείωση της μεταφοράς νατρίου και ύδατος. To timolol maleate είναι ένας μη εκλεκτικός αποκλειστής των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του timolol maleate στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης προς το παρόν δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως, αν και μία μελέτη με φλουορεσκεAνη και μελέτες τονογραφικές δείχνουν ότι η κύρια δράση του μπορεί να σχετίζεται με τη μειωμένη παραγωγή του υδατοειδούς υγρού. Εν τούτοις σε μερικές μελέτες παρατηρήθηκε επίσης μία μικρή αύξηση στην ευκολία ροής του υδατοειδούς υγρού. Η δράση από το συνδυασμό αυτών των δύο παραγόντων οδηγεί σε επιπλέον μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) συγκρινόμενη με τη χορήγηση καθενός από τα μεμονωμένα συστατικά.

Μετά την τοπική χορήγηση, το dorzolamide+timolol μειώνει την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, είτε αυτή συνδέεται με γλαύκωμα είτε όχι. Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση είναι ένας μείζων παράγοντας κινδύνου στην παθογένεση της βλάβης του οπτικού νεύρου και της απώλειας οπτικού πεδίου λόγω γλαυκώματος. Το dorzolamide+timolol μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση χωρίς τις συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των μυωτικών όπως η νυκταλωπία, η σύσπαση προσαρμογής και η μύση.

***Φαρμακοδυναμικές Επιδράσεις***

*Κλινικές επιδράσεις*

Κλινικές μελέτες διάρκειας έως 15 μήνες διεξήχθησαν για να συγκρίνουν την επίδραση του dorzolamide+timolol b.i.d (χορήγηση το πρωί και πριν τον ύπνο) στη μείωση της ΕΟΠ με 0,5% timolol και 2,0% dorzolamide χορηγούμενα μεμονωμένα και ταυτόχρονα, σε ασθενείς με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπερτονία για τους οποίους η ταυτόχρονη θεραπεία θεωρήθηκε κατάλληλη στις μελέτες. Eτσι συμπεριελήφθησαν τόσο ασθενείς που δεν ακολουθούσαν θεραπευτική αγωγή όσο και ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μονοθεραπεία με timolol. Στους περισσότερους ασθενείς χορηγήθηκε μονοθεραπεία με τοπικούς βήτα-αποκλειστές πριν την είσοδο στη μελέτη. Από ανάλυση των μελετών σε συνδυασμό, η επίδραση του dorzolamide+timolol b.i.d στη μείωση της ΕΟΠ ήταν μεγαλύτερη από αυτή της μονοθεραπείας είτε με 2% dorzolamide t.i.d (τρεις φορές την ημέρα) ή με 0,5% timolol b.i.d. Η επίδραση του dorzolamide+timolol b.i.d στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης ήταν ισοδύναμη με αυτή της συγχορήγησης θεραπείας με dorzolamide b.i.d και timolol b.i.d. Η επίδραση του dorzolamide+timolol b.i.d στη μείωση της EOΠ αποδείχθηκε καθώς μετρήθηκε σε διάφορες χρονικές στιγμές σε όλη τη διάρκεια της ημέρας και αυτή η επίδραση διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας χορήγησης.

Παιδιατρική χρήση

Εχει διεξαχθεί μία ελεγχόμενη μελέτη 3 μηνών με πρωταρχικό στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας του dorzolamide hydrochloride οφθαλμικού διαλύματος 2% σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Σ΄αυτή τη μελέτη, 30 ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών και μεγαλύτεροι από ή έως 2 ετών , των οποίων η ΕΟΠ δεν ελέγχθηκε επαρκώς με μονοθεραπεία με dorzolamide ή timolol, έλαβαν dorzolamide+timolol με μία ανοιχτή διαδικασία. Η αποτελεσματικότητα σ΄αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Σ΄αυτή τη μικρή ομάδα ασθενών, η χορήγηση dorzolamide+timolol δύο φορές την ημέρα ήταν γενικά καλά ανεκτή με 19 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία και 11 ασθενείς που διέκοψαν για χειρουργική επέμβαση, αλλαγή της θεραπείας ή άλλους λόγους.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Dorzolamide Hydrochloride*

Αντίθετα με τους χορηγούμενους από το στόμα αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, η τοπική χορήγηση της dorzolamide hydrochloride επιτρέπει στη δραστική ουσία να ασκεί τη δράση του απ’ευθείας στον οφθαλμό σε αισθητά χαμηλότερες δόσεις και ως εκ τούτου με μικρότερη συστηματική έκθεση. Σε κλινικές μελέτες, αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ΕΟΠ χωρίς την εμφάνιση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας ή μεταβολές των ηλεκτρολυτών που είναι χαρακτηριστικό των από του στόματος χορηγουμένων αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης.

Οταν το dorzolamide χορηγείται τοπικά, φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία. Για την εκτίμηση της πιθανής συστηματικής αναστολής της καρβονικής ανυδράσης μετά από τοπική χορήγηση, μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας και του μεταβολίτη του στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στο πλάσμα, καθώς επίσης και η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Κατά τη μακροχρόνια χορήγηση του dorzolamide αθροίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια ως αποτέλεσμα της εκλεκτικής σύνδεσης με την CA-II ενώ εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις ελεύθερης δραστικής ουσίας παραμένουν στο πλάσμα. Η αρχική δραστική ουσία σχηματίζει ένα Ν-desethyl- μεταβολίτη ο οποίος αναστέλλει την CA-II σε μικρότερο βαθμό από ότι η αρχική δραστική ουσία καθώς επίσης αναστέλλει και ένα λιγότερο δραστικό ισοένζυμο (CA-I). Ο μεταβολίτης επίσης αθροίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια όπου συνδέεται πρωτίστως με την CA-I. Το dorzolamide συνδέεται σε μέτριο βαθμό με τις πρωτεϊνες του πλάσματος (περίπου 33%). Το dorzolamide απεκκρίνεται αυτούσια κυρίως με τα ούρα: ο μεταβολίτης της επίσης αποβάλλεται στα ούρα. Μετά το τέλος της χορήγησης, το dorzolamide απομακρύνεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια μη γραμμικά, με αποτέλεσμα αρχικά να έχουμε ταχεία ελάττωση της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας, η οποία ακολουθείται από μία φάση βραδύτερης αποβολής με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου τέσσερις μήνες.

Οταν το dorzolamide χορηγήθηκε από το στόμα ώστε να προσομοιασθεί με την υψηλότερη συστηματική έκθεση μετά από μακροχρόνια τοπική οφθαλμική χορήγηση, σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μέσα σε 13 εβδομάδες. Στη σταθερή αυτή κατάσταση πράγματι δεν υπήρχε καθόλου ελεύθερη δραστική ουσία ή μεταβολίτης του στο πλάσμα. Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια ήταν μικρότερη από εκείνη που θεωρείται απαραίτητη για τη φαρμακολογική επίδραση στη νεφρική λειτουργία ή την αναπνοή. Παρόμοια φαρμακοκινητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια τοπική χορήγηση dorzolamide hydrochloride. Ωστόσο σε μερικούς ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κατ’εκτίμηση CrCl 30–60 ml/min) βρέθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αλλά όχι ιδιαίτερης σημασίας διαφορές στην αναστολή της καρβονικής ανυδράσης ενώ καμία κλινικά σημαντική συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αποδόθηκε άμεσα σε αυτό το εύρημα.

*Timolol Maleate*

Σε μία μελέτη όπου μετρήθηκε η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα έξι ατόμων, η συστηματική έκθεση στο timolol εκτιμήθηκε μετά από τοπική χορήγηση του οφθαλμικού διαλύματος timolol 0.5 % δύο φορές ημερησίως. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά την πρωινή χορήγηση ήταν 0.46 ng/ml και μετά την απογευματινή δόση ήταν 0.35 ng/ml.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το οφθαλμικό και συστηματικό προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών είναι καλά τεκμηριωμένο.

Dorzolamide

Στα κουνέλια στα οποία δόθηκαν μητροτοξικές δόσεις dorzolamide που σχετίζονται με μεταβολική οξέωση, παρατηρήθηκαν δυσμορφίες του σκελετικού σώματος.

Timolol

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνο επίδραση

Επιπλέον δεν εμφανίσθηκαν οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε τοπικά οφθαλμικό διάλυμα dorzolamide hydrochloride και timolol maleate ή ταυτόχρονη χορήγηση dorzolamide hydrochloride και timolol maleate. Μελέτες in vivo και in vitro με κάθε ένα από τα συστατικά δεν αποκάλυψαν μεταλλαξιογόνο δυνατότητα. Επομένως με θεραπευτικές δόσεις dorzolamide+timolol δεν αναμένεται κανένας σημαντικός κίνδυνος για την ανθρώπινη ασφάλεια.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος των εκδόχων**

Benzalkonium chloride

Hydroxyethyl cellulose

Mannitol (E421)

Sodium citrate Dihydrate (E331)

Sodium hydroxide (E524) (for pH adjustment)

Water for injections

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

To OPTODROP- CO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από 28 μέρες μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη**

Φυλάσσεται κάτω από 25 ° C

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 ° C μετά το πρώτο άνοιγμα

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το OPTODROP- CO είναι διαθέσιμο σε λευκό πλαστικό φιαλίδιο με επίπωμα και πώμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 ml του OPTODROP- CO.

Κάθε συσκευασία περιέχει: 1, 3 ή 6 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

RAFARM A.E.B.E., Κορίνθου 12, 154 51, Ν. Ψυχικό, Αθήνα

**ΚΑΤΟΧΟΣ ΆΔ. ΚΥΚΛ. ΚΥΠΡΟΥ:**

Κ.ΤΣΙΣΙΟΣ & ΣΙΑ ΛΤΔ. Τ.Θ. 56495, 3307 ΛΕΜΕΣΟΣ

**8. AΡIΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

70414/11/14-05-2012

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙA ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

05-01-2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**