Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

1. Ονομασία φαρμακευτικού προϊόντος

Mardozia 20 mg/ml + 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε ml περιέχει 20 mg δορζολαμίδης (ως Δορζολαμίδη υδροχλωρική) και 5 mg τιμολόλης (ως μηλεϊνική τιμολόλη).

Έκδοχα: κάθε ml του διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων περιέχει 0.075 mg βενζαλκώνιο χλωριούχο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. Φαρμακοτεχνική μορφή

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Διαυγές, ελαφρώς κολλώδες, άχρωμο υδατικό διάλυμα.

4. Κλινικά χαρακτηριστικά

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Mardozia ενδείκνυται στη θεραπεία αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας ή ψευδο-αποφολιδωτικό γλαύκωμα όταν η τοπική μονοθεραπεία β-αναστολέα δεν επαρκεί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δόση είναι μία σταγόνα Mardozia στο (κόλπωμα του επιπεφυκότα του(ων)) πάσχον(οντα) οφθαλμού(ών) δύο φορές ημερησίως.

Εάν χρησιμοποιείται και άλλο τοπικό οφθαλμικό φαρμακευτικό προϊόν, ο άλλος παράγοντας πρέπει να χορηγείται με διαφορά τουλάχιστον δέκα λεπτών.

*Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των δύο ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. (Για πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας GREATER-THAN OR EQUAL TO (8805)2 και < 6 ετών, βλέπε παράγραφο 5.1).

Στους ασθενείς πρέπει να δίδονται οδηγίες για πλύσιμο των χεριών πριν τη χρήση και αποφυγή επαφής του άκρου του περιέκτη με τον οφθαλμό ή τις περιβάλλουσες δομές.

Το άκρο του σταγονόμετρου δεν πρέπει να διευρύνεται ώστε να διασφαλίζεται η σωστή δοσολογία.

Οι ασθενείς πρέπει, επίσης, να πληροφορούνται ότι τα οφθαλμικά διαλύματα, εάν δεν τύχουν κατάλληλου χειρισμού, μπορεί να μολυνθούν από κοινά βακτήρια, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν οφθαλμικές λοιμώξεις. Σοβαρή βλάβη του οφθαλμού και επακόλουθη απώλεια όρασης μπορεί να προκληθεί από τη χρήση μολυσμένων διαλυμάτων.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το σωστό χειρισμό του οφθαλμικού *Mardozia.*

*Οδηγίες χρήσης:*

1. Το στεγανοποιητικό σφράγισμα του λαιμού του φιαλιδίου πρέπει να είναι ανέπαφο πριν χρησιμοποιήσετε το προϊόν για πρώτη φορά. Η ύπαρξη κενού μεταξύ της φιάλης και του καπακιού είναι φυσιολογική για ένα μη ανοιγμένο φιαλίδιο.

2. Το καπάκι του φιαλιδίου πρέπει να αφαιρεθεί.

3. Το κεφάλι του ασθενούς πρέπει να γείρει προς τα πίσω και το κάτω βλέφαρο πρέπει να τραβηχτεί απαλά προς τα κάτω προκειμένου να σχηματιστεί μία μικρή κοιλότητα μεταξύ του βλεφάρου και του οφθαλμού.

4. Το φιαλίδιο πρέπει να αναποδογυριστεί και πιεστεί έως ότου μια μόνο σταγόνα ενσταλαχτεί στον οφθαλμό. Ο ΟΦΘΑΛΜΟΣ Ή ΤΟ ΒΛΕΦΑΡΟ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΡΘΟΥΝ ΣΕ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΤΟ ΑΚΡΟ ΤΟΥ ΣΤΑΓΟΝΟΜΕΤΡΟΥ.

5. Τα βήματα 3 & 4 πρέπει να επαναληφθούν και για τον άλλο οφθαλμό, εάν απαιτείται.

6. Το καπάκι πρέπει να επανατοποθετηθεί στο φιαλίδιο και το φιαλίδιο πρέπει να κλειστεί αμέσως μετά τη χρήση.

Απόφραξητης ρινοδακρυϊκής οδού ή κλείσιμο των βλεφάρων για 2 λεπτά μειώνει τη συστηματική απορρόφηση. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μείωση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και αύξηση της τοπικής δραστικότητας.

4.3 Αντενδείξεις

Το Mardozia αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

• αντιδραστική νόσο των αναπνευστικών οδών, συμπεριλαμβανομένου βρογχικού άσθματος ή ιστορικού βρογχικού άσθματος, ή με σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

• κολπική βραδυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό, κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή τρίτου βαθμού που δεν ελέγχεται μέσω βηματοδότη. Έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ

• σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή υπερχλωραιμική οξέωση

• υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Τα παραπάνω βασίζονται στα συστατικά και δεν είναι μοναδικά στο συνδυασμό.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως συμβαίνει και με άλλους τοπικά εφαρμοζόμενους οφθαλμικούς παράγοντες η δορζολαμίδη/τιμολόλη απορροφάται συστηματικά. Εξαιτίας της β-αδρενεργικής συνιστώσας, της τιμολόλης, ενδέχεται να παρατηρηθούν οι ίδιοι τύποι καρδιαγγειακών, πνευμονικών και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται με συστηματικούς β-αδρενεργικούς ανασταλτικούς παράγοντες. Η συχνότητα εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι χαμηλότερη από αυτήν μετά από συστηματική χορήγηση. Σχετικά με τον περιορισμό της συστηματικής απορρόφησης, βλέπε παράγραφο 4.2.

*Καρδιακές διαταραχές*

Σε ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους (π.χ. στεφανιαία καρδιακή νόσο, στηθάγχη Prinzmetal και καρδιακή ανεπάρκεια) και υπόταση η θεραπεία με β-αναστολείς θα πρέπει να αξιολογείται κριτικά και να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με άλλες ενεργές ουσίες. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία επιδείνωσης των νόσων αυτών και ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λόγω της αρνητικής επίδρασης στο χρόνο αγωγής, οι β-αναστολείς θα πρέπει πάντα να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού.

*Αγγειακές διαταραχές*

Ασθενείς με σοβαρές περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές (δηλ. σοβαρές μορφές της νόσου Raynaud ή σύνδρομο Raynaud) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος*

Αναπνευστικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου θανάτου που οφείλεται σε βρογχόσπασμο σε ασθενείς με άσθμα έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση ορισμένων οφθαλμικών β-αναστολέων.

Το Mardozia θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια/μέτρια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και μόνο εφόσον το δυνητικό όφελος υπερσκελίζει το δυνητικό κίνδυνο.

*Άλλοι β-ανασταλτικοί παράγοντες*

Η επίδραση στην ενδοοφθαλμική πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις της συστηματικής β-αναστολής ενδέχεται να ενισχυθούν όταν η τιμολόλη χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ήδη έναν συστηματικό β-ανασταλτικό παράγοντα. Η απόκριση των ασθενών αυτών θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η χρήση δύο τοπικών β-αδρενεργικών ανασταλτικών παραγόντων δε συστήνεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

*Ηπατική ανεπάρκεια*

Το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτές τις περιπτώσεις ασθενών.

*Αναφυλακτικές αντιδράσεις*

Όπως συμβαίνει με άλλους οφθαλμικούς παράγοντες που εφαρμόζονται τοπικά, το φάρμακο μπορεί να απορροφηθεί συστηματικά.

Δορζολαμίδη: Το συστατικό δορζολαμίδη είναι μια σουλφοναμίδη. Επομένως, οι ίδιοι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται με τη συστηματική χορήγηση σουλφοναμίδων ενδέχεται να εμφανιστούν και με την τοπική χορήγηση. Αν εμφανιστούν ενδείξεις σοβαρών αντιδράσεων ή υπερευαισθησίας, διακόψτε τη χρήση αυτού του παρασκευάσματος.

Τοπικές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται με τις οφθαλμικές σταγόνες δορζολαμίδης υδροχλωρικής έχουν παρατηρηθεί με το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων αντιδράσεων, η διακοπή του Mardozia πρέπει να τεθεί υπό εξέταση.

Τιμολόλη: Κατά τη λήψη β-αναστολέων, οι ασθενείς με ιστορικό ατοπίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε διάφορα αλλεργιογόνα ενδέχεται να εμφανίσουν μεγαλύτερη αντίδραση σε επαναλαμβανόμενη δοκιμασία με τα εν λόγω αλλεργιογόνα και να μην ανταποκριθούν στη συνήθη δόση αδρεναλίνης που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αναφυλακτικών αντιδράσεων.

*Ταυτόχρονη θεραπεία*

Οι ακόλουθες ταυτόχρονες φαρμακευτικές αγωγές δε συνιστώνται:

− δορζολαμίδη και από του στόματος χορηγούμενοι αναστολείς καρβονικής ανυδράσης

− τοπικοί β-αδρενεργικοί ανασταλτικοί παράγοντες.

*Απόσυρση θεραπείας*

Όπως συμβαίνει με τους συστηματικούς β-αναστολείς, εάν απαιτηθεί διακοπή της οφθαλμικής τιμολόλης σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιοπάθεια, η θεραπεία πρέπει να αποσυρθεί σταδιακά.

*Πρόσθετες επιδράσεις β-αποκλεισμού:*

*Υπογλυκαιμία/διαβήτης*

Οι β-αναστολείς θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αυθόρμητη υπογλυκαιμία και σε ασθενείς με ασταθή διαβήτη, καθώς οι β-αναστολείς ενδέχεται να συγκαλύψουν τα σημεία και συμπτώματα της οξείας υπογλυκαιμίας.

Οι β-αναστολείς ενδέχεται επίσης να συγκαλύψουν τα σημεία υπερθυρεοειδισμού. Η απότομη απόσυρση της θεραπείας με β-αναστολέα ενδέχεται να επιταχύνει την επιδείνωση των συμπτωμάτων.

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

*Πρόσθετες επιδράσεις αναστολής καρβονικής ανυδράσης*

Η θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενους αναστολείς καρβονικής ανυδράσης έχει συσχετιστεί με ουρολιθίαση ως αποτέλεσμα οξεοβασικών διαταραχών, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό νεφρικών λίθων. Παρόλο που καμία οξεοβασική διαταραχή δεν έχει παρατηρηθεί με το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης, ουρολιθίαση έχει αναφερθεί σπάνια. Καθώς το Mardozia περιέχει τοπικό αναστολέα καρβονικής ανυδράσης που απορροφάται συστηματικά, οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό νεφρικών λίθων ενδέχεται να διατρέξουν αυξημένο κίνδυνο ουρολιθίασης κατά τη χρήση Mardozia.

*Άλλα*

Η διαχείριση ασθενών με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας απαιτεί θεραπευτικές παρεμβάσεις πέραν της χρήσης οφθαλμικών υποτασικών παραγόντων. Το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

*Χειρουργική αναισθησία*

Τα οφθαλμικά παρασκευάσματα β-αναστολέων ενδέχεται να αναστείλουν τη δράση συστηματικών β-αγωνιστών π.χ. της αδρεναλίνης. Ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ενημερώνεται όταν ο ασθενής λαμβάνει τιμολόλη.

*Νόσοι του κερατοειδούς*

Δορζολαμίδη: Οίδημα του κερατοειδούς και μη αναστρεπτή κερατοειδής αποσυμπίεση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα χρόνια κερατοειδή ελαττώματα και/ή ιστορικό ενδοφθάλμιας χειρουργικής επέμβασης κατά τη χρήση δορζολαμίδης. Η τοπική δορζολαμίδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Τιμολόλη: Οι οφθαλμικοί β-αναστολείς ενδέχεται να προκαλέσουν ξηρότητα των οφθαλμών. Οι ασθενείς με νόσους του κερατοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

*Αποκόλληση του χοριοειδούς*

Αποκόλληση του χοριοειδούς έχει αναφερθεί με χορήγηση υδάτινης κατασταλτικής θεραπείας (π.χ. τιμολόλη, ακεταζολαμίδη) μετά από διηθητικές επεμβάσεις.

Όπως συμβαίνει με τη χρήση άλλων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του γλαυκώματος, μειωμένη ανταπόκριση στην οφθαλμική μηλεϊνική τιμολόλη μετά από παρατεταμένη θεραπεία έχει αναφερθεί σε κάποιους ασθενείς. Παρόλα αυτά, καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη μέση ενδοφθάλμια πίεση μετά την αρχική σταθεροποίηση σε κλινικές μελέτες στις οποίες 164 ασθενείς τέθηκαν υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον τρία έτη.

*Χρήση φακών επαφής*

Το Mardozia περιέχει το συντηρητικό βενζαλκώνιο χλωριούχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στους οφθαλμούς. Το χλωριούχο βενζαλκώνιο είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής. Αποφύγετε την επαφή με μαλακούς φακούς επαφής. Αφαιρέστε τους φακούς επαφής πριν την εφαρμογή και περιμένετε τουλάχιστον 15 λεπτά προτού τους ξαναφορέσετε.

*Παιδιατρική χρήση*

Βλέπε παράγραφο 5.1.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με δορζολαμίδη/τιμολόλη.

Σε κλινικές μελέτες, το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με τα ακόλουθα συστηματικά φάρμακα χωρίς αποδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών: αναστολείς ΜΕΑ, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης, καθώς και ορμόνες (π.χ., οιστρογόνα, ινσουλίνη, θυροξίνη).

Υπάρχει ενδεχόμενο προσθετικών επιδράσεων που καταλήγουν σε υπόταση και/ή αξιοσημείωτης βραδυκαρδίας όταν οφθαλμικό διάλυμα β-αναστολέων συγχορηγείται με από του στόματος χορηγούμενους αναστολείς διαύλων ασβεστίου, β-αδρενεργικούς ανασταλτικούς παράγοντες, αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβανομένης αμιοδαρόνης), γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, παρασυμπαθομιμητικά, γουανεθιδίνη, ναρκωτικά και αναστολείς μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ).

Ενισχυμένος συστηματικός β-αποκλεισμός (π.χ. μειωμένος καρδιακός ρυθμός, κατάθλιψη) έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας με αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. κινιδίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) και τιμολόλη.

Το συστατικό δορζολαμίδη του Mardozia είναι ένας αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης και παρόλο που χορηγείται τοπικά, απορροφάται συστηματικά. Σε κλινικές μελέτες, το οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης υδροχλωρικής δε σχετίστηκε με διαταραχές οξέος-βάσης. Παρόλα αυτά, οι εν λόγω διαταραχές έχουν αναφερθεί με από του στόματος χορηγούμενους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και σε κάποιες περιπτώσεις, είχαν ως αποτέλεσμα φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (π.χ., τοξικότητα σχετιζόμενη με θεραπεία υψηλής δόσης σαλικυλικών). Συνεπώς, το ενδεχόμενο εμφάνισης τέτοιων φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων πρέπει να τεθεί υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν Mardozia.

Παρόλο που το Mardozia χορηγούμενο μόνο του επιδρά λίγο ή καθόλου στο μέγεθος της κόρης του ματιού, μυδρίαση ως αποτέλεσμα ταυτόχρονης χρήσης οφθαλμικών β-αναστολέων και αδρεναλίνης (επινεφρίνης) έχει αναφερθεί περιστασιακά.

Οι β-αναστολείς ενδέχεται να αυξήσουν την υπογλυκαιμική επίδραση των αντιδιαβητικών παραγόντων.

Οι από του στόματος χορηγούμενοι β-αδρενεργικοί ανασταλτικοί παράγοντες ενδέχεται να ενισχύσουν την υποτροπιάζουσα υπέρταση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί μετά την απόσυρση κλονιδίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

*Κύηση*

Το Mardozia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Δορζολαμίδη

Δε διατίθενται επαρκή κλινικά δεδομένα σε εκτεθειμένες κυήσεις. Σε κουνέλια, η δορζολαμίδη προκάλεσε επιδράσεις τερατογένεσης σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

Τιμολόλη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της τιμολόλης σε έγκυες γυναίκες. Η τιμολόλη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός αν αυτό είναι σαφώς απαραίτητο. Σχετικά με τον περιορισμό της συστηματικής απορρόφησης, βλέπε παράγραφο 4.2.

Eπιδημιολογικές μελέτες δεν κατέδειξαν επιδράσεις σχετικές με πρόκληση διαμαρτιών αλλά υποδεικνύουν κίνδυνο ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης όταν οι β-αναστολείς χορηγούνται από του στόματος. Επιπλέον, σημεία και συμπτώματα της β-αναστολής (π.χ. βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική δυσχέρεια και υπογλυκαιμία) παρατηρήθηκαν στα νεογνά όταν β-αναστολείς χορηγήθηκαν έως τον τοκετό. Εάν το Mardozia χορηγείται έως τον τοκετό, το νεογνό πρέπει να τεθεί υπό προσεκτική παρακολούθηση κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής του.

*Γαλουχία*

Δορζολαμίδη

Δεν είναι γνωστό εάν η δορζολαμίδη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Σε θηλάζοντες αρουραίους που ελάμβαναν δορζολαμίδη, μειώσεις παρατηρήθηκαν στην πρόσληψη σωματικού βάρους των απογόνων. Η τιμολόλη δεν εμφανίζεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Το Mardozia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Τιμολόλη

Οι β-αναστολείς απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Εντούτοις, σε θεραπευτικές δόσεις τιμολόλης σε οφθαλμικές σταγόνες δεν είναι πιθανό ότι θα είναι παρούσες στο μητρικό γάλα ποσότητες επαρκείς, ώστε να προκαλέσουν κλινικά συμπτώματα β-αναστολής στο βρέφος. Σχετικά με τον περιορισμό της συστηματικής απορρόφησης, βλέπε παράγραφο 4.2.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καμία μελέτη σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει πραγματοποιηθεί. Πιθανές παρενέργειες όπως θολή όραση μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και/ ή χειρισμού μηχανημάτων κάποιων ασθενών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως και άλλα τοπικά εφαρμοζόμενα οφθαλμικά φάρμακα η δορζολαμίδη/τιμολόλη απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό ενδέχεται να προξενήσει παρόμοιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως παρατηρούνται με συστηματικούς β-ανασταλτικούς παράγοντες. Η συχνότητα εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενέργειων μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με μετά από συστηματική χορήγηση. Οι παρατιθέμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις που παρατηρούνται εντός της κατηγορίας των οφθαλμικών β-αναστολέων.

Καμία ειδική για τη δορζολαμίδη/τιμολόλη ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν περιοριστεί σε εκείνες που προαναφέρθηκαν με τη δορζολαμίδη υδροχλωρική και/ ή την μηλεϊνική τιμολόλη. Σε γενικές γραμμές, οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και δεν προκάλεσαν διακοπή του φαρμάκου.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, 1035 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης. Ποσοστό περίπου 2.4% του συνόλου των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης λόγω τοπικών οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών ενώ ποσοστό 1.2% του συνόλου των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών ενδεικτικών αλλεργίας ή υπερευαισθησίας (όπως φλεγμονή του βλεφάρου και επιπεφυκίτιδα).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης ή ένα από τα συστατικά του είτε κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών είτε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά:

[Πολύ συχνές: (≥1/10), Συχνές: (≥1/100 έως <1/10), Όχι συχνές: (≥1/1.000 έως <1/100), Σπάνιες: (≥1/10.000 έως <1/1.000), Πολύ σπάνιες (<1/10.000) και Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα)].

***Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:***

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Μη γνωστές:* συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος, κνίδωσης, εντοπισμένου και γενικευμένου εξανθήματος, κνησμού, αναφυλακτικής αντίδρασης

***Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:***

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Μη γνωστές:* υπογλυκαιμία

***Νευρικό σύστημα και Ψυχιατρικές Διαταραχές:***

Οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης υδροχλωρικής:

*Συχνές:* κεφαλαλγία\*

*Σπάνιες:* ζαλάδα\*, παραισθησία\*

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Συχνές:* κεφαλαλγία\*

*Όχι συχνές:* ζαλάδα\*, κατάθλιψη\*

*Σπάνιες:* αϋπνία\*, εφιάλτες\*, απώλεια μνήμης, παραισθησία\*, αύξηση των ενδείξεων και συμπτωμάτων μυασθένειας gravis, μειωμένη libido\*, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο\*

*Μη γνωστές:* συγκοπή, εγκεφαλική ισχαιμία

***Οφθαλμικές διαταραχές:***

Οφθαλμικό διάλυμα Dorzolamide/Timolol:

*Πολύ συχνές:* αίσθημα καύσου και ύπαρξης ξένου σώματος

*Συχνές:* επιπεφυκίτιδα, θολή όραση, διάβρωση κερατοειδούς, οφθαλμικός κνησμός, δακρύρροια

Οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης υδροχλωρικής:

*Συχνές:* φλεγμονή βλεφάρου\*, ερεθισμός βλεφάρου\*

*Όχι συχνές:* ιριδοκυκλίτιδα\*

*Σπάνιες:* ερεθισμός συμπεριλαμβανομένων ερυθρότητας\*, άλγους\*, εφελκίδας βλεφάρου\*, παροδικής μυωπίας (η οποία επιλύεται με τη διακοπή της θεραπείας), οιδήματος κερατοειδούς\*, οφθαλμικής υποτονίας\*, αποκόλλησης χοριοειδούς (μετά από διηθητική χειρουργική επέμβαση)\*

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Συχνές:* ενδείξεις και συμπτώματα οφθαλμικού ερεθισμού (π.χ. αίσθημα καύσου, αίσθημα νηγμού, κνησμός, δακρύρροια, ερυθρότητα), βλεφαρίτιδα\*, κερατίτιδα\*, μειωμένη ευαισθησία κερατοειδούς και ξηροφθαλμίας\*.

*Όχι συχνές:* οπτικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων διαθλαστικών αλλαγών (λόγω απόσυρσης μυωτικής θεραπείας σε κάποιες περιπτώσεις)\*

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

*Μη γνωστές:* διάβρωση κερατοειδούς

***Διαταραχές ωτός και λαβυρίνθου:***

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Σπάνιες*: εμβοή\*

***Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές:***

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Όχι συχνές:* βραδυκαρδία\*, συγκοπή\*

*Σπάνιες:* υπόταση\*, στηθάγχη\*, αίσθημα παλμών\*, οίδημα\*, αρρυθμία\*, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια\*, κολποκοιλιακός αποκλεισμός\*, καρδιακή ανακοπή\*, εγκεφαλική ισχαιμία, χωλότητα, φαινόμενο Raynaud\*, κρύα χέρια και πόδια\*

*Μη γνωστές:* καρδιακή ανεπάρκεια

***Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος, θώρακα και μεσοθωρακίου:***

Οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης:

*Συχνές:* ιγμορίτιδα

*Σπάνιες:* δυσκολία στην αναπνοή, αναπνευστική ανεπάρκεια, ρινίτιδα

Οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης υδροχλωρικής:

*Σπάνιες:* επίσταξη\*

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Όχι συχνές:* δύσπνοια\*

*Σπάνιες:* βρογχοσπασμός (κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βρογχοσπαστική νόσο)\*, βήχας\*

***Διαταραχές του γαστρεντερικού:***

Οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης:

*Πολύ συχνές:* διαστρέβλωση γεύσης

Οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης υδροχλωρικής:

*Συχνές:* ναυτία\*

*Σπάνιες:* ερεθισμός λαιμού, ξηροστομία\*

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Όχι συχνές:* ναυτία\*, δυσπεψία\*

*Σπάνιες:* διάρροια, ξηροστομία\*

*Μη γνωστές:* δυσγευσία, κοιλιακό άλγος, έμετος

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

Οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης:

*Σπάνιες:* δερματίτιδα επαφής

Οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης υδροχλωρικής:

*Σπάνιες:* εξάνθημα\*

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Σπάνιες:* αλωπεκία\*, εξάνθημα μορφής ψωρίασης ή επιδείνωση ψωρίασης\*

*Μη γνωστές:* δερματικό εξάνθημα

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

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Σπάνιες:* συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

*Μη γνωστές:* μυαλγία

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

Οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης:

*Όχι συχνές:* ουρολιθίαση

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

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Σπάνιες:* νόσος Peyronie\*

*Μη* γνωστές: σεξουαλική δυσλειτουργία, μειωμένη libido

***Γενικές διαταραχές και διαταραχές σημείου χορήγησης:***

Οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης:

*Σπάνιες:* ενδείξεις και συμπτώματα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων αγγειοοιδήματος, κνίδωσης, κνησμού, εξανθήματος, αναφυλαξίας, σπάνια βρογχοσπασμού

Οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης υδροχλωρικής:

*Συχνές:* ασθένεια/ κόπωση\*

Οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης:

*Όχι συχνές:* ασθένεια/ κόπωση\*

\*Οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν, επίσης, με το οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

*Εργαστηριακά ευρήματα*

Το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης δε σχετίστηκε με κλινικά σημαντικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε κλινικές μελέτες.

4.9 Υπερδοσολογία

Δε διατίθενται δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με υπερδοσολογία λόγω τυχαίας ή σκόπιμης κατάποσης διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης.

Έχουν υπάρξει αναφορές ακούσιας υπερδοσολογίας με οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης με αποτέλεσμα συστηματικές επιδράσεις παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται με συστηματικούς β-αδρενεργικούς ανασταλτικούς παράγοντες όπως ζαλάδα, κεφαλαλγία, δυσκολία στην αναπνοή, βραδυκαρδία, βρογχοσπασμός και καρδιακή ανακοπή. Οι πιο συχνά αναμενόμενες ενδείξεις και συμπτώματα υπερδοσολογίας με δορζολαμίδη είναι ηλεκτρολυτική ανισορροπία, ανάπτυξη οξειδωτικής κατάστασης και πιθανώς, επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Περιορισμένες μόνο πληροφορίες διατίθενται αναφορικά με την ανθρώπινη υπερδοσολογία λόγω τυχαίας ή εκούσιας κατάποσης δορζολαμίδης υδροχλωρικής. Με την από του στόματος κατάποση έχει αναφερθεί υπνηλία. Με την τοπική εφαρμογή έχουν αναφερθεί τα ακόλουθα: ναυτία, ζαλάδα, κεφαλαλγία, κόπωση, μη φυσιολογικά όνειρα και δυσφαγία.

Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Τα επίπεδα ηλεκτρολυτών ορού (ιδιαιτέρως το κάλιο) και τα επίπεδα pH αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται. Μελέτες έχουν επιδείξει ότι η διαπίδυση της τιμολόλης δεν είναι άμεση.

5. Φαρμακολογικές ιδιότητες

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Aντιγλαυκωματικό σκεύασμα και μυωτικά, Παράγοντες Β-Αναστολής, Τιμολόλη, Συνδυασμοί.

Κωδικός ATC: S01E D51

*Μηχανισμός δράσης*

Το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης αποτελείται από δύο δραστικές ουσίες: την υδροχλωρική δορζολαμίδη και τη μηλεϊνική τιμολόλη. Κάθε ένα από τα δύο αυτά συστατικά μειώνει την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ελαττώνοντας την έκκριση του υδατοειδούς υγρού, αλλά το κάνει με διαφορετικό μηχανισμό δράσης.

Η δορζολαμίδη υδροχλωρική είναι ένας ισχυρός αναστολέας της ανθρώπινης καρβονικής ανυδράσης II. Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στις αποφύσεις του ακτινωτού σώματος του οφθαλμού ελαττώνει την έκκριση του υδατοειδούς υγρού, πιθανώς επιβραδύνοντας τη δημιουργία διττανθρακικών ιόντων με παρεπόμενη ελάττωση στη μεταφορά νατρίου και υγρών. Η τιμολόλη είναι ένας μη-εκλεκτικός ανασταλτικός παράγοντας β-αδρενεργικού υποδοχέα. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της μηλεϊνικής τιμολόλης στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης δεν έχει τεκμηριωθεί με σαφήνεια προς το παρόν, παρόλο που σε μελέτης φθοριοφωτομετρίας και τονογραφίας έχει υποδειχθεί ότι η κύρια δράση της μπορεί να σχετιστεί με τον ελαττωμένο σχηματισμό υδατοειδούς υγρού. Παρόλα αυτά, σε κάποιες μελέτες παρατηρήθηκε, επίσης, μικρή αύξηση στην ευκολία εκροής. Η συνδυασμένη δράση αυτών των δύο παραγόντων έχει ως αποτέλεσμα την επιπλέον ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε σύγκριση με την κάθε μια ένωση χορηγούμενη μόνη της.

Μετά την τοπική χορήγηση, το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης μειώνει την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση είτε σχετίζεται είτε όχι με γλαύκωμα. Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση είναι βασικός παράγοντας κινδύνου στην παθογένεια της βλάβης του οπτικού νεύρου και της γλαυκωματικής απώλειας του οπτικού πεδίου.

Το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση χωρίς τις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των μυωτικών όπως νυχτερινή τύφλωση, προσαρμοστικός σπασμός και στένωση της κόρης του οφθαλμού.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

*Κλινικές επιδράσεις:*

Ενήλικες ασθενείς

Κλινικές μελέτες διάρκειας έως 15 μηνών διεξήχθησαν προκειμένου να συγκριθεί το αποτέλεσμα μείωσης ΕΟΠ του διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης δύο φορές ημερησίως (χορηγούμενο το πρωί και το βράδυ) με την ατομική – και ταυτόχρονα – χορηγούμενη τιμολόλη 0.5% και δορζολαμίδη 2.0% σε ασθενείς με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση για τους οποίους η ταυτόχρονη θεραπεία θεωρήθηκε κατάλληλη στις δοκιμές. Περιλαμβάνονταν τόσο ασθενείς που δεν ελάμβαναν θεραπεία όσο και ασθενείς που ελέγχονταν ανεπαρκώς με μονοθεραπεία τιμολόλης. Η πλειοψηφία των ασθενών ελάμβαναν θεραπεία με τοπική μονοθεραπεία β-αναστολέα πριν την εγγραφή στη μελέτη. Σε ανάλυση των συνδυασμένων μελετών, το αποτέλεσμα μείωσης ΕΟΠ του διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης δύο φορές ημερησίως υπήρξε μεγαλύτερο από εκείνο της μονοθεραπείας είτε με δορζολαμίδη 2% τρεις φορές ημερησίως είτε με τιμολόλη 0.5% δύο φορές ημερησίως. Το αποτέλεσμα μείωσης ΕΟΠ του διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης δύο φορές ημερησίως υπήρξε ισοδύναμο με εκείνο της ταυτόχρονης θεραπείας με δορζολαμίδη δυο φορές ημερησίως και τιμολόλη δυο φορές ημερησίως. Το αποτέλεσμα μείωσης ΕΟΠ του διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης δύο φορές ημερησίως επιδείχθηκε κατά τη μέτρηση σε διαφορετικά χρονικά σημεία σε όλη τη διάρκεια της ημέρας και διατηρήθηκε κατά τη μακροπρόθεσμη χορήγηση.

*Παιδιατρικός Πληθυσμός*

Ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας τριών μηνών πραγματοποιήθηκε με πρωταρχικό αντικειμενικό στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας του οφθαλμικού διαλύματος δορζολαμίδης υδροχλωρικής 2% σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Στην εν λόγω μελέτη, 30 ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών και από 2 ετών και άνω, η ΕΟΠ των οποίων δεν ελεγχόταν επαρκώς με μονοθεραπεία δορζολαμίδης ή τιμολόλης, έλαβαν διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης στο στάδιο ανοικτής ετικέτας. Η αποτελεσματικότητα σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε αυτή τη μικρή ομάδα ασθενών, η χορήγηση διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων δορζολαμίδης/τιμολόλης δύο φορές ημερησίως ήταν σε γενικές γραμμές καλώς ανεκτή με 19 ασθενείς να ολοκληρώνουν την περίοδο θεραπείας και 11 ασθενείς να διακόπτουν για χειρουργική επέμβαση, αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή ή άλλες αιτίες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

*Δορζολαμίδη υδροχλωρική:*

Σε αντίθεση με τους από του στόματος χορηγούμενους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, η τοπική χορήγηση υδροχλωρικής δορζολαμίδης επιτρέπει στο φάρμακο να ασκήσει τη δράση του απευθείας στον οφθαλμό σε σημαντικά μικρότερες δόσεις και επομένως, με μικρότερη συστηματική έκθεση. Σε κλινικές δοκιμές, αυτό είχε ως αποτέλεσμα μείωση της ΕΟΠ χωρίς διαταραχές οξέος-βάσης ή τροποποιήσεις στα ηλεκτρολυτικά χαρακτηριστικά των από του στόματος χορηγούμενων αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης.

Όταν εφαρμόζεται τοπικά, η δορζολαμίδη περνά στη συστηματική κυκλοφορία. Προκειμένου να εκτιμηθεί το ενδεχόμενο συστηματικής αναστολής της καρβονικής ανυδράσης μετά από τοπική χορήγηση, οι συγκεντρώσεις φαρμάκου και μεταβολίτη στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) και το πλάσμα και η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια τέθηκαν υπό μέτρηση. Η δορζολαμίδη συσσωρεύεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια κατά τη διάρκεια χρόνιας δοσολογίας ως αποτέλεσμα επιλεκτικής πρόσδεσης στη CA-II ενώ οι εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις ελεύθερου φαρμάκου στο πλάσμα διατηρούνται. Το αρχικό φάρμακο σχηματίζει ένα μοναδικό μεταβολίτη N-desethyl, ο οποίος αναστέλλει την CA-II λιγότερο δραστικά από το αρχικό φάρμακο αλλά αναστέλλει, επίσης, ένα λιγότερο δραστικό ισοένζυμο (CA-I). Ο μεταβολίτης συσσωρεύεται, επίσης, στα ερυθρά αιμοσφαίρια όπου δεσμεύεται αρχικά στην CA-I. Η δορζολαμίδη δεσμεύεται μέτρια στις πρωτεΐνες πλάσματος (περίπου 33%). Η δορζολαμίδη απεκκρίνεται κυρίως αναλλοίωτη στα ούρα. Ο μεταβολίτης απεκκρίνεται, επίσης, στα ούρα. Μετά το τέλος της δοσολογίας, η δορζολαμίδη αποβάλλεται μη-γραμμικά από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, με αποτέλεσμα ταχεία πτώση της συγκέντρωσης του φαρμάκου αρχικά, ακολουθούμενη από μια φάση πιο αργής απέκκρισης με χρόνο ημιζωής περίπου τεσσάρων μηνών.

Όταν η δορζολαμίδη χορηγήθηκε από του στόματος προκειμένου να προσομοιωθεί η μέγιστη συστηματική έκθεση μετά από μακροπρόθεσμη τοπική οφθαλμική χορήγηση, η σταθερή κατάσταση επετεύχθη εντός 13 εβδομάδων. Σε σταθερή κατάσταση, δεν υπήρξε ουσιαστικά ελεύθερο φάρμακο ή μεταβολίτης στο πλάσμα. Η αναστολή CA στα ερυθρά αιμοσφαίρια ήταν μικρότερη από εκείνη που αναμενόταν ότι θα απαιτούταν για φαρμακολογική επίδραση στη νεφρική λειτουργία ή την αναπνοή. Παρόμοια φαρμακοκινητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια, τοπική χορήγηση δορζολαμίδης υδροχλωρικής. Παρόλα αυτά, κάποιοι ηλικιωμένοι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης 30-60 millilitre/min) εμφάνισαν υψηλότερες συγκεντρώσεις μεταβολίτη στα ερυθρά αιμοσφαίρια αλλά καμία σημαντική διαφορά στην αναστολή της καρβονικής ανυδράσης ενώ καμία κλινικά σημαντική συστηματική παρενέργεια δεν αποδόθηκε απευθείας στο εν λόγω εύρημα.

*Μηλεϊνική τιμολόλη:*

Σε μελέτη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε έξι ασθενείς, η συστηματική έκθεση σε τιμολόλη καθορίστηκε μετά από τοπική χορήγηση οφθαλμικού διαλύματος μηλεϊνικής τιμολόλης 0.5% δυο φορές ημερησίως Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά την πρωινή δόση ήταν 0.46 ng/millilitre και μετά την απογευματινή δόση 0.35 ng/millilitre.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

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

Δορζολαμίδη

Σε κουνέλια που έλαβαν τοξικές για τη μητέρα δόσεις δορζολαμίδης, οι οποίες σχετίζονταν με μεταβολική οξέωση, παρατηρήθηκαν δυσμορφίες των σπονδυλικών σωμάτων.

Τιμολόλη

Μελέτες σε ζώα δεν έχουν επιδείξει επίδραση τερατογένεσης.

Επιπλέον, καμία οφθαλμική ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε σε ζώα που έλαβαν τοπική θεραπεία με οφθαλμικό διάλυμα δορζολαμίδης υδροχλωρικής και μηλεϊνικής τιμολόλης ή με ταυτόχρονα χορηγούμενες δορζολαμίδη υδροχλωρική και μηλεϊνική τιμολόλη. *In vitro* και *in vivo* μελέτες με κάθε ένα από τα συστατικά δεν αποκάλυψαν ενδεχόμενο μετάλλαξης. Επομένως, κανένας σημαντικός κίνδυνος για την ανθρώπινη ασφάλεια δεν αναμένεται με θεραπευτικές δόσεις διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων ερυθρά αιμοσφαίρια.

6. Φαρμακευτικές πληροφορίες

6.1 Λίστα εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)

Υδροξυαιθυλική Κυτταρίνη

Κιτρικό Νάτριο (E331)

Υδροξείδιο Νατρίου (E524) (για ρύθμιση του pH)

Βενζαλκώνιο χλωριούχο

Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 28 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά περιέκτη

Λευκή αδιαφανής φιάλη από πολυαιθυλένιο μεσαίας πυκνότητας με οφθαλμικό δοχείο με σφραγισμένο σταγονομετρικό άκρο LDPE και βιδωτό καπάκι HDPE με στεγανοποιητικό παρέμβλημα σε χάρτινο κουτί.

Μέγεθος συσκευασίας: 1, 3 ή 6 φιάλες των 5 ml η κάθε μια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη και άλλους χειρισμούς**

Καμία ειδική απαίτηση.

7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Pharmathen S.A.

Δερβενακίων 6, 15351 Παλλήνη, Αττική

Ελλάδα

8. Αριθμός(οι) Άδειας Κυκλοφορίας

9. Ημερομηνίας Πρώτης Έγκρισης/ Ανανέωσης Άδειας

02/2011

10. Ημερομηνία Αναθεώρησης Κειμένου