

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MARDOZIA PF (χωρίς συντηρητικό)[®] 20 mg/mL + 5 mg/ mL οφθαλμικές σταγόνες διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL περιέχει 20 mg δορζολαμίδη (ως υδροχλωρική) και 5 mg τιμολόλη (ως μηλεϊνική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο, ελαφρά ιξώδες υδατικό διάλυμα, με pH μεταξύ 5.0 και 6.0 και με ωσμωτικότητα της τάξεως 251-289 mOsM/Kg.

4. 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 τοπικά χορηγούμενο βήτα-αποκλειστή δεν είναι επαρκής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δοσολογία είναι μία σταγόνα MARDOZIA PF (χωρίς συντηρητικό)[®] στον (θόλο του επιπεφυκότα) πάσχοντα οφθαλμό(-ούς) δύο φορές ημερησίως.

Εάν χρησιμοποιείται κάποιος άλλος τοπικός οφθαλμικός παράγοντας, το MARDOZIA PF (χωρίς συντηρητικό)[®] και ο άλλος παράγοντας πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον με δέκα λεπτά διαφορά.

Το MARDOZIA PF (χωρίς συντηρητικό)[®] οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα είναι ένα στείρο διάλυμα το οποίο δεν περιέχει συντηρητικό. Το διάλυμα από τον περιέκτη πολλαπλών δόσεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μέχρι και 28 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα για την χρήση στον πάσχοντα οφθαλμό(ούς).

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να πλένουν τα χέρια τους πριν από την χρήση και να αποφεύγουν την επαφή του άκρου του περιέκτη με τον οφθαλμό ή τις γύρω περιοχές επειδή αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον οφθαλμό.

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

Όταν χρησιμοποιείται ρινοδακρυϊκή απόφραξη ή κλείσιμο των βλεφάρων για 2 λεπτά, η συστηματική απορρόφηση μειώνεται. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και σε αύξηση της τοπικής δραστηριότητας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα στους παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ασφάλεια στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. (Για πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 2 και < 6 ετών, βλέπε

παράγραφο 5.1).

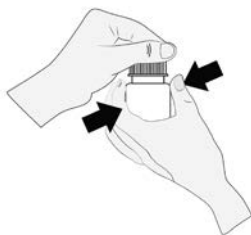
Τρόπος χορήγησης

Πριν από την ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων

- Στους χρήστες θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να πλένουν τα χέρια τους πριν ανοίξουν τη φιάλη.
- Οι ασθενείς πρέπει επίσης να ενημερώνονται να μην χρησιμοποιούν αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσουν ότι ο δακτύλιος ασφαλείας στο λαιμό της φιάλης είναι σπασμένος πριν το χρησιμοποιήσουν για πρώτη φορά.
- Όταν χρησιμοποιείται για πρώτη φορά, πριν από την ενστάλαξη μιας σταγόνας στο μάτι, ο ασθενής θα πρέπει πρώτα να εξασκηθεί στη χρήση της σταγονομετρικής φιάλης πιέζοντάς τη σιγά σιγά για να ελευθερώσει μια σταγόνα μακριά από το μάτι.
- Όταν ο ασθενής είναι βέβαιος ότι μπορεί να απελευθερώσει μία σταγόνα κάθε φορά, θα πρέπει να επιλέξει μία θέση που θεωρεί ότι είναι η πιο άνετη για την ενστάλαξη των σταγόνων (ο ασθενής μπορεί να καθίσει, να ξαπλώσει ανάσκελα, ή να σταθεί μπροστά από έναν καθρέφτη).

Ενστάλαξη

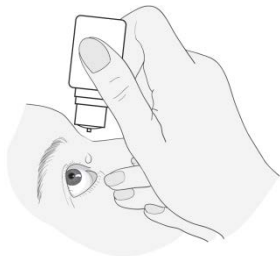
1. Κρατώντας τη φιάλη ακριβώς κάτω από το καπάκι, η φιάλη θα πρέπει να ανοιχθεί στρίβοντας το καπάκι. Για να αποφευχθεί η μόλυνση του διαλύματος, το ρύγχος της φιάλης δεν θα πρέπει να έρθει σε επαφή με τίποτα.



2. Ο ασθενής θα πρέπει να γείρει το κεφάλι προς τα πίσω και να κρατήσει τη φιάλη πάνω από το μάτι.

3. Ο ασθενής θα πρέπει να κατεβάσει το κάτω βλέφαρο και να κοιτάξει προς τα πάνω. Η φιάλη θα πρέπει να πιεστεί απαλά στη μέση και μια σταγόνα να αφεθεί να πέσει μέσα στο μάτι. Παρακαλείσθε να σημειώσετε ότι ενδέχεται να υπάρξει μια καθυστέρηση μερικών δευτερολέπτων ανάμεσα στη συμπίεση και την απελευθέρωση της σταγόνας. Η φιάλη δεν θα πρέπει να πιεστεί πολύ δυνατά.

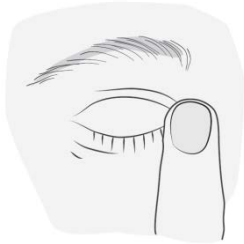
Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να ζητούν τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου τους εάν δεν είναι σίγουροι για το πώς να χορηγήσουν το φάρμακό τους.



4. Ο ασθενής θα πρέπει να ανοιγοκλείσει το μάτι του μερικές φορές, έτσι ώστε η σταγόνα να εξαπλωθεί στο μάτι.



5. Μετά την χρήση του MARDOZIA PF (χωρίς συντηρητικό)[®], ο ασθενής θα πρέπει να πιέσει το δάχτυλό του στην γωνία του οφθαλμού του, δίπλα από τη μύτη για 2 λεπτά. Αυτό βοηθά στο να σταματήσει το MARDOZIA PF (χωρίς συντηρητικό)[®] από το να περάσει στο υπόλοιπο του σώματος.



6. Τα στάδια 2. – 5. θα πρέπει να επαναληφθούν για την ενστάλαξη μίας σταγόνας στο άλλο μάτι, εάν απαιτείται. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται ξεκάθαρες οδηγίες αν μόνο το ένα μάτι χρειάζεται αγωγή, και σε αυτή την περίπτωση, ποιο μάτι χρειάζεται θεραπεία.

7. Μετά από κάθε χρήση και πριν επανατοποθετηθεί το καπάκι, η φιάλη πρέπει να ανακινηθεί μία φορά με μία κατεύθυνση προς τα κάτω, χωρίς να αγγιχθεί η άκρη του σταγονομετρικού φιαλιδίου, έτσι ώστε να απομακρυνθούν τυχόν υπολείμματα του υγρού από το ρύγχος. Αυτό είναι αναγκαίο προκειμένου να εξασφαλιστεί η διανομή των επόμενων σταγόνων.



8. Στο τέλος της εν χρήσει διάρκειας ζωής 28 ημερών του φαρμάκου, θα παραμείνει ποσότητα του MARDOZIA PF (χωρίς συντηρητικό)[®] στη φιάλη. Η χρήση της περίσσειας του φάρμακου που έχει παραμένει στη φιάλη αφού ο ασθενής έχει ολοκληρώσει τον κύκλο θεραπείας, δεν θα πρέπει να επιχειρηθεί. Οι ασθενείς δεν πρέπει να χρησιμοποιούν τις οφθαλμικές σταγόνες για περισσότερο από 28 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

4.3 Αντενδείξεις

Το MARDOZIA PF (χωρίς συντηρητικό)[®] αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- αντιδραστική νόσο των αεραγωγών, συμπεριλαμβανομένου του βρογχικού άσθματος ή ιστορικό βρογχικού άσθματος, ή σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- φλεβοκομβική βραδυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, φλεβοκομβο-κολπικό αποκλεισμό, δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό που δεν ελέγχεται με βηματοδότη, έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ
- σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30mL/min) ή υπερχλωραιμική οξέωση
- υπερευαισθησία σε ένα ή και στα δύο δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακές /Αναπνευστικές Αντιδράσεις

Όπως και άλλοι τοπικά χορηγούμενοι οφθαλμικοί παράγοντες, η τιμολόλη απορροφάται συστηματικά. Λόγω του β-αδρενεργικού συστατικού, της τιμολόλης, είναι δυνατόν να συμβούν οι ίδιοι τύποι καρδιαγγειακών, πνευμονικών και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται με τη συστηματική χορήγηση βήτα-αδρενεργικών αναστολέων. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από συστηματική τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι χαμηλότερη από τη συστηματική χορήγηση. Για να ελαττωθεί η συστηματική απορρόφηση, βλ. παρακάτω 4.2.

Καρδιακές διαταραχές

Σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα (π.χ. στεφανιαία καρδιακή νόσο, στηθάγχη Prinzmetal και καρδιακή ανεπάρκεια) και θεραπεία υπότασης με βήτα-αναστολείς θα πρέπει να αξιολογηθούν με κριτικό πνεύμα και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με άλλες δραστικές ουσίες. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία επιδείνωσης αυτών των ασθενειών και για ανεπιθύμητες ενέργειες.

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

Αγγειακές διαταραχές

Ασθενείς με σοβαρή περιφερική κυκλοφορική ανωμαλία /διαταραχές (π.χ. σοβαρές μορφές της νόσου Raynaud ή σύνδρομο Raynaud) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Διαταραχές του αναπνευστικού

Οι αντιδράσεις του αναπνευστικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου λόγω βρογχόσπασμου σε ασθενείς με άσθμα έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση κάποιων οφθαλμικών β-αναστολέων.

Το MARDOZIA PF (χωρίς συντηρητικό)[®] θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, σε ασθενείς με ήπια / μέτρια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και μόνο εάν το πιθανό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και γι' αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ανοσολογία και Υπερευαισθησία

Όπως και με άλλους τοπικά χορηγούμενους οφθαλμικούς παράγοντες, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να απορροφηθεί συστηματικά. Η δορζολαμίδα περιέχει μία σουλφονάμιδο ομάδα, η οποία επίσης υπάρχει στα σουλφοναμίδια. Γι' αυτό, του ίδιου τύπου ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με τη συστηματική χορήγηση των σουλφοναμιδίων μπορεί να παρουσιαστούν και με την τοπική χορήγηση, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αντιδράσεων όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Εάν εμφανισθούν σημεία σοβαρών αντιδράσεων ή υπερευαισθησία, διακόψτε τη χρήση αυτού του σκευάσματος.

Οι τοπικές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με την υδροχλωρική δορζολαμίδα οφθαλμικές σταγόνες, έχουν παρατηρηθεί με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Εάν παρατηρηθούν τέτοιες αντιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με MARDOZIA PF (χωρίς συντηρητικό)[®].

Κατά τη λήψη βήτα-αποκλειστών, οι ασθενείς με ιστορικό ατοπίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε μία ποικιλία αλλεργιογόνων, μπορεί να εμφανίσουν μεγαλύτερη αντίδραση σε επαναλαμβανόμενη επίδραση τέτοιων αλλεργιογόνων και είναι δυνατόν να μην αντιδράσουν στις συνήθεις δόσεις αδρεναλίνης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Ταυτόχρονη Θεραπεία

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις της συστηματικής βήτα-αναστολής μπορεί να ενισχυθούν όταν χορηγείται τιμολόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν συστηματικά βήτα-

αναστολέα παράγοντα. Η ανταπόκριση των ασθενών αυτών θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η χρήση δύο τοπικών βήτα-αδρενεργικών αποκλειστών δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5). Η χρήση της δορζολαμίδης και αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης χορηγούμενων από το στόμα δεν συνιστάται.

Διακοπή της θεραπείας

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

Επιπρόσθετες Επιδράσεις του βήτα-Αποκλεισμού

Υπογλυκαιμία/διαβήτης

Οι βήτα-αναστολείς θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν περιστασιακή υπογλυκαιμία ή σε ασθενείς με ασταθή διαβήτη, καθώς οι βήτα-αναστολείς ενδέχεται να καλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας υπογλυκαιμίας.

Οι βήτα-αποκλειστές μπορεί επίσης να καλύψουν τα συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού. Απότομη διακοπή της θεραπείας με βήτα-αποκλειστή μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση των συμπτωμάτων.

Ασθένειες του κερατοειδούς

Οι οφθαλμολογικοί βήτα-αναστολείς μπορεί να προκαλέσουν ξηρότητα των οφθαλμών. Ασθενείς με παθήσεις του κερατοειδούς πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Χειρουργική αναισθησία

Τα οφθαλμολογικά σκευάσματα με βήτα-αναστολείς μπορεί να εμποδίσουν τις συστηματικές επιδράσεις βήτα-αγωνιστών π.χ. της αδρεναλίνης. Ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ενημερώνεται όταν ο ασθενής λαμβάνει τιμολόλη.

Η θεραπεία με βήτα-αποκλειστές μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της μυασθένειας gravis.

Επιπρόσθετες Επιδράσεις της Αναστολής της Καρβονικής Ανυδράσης

Η θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης έχει συνδεθεί με ουρολιθίαση ως αποτέλεσμα διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, ιδίως σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στους νεφρούς. Αν και δεν έχουν παρατηρηθεί με δορζολαμίδη/τιμολόλη (σύνθεση με συντηρητικό) διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, έχει αναφερθεί όχι συχνά ουρολιθίαση. Επειδή το διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης χωρίς συντηρητικό περιέχει έναν τοπικό αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης ο οποίος απορροφάται συστηματικά, ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στους νεφρούς, μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ουρολιθίαση με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Άλλες πληροφορίες

Η αντιμετώπιση ασθενών με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας απαιτεί εκτός από τη χορήγηση οφθαλμικών υποτασικών παραγόντων επιπρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Οίδημα του κερατοειδούς και μη αναστρέψιμη ανεπάρκεια αντιστάθμισης του κερατοειδούς έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσες χρόνιες βλάβες του κερατοειδούς και/ή ιστορικό ενδοφθάλμιας χειρουργικής επέμβασης κατά τη διάρκεια χορήγησης δορζολαμίδης. Υπάρχει μια αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης οιδήματος του κερατοειδούς σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό ενδοθηλιακών κυττάρων. Προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται κατά τη συνταγογράφηση δορζολαμίδης/τιμολόλης σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

Έχει αναφερθεί αποκόλληση χοριοειδούς με τη χορήγηση θεραπειών που μειώνουν την παραγωγή του υδατοειδούς υγρού (π.χ. τιμολόλη, ακεταζολαμίδη) μετά από διαδικασίες διήθησης.

Όπως με τη χρήση και με άλλα αντιγλαυκωματικά φαρμακευτικά προϊόντα, έχει αναφερθεί σε μερικούς

ασθενείς μειωμένη ανταπόκριση στην οφθαλμική μηλεϊνική τιμολόλη μετά από παρατεταμένη θεραπεία. Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες στις οποίες παρακολούθηθηκαν 164 ασθενείς για τουλάχιστον τρία χρόνια, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση ενδοφθάλμια πίεση μετά την αρχική σταθεροποίηση.

Ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας κατά την επαφή με άργυρο δεν πρέπει να χρησιμοποιούν το προϊόν αυτό καθώς οι χορηγούμενες σταγόνες μπορεί να περιέχουν ίχνη αργύρου από το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη.

Χρήση Φακών Επαφής

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που φορούν φακούς επαφής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλέπε παράγραφο 5.1.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκου με δορζολαμίδη/τιμολόλη χωρίς συντηρητικό.

Σε μία κλινική μελέτη αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με τις ακόλουθες συστηματικά χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες χωρίς ενδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών: αναστολείς ΜΕΑ, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα συμπεριλαμβανομένων του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ορμονών (π.χ. οιστρογόνα, ινσουλίνη, θυροξίνη).

Υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αθροιστικών επιδράσεων με αποτέλεσμα υπότασης και/ή εκσεσημασμένης βραδυκαρδίας όταν οφθαλμικό διάλυμα βήτα-αναστολέων συγχωρηγείται με από του στόματος χορηγούμενους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, με φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν μείωση των κατεχολαμινών ή βήτα-αδρενεργικούς αποκλειστές, αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβανομένης της αμιοδαρόνης), γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας, παρασυμπαθομιμητικά, γουανεθιδίνη, ναρκωτικά και αναστολείς της μονοαμινο -οξειδάσης (ΜΑΟ).

Ενισχυμένη συστηματική βήτα-ανασταλτική δράση (π.χ. μειωμένο καρδιακό ρυθμό, κατάθλιψη) έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας με αναστολείς CYP2D6 (π.χ. κινιδίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) και τιμολόλη.

Αν και το διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης (σύνθεση με συντηρητικό) μόνο του έχει μικρή ή καμία επίδραση στο μέγεθος της κόρης, έχει αναφερθεί περιστασιακά μυδρίαση, οφειλόμενη στην ταυτόχρονη χρήση οφθαλμικού διαλύματος βήτα-αναστολέων και αδρεναλίνης (επινεφρίνης).

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

Οι από του στόματος χορηγούμενοι βήτα-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορεί να επιδεινώσουν την απότομη αντανεκλαστική αύξηση της αρτηριακής πίεσης με τη διακοπή λήψης αντιυπερτασικών φαρμάκων, η οποία μπορεί να ακολουθεί τη διακοπή της κλονιδίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η δορζολαμίδη/τιμολόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη.

Δορζολαμίδη

Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά στοιχεία για εγκυμοσύνες που εκτέθηκαν στο φάρμακο. Σε κουνέλια, η δορζολαμίδη είχε τερατογόνο επίδραση σε δοσολογίες τοξικές για τη μητέρα (βλέπε παράγραφο 5.3)

Τιμολόλη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση τιμολόλης σε έγκυες γυναίκες. Η τιμολόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Για να ελαττωθεί η συστηματική απορρόφηση, βλέπε παράγραφο 4.2.

Επιδημιολογικές μελέτες δεν κατέδειξαν επιδράσεις δυσπλασίας, αλλά δείχνουν ότι υπάρχει κίνδυνος για επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης, όταν οι βήτα-αναστολείς χορηγούνται από το στόμα. Επιπλέον, τα σημεία και συμπτώματα του βήτα-αποκλεισμού (π.χ. βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική δυσχέρεια και υπογλυκαιμία) έχουν παρατηρηθεί σε νεογνά, όταν οι βήτα-αναστολείς έχουν χορηγηθεί μέχρι τον τοκετό.

Όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μέχρι τον τοκετό, το νεογέννητο πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της ζωής του.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η δορζολαμίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σε αρουραίους που βρίσκονταν σε γαλουχία και ελάμβαναν δορζολαμίδη, παρατηρήθηκαν μειώσεις της ανάπτυξης του σωματικού βάρους των απογόνων που θήλαζαν.

Οι βήτα-αναστολείς εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, σε θεραπευτικές δόσεις τιμολόλης σε οφθαλμικές σταγόνες, δεν ενδέχεται να εμφανισθούν επαρκείς ποσότητες στο μητρικό γάλα για την παραγωγή κλινικών συμπτωμάτων βήτα-αποκλεισμού στο βρέφος. Για να μειωθεί η συστηματική απορρόφηση, βλέπε παράγραφο 4.2. Αν η θεραπεία με MARDOZIA PF (χωρίς συντηρητικό)[®] είναι απαραίτητη, τότε δεν συνιστάται ο θηλασμός.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως θάμβος όρασης, μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και/ή χειρισμού μηχανημάτων ορισμένων ασθενών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε μία κλινική μελέτη με δορζολαμίδη/τιμολόλη χωρίς συντηρητικό οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συνάδουν με εκείνες που είχαν αναφερθεί προηγουμένως με δορζολαμίδη/τιμολόλη (σύνθεση με συντηρητικό), υδροχλωρική δορζολαμίδη και/ή μηλεϊνική τιμολόλη.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, 1.035 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με δορζολαμίδη/τιμολόλη (σύνθεση με συντηρητικό). Περίπου 2,4 % όλων των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με δορζολαμίδη/τιμολόλη (με συντηρητικό) 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).

Η δορζολαμίδη/τιμολόλη χωρίς συντηρητικό έδειξε ότι έχει παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με τη δορζολαμίδη/τιμολόλη (σύνθεση με συντηρητικό) σε μία επαναλαμβανόμενων δόσεων διπλά τυφλή, συγκριτική μελέτη.

Όπως και άλλα οφθαλμολογικά φάρμακα που εφαρμόζονται τοπικά, η τιμολόλη απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται με συστηματική θεραπεία με βήτα-αναστολείς. Η επίπτωση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι χαμηλότερη από τη συστηματική χορήγηση.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης χωρίς συντηρητικό ή με ένα από τα συστατικά του είτε κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών είτε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:

(Πολύ Συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Όχι Συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), και Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα))

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα (MedDRA)	Σκεύασμα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές**
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Δορζολαμίδη / τιμολόλη χωρίς συντηρητικό				σημεία και συμπτώματα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα, αναφυλαξία	
	Μηλεϊνική τιμολόλη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα				σημεία και συμπτώματα των αλλεργικών αντιδράσεων που συμπεριλαμβάνουν αγγειοοίδημα, κνίδωση, τοπικό και γενικευμένο εξάνθημα, αναφυλαξία	κνησμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μηλεϊνική τιμολόλη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα					υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Μηλεϊνική τιμολόλη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα			κατάθλιψη*	αϋπνία*, εφιάλτες*, απώλεια μνήμης	ψευδαισθήσει ς
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υδροχλωρικ ή δορζολαμίδη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα		κεφαλαλγία*		ζάλη*, παραισθησία*	
	Μηλεϊνική τιμολόλη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα		κεφαλαλγία*	ζάλη*, συγκοπή *	παραισθησία*, αύξηση των σημείων και συμπτωμάτων της μυασθένειας gravis, μειωμένη libido*, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο*, εγκεφαλική ισχαιμία	
Οφθαλμικές διαταραχές	Δορζολαμίδη / τιμολόλη χωρίς συντηρητικό	καύσος και νυγμός	ένεση επιπεφυκότα, θάμβος οράσεως, διάβρωση του κερατοειδούς, κνησμός του οφθαλμού, δακρύρροια			αίσθηση ξένου σώματος στο μάτι
	Υδροχλωρικ ή δορζολαμίδη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα		φλεγμονή των βλεφάρων*, ερεθισμός των βλεφάρων*	ιριδοκυκλίτιδα*	ερεθισμός συμπεριλαμβανομένης της ερυθρότητας*, πόνος*, εφελκίδωση των βλεφάρων*, παροδική μυωπία (που αποκαθίσταται μετά τη διακοπή της θεραπείας), οίδημα του κερατοειδούς*,	αίσθηση ξένου σώματος στο μάτι

					οφθαλμική υποτονία* και αποκόλληση χοριοειδούς (μετά από χειρουργική επέμβαση διηθήσεως)*	
	Μηλεϊνική τιμολόγη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα		σημεία και συμπτώματα οφθαλμικού ερεθισμού συμπεριλαμβανομένων της βλεφαρίτιδας*, κερατίτιδας*, μειωμένης ευαισθησίας του κερατοειδούς και ξηροφθαλμία*.	οπτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των διαθλαστικών αλλαγών (οφειλόμενων στη διακοπή της μυωπικής θεραπείας σε μερικές περιπτώσεις)*	βλεφαρόπτωση, διπλωπία, αποκόλληση χοριοειδούς (μετά από χειρουργική επέμβαση διηθήσεως)* (βλ. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση 4.4)	κνησμός, δακρύρροια, ερυθρότητα, θολή όραση, διάβρωση του κερατοειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Μηλεϊνική τιμολόγη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα				εμβοές*	
Καρδιακές διαταραχές	Υδροχλωρική ή δορζολαμίδη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα					Αίσθημα παλμών
	Μηλεϊνική τιμολόγη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα			βραδυκαρδία*	θωρακικό άλγος*, αίσθημα παλμών*, οίδημα*, αρρυθμία*, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια*, καρδιακός αποκλεισμός*, καρδιακή ανακοπή	κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	Μηλεϊνική τιμολόγη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα				υπόταση*, χλωλότης, φαινόμενο Raynaud*, κρύα χέρια και πόδια *	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δορζολαμίδη / τιμολόγη χωρίς συντηρητικό		παραρρινοκολπίτιδα		δύσπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια, ρινίτιδα, σπανίως βρογχόσπασμος	δύσπνοια
	Υδροχλωρική ή δορζολαμίδη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα				επίσταξη*	δύσπνοια
	Μηλεϊνική τιμολόγη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα			δύσπνοια*	βρογχόσπασμος (κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο που προκαλεί βρογχόσπασμο)*, αναπνευστική ανεπάρκεια, βήχας*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δορζολαμίδη / τιμολόγη χωρίς συντηρητικό	ανωμαλίες στη γεύση				

	Υδροχλωρικ ή δορζολαμίδη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα		ναυτία*		ερεθισμός του λαιμού, ξηροστομία*	
	Μηλεϊνική τιμολόλη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα			ναυτία*, δυσπεψία*	διάρροια, ξηροστομία*	ανωμαλίες στη γεύση, κοιλιακό άλγος, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δορζολαμίδη / τιμολόλη χωρίς συντηρητικό				δερματίτιδα εξ επαφής, σύνδρομο Stevens- Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση	
	Υδροχλωρικ ή δορζολαμίδη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα				εξάνθημα*	
	Μηλεϊνική τιμολόλη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα				αλωπεκία*, εξάνθημα που μοιάζει με ψωρίαση ή επιδείνωση της ψωρίασης*	δερματικό εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μηλεϊνική τιμολόλη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα				συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Δορζολαμίδη / τιμολόλη χωρίς συντηρητικό			ουρολιθίαση		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μηλεϊνική τιμολόλη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα				Νόσος Peyronie's*, μειωμένη λίμπιντο	σεξουαλική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Υδροχλωρικ ή δορζολαμίδη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα solution		εξασθένηση/ κόπωση*			
	Μηλεϊνική τιμολόλη οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα			εξασθένηση /κόπωση*		

* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν με δορζολαμίδη/τιμολόλη (σύνθεση με συντηρητικό) κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

** Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με οφθαλμολογικούς β-αναστολείς, και πιθανόν να παρουσιαστούν με δορζολαμίδη/τιμολόλη χωρίς συντηρητικό.

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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά την υπερδοσολογία στον άνθρωπο μετά από τυχαία ή εσκεμμένη κατάποση του διαλύματος δορζολαμίδης/τιμολόλης (σύνθεση με συντηρητικό) ή του διαλύματος δορζολαμίδης/τιμολόλης χωρίς συντηρητικό.

Συμπτώματα

Έχουν υπάρξει αναφορές υπερδοσολογίας από λάθος με οφθαλμικό διάλυμα μηλεϊνικής τιμολόλης που είχε ως αποτέλεσμα συστηματικές επιδράσεις παρόμοιες με εκείνες που εμφανίζονται με τους συστηματικούς βήτα-αδρενεργικούς αποκλειστές όπως ζάλη, κεφαλαλγία, δύσπνοια, βραδυκαρδία, βρογχόσπασμος και καρδιακή ανακοπή. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα που αναμένονται από την υπερδοσολογία με δορζολαμίδη είναι διαταραχές στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών, εμφάνιση κατάστασης οξέωσης και πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Μόνο περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο από την τυχαία ή εσκεμμένη κατάποση της υδροχλωρικής δορζολαμίδης. Με την από του στόματος λήψη, έχει αναφερθεί υπνηλία. Κατά την τοπική χορήγηση έχουν αναφερθεί τα ακόλουθα: ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση, μη φυσιολογικά 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 η τιμολόλη δεν απομακρύνεται εύκολα με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιγλαυκωματικά σκευάσματα και μυωτικά, Παράγοντες βήτα-αποκλεισμού, Τιμολόλη, συνδυασμοί, κωδικός ATC: S01ED51

Μηχανισμός δράσης

Το διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης αποτελείται από δύο συστατικά: την υδροχλωρική δορζολαμίδη και τη μηλεϊνική τιμολόλη. 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.

Η υδροχλωρική δορζολαμίδη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της ανθρώπινης καρβονικής ανυδράσης II. Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης κατά τη διαδικασία λειτουργίας του ακτινωτού σώματος, μειώνει την έκκριση του υδατοειδούς υγρού, ενδεχομένως μέσω της επιβράδυνσης του σχηματισμού διττανθρακικών ιόντων με επακόλουθη μείωση της μεταφοράς νατρίου και υγρών. Η μηλεϊνική τιμολόλη είναι ένας μη εκλεκτικός αποκλειστής των βήτα-αδρενεργικών υποδοχέων. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της μηλεϊνικής τιμολόλης στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης προς το παρόν

δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως, αν και μία μελέτη με φλουορεσκεΐνη 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 εκροής του υδατοειδούς υγρού. Η συνδυασμένη επίδραση αυτών των δύο παραγόντων οδηγεί σε επιπλέον μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης συγκρινόμενη με τη χορήγηση καθενός συστατικού μεμονωμένα.

Μετά την τοπική χορήγηση, το διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης χωρίς συντηρητικό 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. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση χωρίς τις συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των μυωτικών όπως νυκταλωπία, σπασμός κατά την προσαρμογή και μύση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Κλινικές επιδράσεις

Κλινικές μελέτες διάρκειας έως 15 μηνών διεξήχθησαν για να συγκρίνουν την επίδραση δορζολαμίδης/τιμολόλης (σύνθεση με συντηρητικό) δύο φορές ημερησίως (χορήγηση το πρωί και κατά την κατάκλιση) στη μείωση της ΕΟΠ με 0,5 % τιμολόλη και 2,0 % δορζολαμίδη χορηγούμενα ξεχωριστά και ταυτόχρονα, σε ασθενείς με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπερτονία για τους οποίους η ταυτόχρονη θεραπεία θεωρήθηκε κατάλληλη στις μελέτες. Σε αυτές περιελήφθησαν τόσο ασθενείς που δεν ακολουθούσαν θεραπευτική αγωγή όσο και ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μονοθεραπεία με τιμολόλη. Στους περισσότερους ασθενείς χορηγήθηκε μονοθεραπεία με τοπικούς βήτα-αποκλειστές πριν την ένταξη στη μελέτη. Σε μία ανάλυση των συνδυασμένων μελετών, η επίδραση της δορζολαμίδης/τιμολόλης (σύνθεση με συντηρητικό) δύο φορές ημερησίως στη μείωση της ΕΟΠ ήταν μεγαλύτερη από αυτή της μονοθεραπείας είτε με 2 % δορζολαμίδη τρεις φορές την ημέρα ή με 0,5 % τιμολόλη δύο φορές ημερησίως. Η επίδραση της δορζολαμίδης/τιμολόλης (σύνθεση με συντηρητικό) δύο φορές ημερησίως στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης ήταν ισοδύναμη με αυτή της συγχορήγησης θεραπείας με δορζολαμίδη δύο φορές ημερησίως και τιμολόλη δύο φορές ημερησίως. Η επίδραση της δορζολαμίδης/τιμολόλης (σύνθεση με συντηρητικό) δύο φορές ημερησίως στη μείωση της ΕΟΠ αποδείχθηκε όταν μετρήθηκε σε διάφορες χρονικές στιγμές σε όλη τη διάρκεια της ημέρας και αυτή η επίδραση διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας χορήγησης.

Σε μία μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία, παράλληλη, διπλά – τυφλή με 261 ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ≥ 22 mm Hg στον ένα ή και στους δύο οφθαλμούς, το διάλυμα δορζολαμίδης/τιμολόλης χωρίς συντηρητικό είχε αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ), ισοδύναμο με αυτό του διαλύματος δορζολαμίδης/τιμολόλης (σύνθεση με συντηρητικό). Το προφίλ ασφάλειας του διαλύματος δορζολαμίδης/τιμολόλης χωρίς συντηρητικό ήταν παρόμοιο με αυτό του διαλύματος δορζολαμίδης/τιμολόλης (σύνθεση με συντηρητικό).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχει διεξαχθεί μία ελεγχόμενη μελέτη 3 μηνών με πρωταρχικό στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας της υδροχλωρικής δορζολαμίδης 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 ελεγχόταν επαρκώς με μονοθεραπεία με δορζολαμίδη ή τιμολόλη, έλαβαν δορζολαμίδη/τιμολόλη (σύνθεση με συντηρητικό) σε μία ανοιχτή μελέτη. Η αποτελεσματικότητα σ' αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Σ' αυτή τη μικρή ομάδα ασθενών, η χορήγηση δορζολαμίδης/τιμολόλης (σύνθεση με συντηρητικό) 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

Υδροχλωρική δορζολαμίδη

Αντίθετα με τους χορηγούμενους από το στόμα αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, η τοπική

χορήγηση της υδροχλωρικής δορζολαμίδης επιτρέπει στη δραστική ουσία να ασκεί τη δράση της 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.

Όταν η δορζολαμίδα χορηγείται τοπικά, εισέρχεται 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 στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στο πλάσμα, καθώς επίσης και η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Κατά τη μακροχρόνια χορήγηση η δορζολαμίδα συσσωρεύεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια ως αποτέλεσμα της εκλεκτικής σύνδεσης με την CA-II ενώ εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις ελεύθερου ενεργού φαρμάκου παραμένουν στο πλάσμα. Η αρχική δραστική ουσία σχηματίζει ένα N-αποαιθυλιωμένο μεταβολίτη ο οποίος αναστέλλει την CA-II σε μικρότερο βαθμό από ότι η αρχική δραστική ουσία ενώ επίσης αναστέλλει και ένα λιγότερο δραστικό ισόένζυμο (CA-I). Ο μεταβολίτης επίσης συσσωρεύεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια όπου συνδέεται πρωτίστως με την CA-I. Η δορζολαμίδα συνδέεται σε μέτριο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 33 %). Η δορζολαμίδα απεκκρίνεται κυρίως από τα ούρα αμετάβλητη, ενώ ο μεταβολίτης επίσης αποβάλλεται στα ούρα. Μετά το τέλος της χορήγησης, η δορζολαμίδα απομακρύνεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια μη γραμμικά, με αποτέλεσμα αρχικά να έχουμε ταχεία ελάττωση στη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας, η οποία ακολουθείται από μία φάση βραδύτερης αποβολής με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου τεσσάρων μηνών.

Όταν η δορζολαμίδα χορηγήθηκε από το στόμα ώστε να προσομοιάζει με την υψηλότερη συστηματική έκθεση μετά από μακροχρόνια τοπική οφθαλμική χορήγηση, επιτεύχθηκε σταθεροποιημένη κατάσταση μέσα σε 13 εβδομάδες. Στην σταθεροποιημένη κατάσταση, πράγματι δεν υπήρχε καθόλου ελεύθερη δραστική ουσία ή μεταβολίτης στο πλάσμα. Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια ήταν μικρότερη από αυτήν που αναμενόταν να είναι απαραίτητη για τη φαρμακολογική επίδραση στη νεφρική λειτουργία ή την αναπνευστική. Παρόμοια φαρμακοκινητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια τοπική χορήγηση υδροχλωρικής δορζολαμίδης. Ωστόσο σε μερικούς ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (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 σε αυτό το εύρημα.

Μηλεϊνική τιμολόλη

Σε μία μελέτη όπου μετρήθηκε η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα έξι ατόμων, η συστηματική έκθεση στην τιμολόλη εκτιμήθηκε μετά από τοπική χορήγηση του οφθαλμικού διαλύματος τιμολόλης 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.

Δορζολαμίδα

Σε κουνέλια, όταν χορηγήθηκε η δορζολαμίδα σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις που σχετίστηκαν με μεταβολική οξέωση, παρατηρήθηκαν δυσμορφίες των σπονδυλικών σωμάτων.

Τιμολόλη

Μελέτες στα ζώα δεν έχουν δείξει τερατογόνο δράση.

Επιπλέον, δεν εμφανίστηκαν οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε πειραματόζωα που τους χορηγήθηκε τοπικά οφθαλμικό διάλυμα υδροχλωρικής δορζολαμίδης και μηλεϊνικής τιμολόλης ή ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωρικής δορζολαμίδης και μηλεϊνικής τιμολόλης. Μελέτες *in vivo* και

in vitro με κάθε ένα από τα συστατικά δεν αποκάλυψαν πιθανή μεταλλαξιογόνο δράση. Γι' αυτό, με θεραπευτικές δόσεις δορζολαμίδης/τιμολόλης χωρίς συντηρητικό δεν αναμένεται κανένας σημαντικός κίνδυνος για την ανθρώπινη ασφάλεια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Hydroxyethyl cellulose
Mannitol
Sodium citrate
Sodium hydroxide
Water for injection

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 mL διαλύματος σε μία λευκή αδιαφανή LDPE φιάλη των 11 mL με λευκό ρύγχος Novelia (HDPE και σιλικόνη) με ένα λευκό HDPE καπάκι.

Μεγέθη συσκευασιών: 1, 2, 3, 4 ή 6 φιάλες σε χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε.
ΔΕΡΒΕΝΑΚΙΩΝ 6, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ
Τηλ: +30 210 66 04 300
Φαξ: +30 210 66 66 749
e-mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

94327/16/19-06-2017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1^η Έγκριση: 19-06-2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ