CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oftensin, 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 5 mg tymololu (*Timololum*) w postaci tymololu maleinianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek i fosforany.
Każdy ml roztworu zawiera 0,12 mg benzalkoniowego chlorku i 11,77 mg fosforanów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z:
- nadciśnieniem ocznym,
- przewlekłą jaskrą z otwartym kątem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zwykle stosuje się tymolol w następujących dawkach:

Dzieci i młodzież
Ze względu na ograniczone dane, tymolol może być stosowany jedynie w pierwotnej jaskrze wrodzonej i pierwotnej jaskrze młodzieńczej w okresie przejściowym, zanim zostanie podjęta decyzja o leczeniu chirurgicznym albo w przypadku nieudanego zabiegu w okresie podejmowania decyzji o dalszym sposobie leczenia.

Dawkowanie
Lekarze klinicyści powinni wnikliwie ocenić stosunek ryzyka do korzyści rozpatrując zastosowanie tymololu u dzieci i młodzieży. Przed zastosowaniem tymololu lekarz powinien zebrać szczegółowy wywiad i przeprowadzić badanie w celu określenia obecności zaburzeń ogólnoustrojowych.
Brak szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci i młodzieży ze względu na ograniczone dane kliniczne (patrz również punkt 5.1).
Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, zaleca się podanie produktu w najniższym dostępnym stężeniu raz na dobę.
W sytuacji, gdy ciśnienie wewnątrzgałkowe nie zostało obniżone, należy rozważyć możliwość stopniowego zwiększenia dawki do maksymalnie dwóch kropli na dobę do chorego oka. W przypadku podawania dwa razy na dobę należy zachować 12-godzinny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami.
Ponadto dzieci, a szczególnie noworodki, należy uważnie obserwować po podaniu pierwszej dawki przez jedną do dwóch godzin i ściśle monitorować pod kątem wystąpienia ocznych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych do czasu przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.
U dzieci i młodzieży zastosowanie roztworu substancji czynnej o stężeniu 0,1% może okazać się wystarczające.

Sposób podawania
Aby ograniczyć wystąpienie potencjalnych działań niepożądanych należy podawać tylko jedną kroplę w porze przyjmowania leku.
Wchłanianie ogólnoustrojowe β-adrenolityków podawanych miejscowo można ograniczyć, gdy uciśnie się kanał nosowo-łzowy lub zamknie powieki na tak długo jak jest to możliwe (3-5 minut) po podaniu kropli (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

Czas trwania leczenia
Produkt do stosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu przejściowym (patrz powyżej punkt 4.2 - Dzieci i młodzież).

Dorośli
Początkowo jedną kroplę roztworu Oftensin 2,5 mg/ml do każdego chorego oka dwa razy na dobę. Jeżeli wynik leczenia jest niewystarczający, należy stosować jedną kroplę roztworu Oftensin 5 mg/ml do każdego chorego oka dwa razy na dobę.

Należy regularnie kontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe.

W celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego produkt Oftensin można stosować jednocześnie z innymi lekami. Nie jest jednak wskazane jednoczesne miejscowe podawanie dwóch inhibitorów receptorów β-adrenergicznych (patrz punkt 4.4).
Ze względu na to, że u niektórych pacjentów stabilizacja ciśnienia wewnątrzgałkowego występuje dopiero po kilku tygodniach leczenia tymololem, ocena działania leku powinna być oparta na pomiarach ciśnienia wewnątrzgałkowego po mniej więcej 4 tygodniach stosowania.
W wielu przypadkach, jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe ulegnie stabilizacji, można zmniejszyć dawkę leku stosując go raz na dobę.

Zmiana dotychczasowego sposobu leczenia
Jeżeli pacjent stosował poprzednio inny inhibitor receptorów β-adrenergicznych w postaci kropli do oczu, powinien w ostatnim dniu jego stosowania zakroplić zwykłą jego dawkę. Następnego dnia należy odstawić poprzedni lek i zastosować Oftensin 2,5 mg/ml - po jednej kropli do każdego chorego oka dwa razy na dobę. Jeśli wynik leczenia nie jest zadowalający, można zwiększyć dawkę do jednej kropli produktu Oftensin 5 mg/ml do każdego chorego oka dwa razy na dobę.
Jeśli pacjent stosował poprzednio jeden lek przeciwjaskrowy, nie będący inhibitorem receptorów β-adrenergicznych, należy, nadal go stosując w danym dniu, dodać jedną kroplę produktu Oftensin 2,5 mg/ml do każdego chorego oka dwa razy na dobę. Następnego dnia należy odstawić poprzednio stosowany lek przeciwjaskrowy i kontynuować leczenie produktem Oftensin.
Jeśli konieczna jest większa dawka produktu, należy zastosować po jednej kropli produktu Oftensin 5 mg/ml do każdego chorego oka dwa razy na dobę.

Sposób użycia:
1. Należy umyć ręce i przyjąć wygodną pozycję siedzącą lub stojącą.
2. Odkręcić zakrętkę.
3. Nie wolno dotykać końcówką kroplomierza do jakiejkolwiek powierzchni.
4. Ostrożnie odciągnąć czubkiem palca dolną powiekę chorego oka w dół.
5. Trzymać górną część kroplomierza blisko oka, nie dotykając oka. Delikatnie nacisnąć butelkę tak, aby do oka wpadła jedna kropla. Należy upewnić się, że nie naciska się butelki zbyt mocno, tak aby do oka nie dostała się więcej niż jedna kropla.
6. Następnie puścić dolną powiekę.
7. Po zastosowaniu produktu leczniczego przycisnąć palcem kącik chorego oka znajdujący się przy nosie przez 3-5 minut nie otwierając oka. Zapobiegnie to przedostaniu się leku do innych części organizmu. Jeśli kropla nie wpadła do oka, należy zakroplić drugą kroplę.
8. Zamknąć butelkę.

Pacjenci powinni być poinformowani, że roztwory podawane do oczu mogą, w przypadku niewłaściwego przechowywania i stosowania, ulegać zakażeniu bakteriami powodującymi zakażenia

oka. Stosowanie zanieczyszczonych w ten sposób roztworów może powodować poważne uszkodzenia oka, a w ich następstwie utratę wzroku.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu nie należy stosować u pacjentów:
- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z chorobami przebiegającymi z nadreaktywnością oskrzeli, w tym astmą oskrzelową występującą obecnie lub w wywiadzie, ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc;
- z bradykardią zatokową;
- z zespołem chorego węzła zatokowego;
- z blokiem zatokowo-przedsionkowym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II i III stopnia, niekontrolowanym przy pomocy rozrusznika serca;
- ze wstrząsem kardiogennym;
- z jawną niewydolnością serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tak jak w przypadku innych miejscowo stosowanych leków okulistycznych, substancja czynna kropli Oftensin jest wchłaniana ogólnoustrojowo. Składnik β-adrenolityczny - tymolol może spowodować takie same zaburzenia sercowo-naczyniowe, oddechowe oraz inne działania niepożądane, jak w przypadku podawanych ogólnie leków blokujących receptory β-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca
Przed rozpoczęciem leczenia tymololem należy właściwie ustabilizować występującą niewydolność krążenia. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca w wywiadzie należy uważnie śledzić występowanie objawów niewydolności serca i kontrolować częstość akcji serca.
U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz niedociśnieniem należy krytycznie ocenić możliwość leczenia β-adrenolitykami oraz należy rozważyć stosowanie innych niż β-adrenolityki substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego należy obserwować pod kątem pogorszenia tych zaburzeń i nasilenia działań niepożądanych. Ze względu na negatywny wpływ na czas przewodzenia, β-adrenolityki należy ostrożnie stosować u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

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

Zaburzenia układu oddechowego
Obserwowano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym przypadki śmiertelne na skutek skurczu oskrzeli u pacjentów chorych na astmę, po podaniu niektórych β-adrenolityków do oka.

Oftensin należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (ang. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease,* COPD) i tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

U pacjentów, którzy już przyjmują doustnie inhibitor receptorów β-adrenergicznych oraz produkt Oftensin należy obserwować możliwe skutki sumującego się wpływu obu leków na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub na znane objawy ogólnego działania inhibitorów receptorów β-adrenergicznych.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch inhibitorów receptorów β-adrenergicznych podawanych miejscowo.

Hipoglikemia/cukrzyca
β-adrenolityki należy ostrożnie stosować u pacjentów narażonych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub u chorych z niestabilną cukrzycą, ponieważ mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

β-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki
β-adrenolityki stosowane do oczu mogą powodować suchość oczu. Należy stosować je ostrożnie u pacjentów z chorobami rogówki.

Inne produkty β-adrenolityczne
Podawany jednocześnie z innym ogólnoustrojowym produktem β-adrenolitycznym, produkt Oftensin może prowadzić do nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów β-adrenergicznych. U tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź na leczenie. Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowo działających produktów β-adrenolitycznych (patrz punkt 4.5).

U chorych na jaskrę z zamkniętym kątem, bezpośrednim celem leczenia jest jego otwarcie. Niezbędne jest zwężenie źrenicy odpowiednim lekiem. Tymolol nie zwęża źrenicy lub zwęża ją minimalnie. W przypadkach jaskry z zamkniętym kątem tymolol należy stosować zawsze w skojarzeniu z lekiem zwężającym źrenicę.

Odwarstwienie naczyniówki
Opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki po podaniu leków hamujących wydzielanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) po przeprowadzeniu zabiegów filtracji.

Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu Oftensin
Produkt Oftensin zawiera 0,12 mg benzalkoniowego chlorku w każdym ml roztworu.
Benzalkoniowy chlorek może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropleniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem. Pacjenci nie powinni stosować soczewek kontaktowych, gdy występuje zakażenie oka.
Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Benzalkoniowy chlorek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki.
Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.
Z powodu niewielkiej liczby danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi.
Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci.

Tymolol jest dobrze tolerowany przez pacjentów używających twarde soczewki kontaktowe wykonane z polimetylometakrylatu (PMMA).

Ryzyko związane z reakcją anafilaktyczną
W trakcie leczenia inhibitorami receptorów β-adrenergicznych pacjenci z chorobą atopową lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi na różne alergeny w wywiadzie mogą wykazywać nasiloną reakcję na wielokrotne zetknięcie się z tymi alergenami, zarówno przypadkowe, jak i w czasie zabiegów diagnostycznych czy leczniczych. Pacjenci ci mogą nie reagować na dawki adrenaliny zwykle stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Znieczulenie podczas zabiegów chirurgicznych
Produkty β-adrenolityczne podawane do oka mogą hamować ogólnoustrojowe działanie ß-agonistów, np. adrenaliny. Należy poinformować lekarza anestezjologa jeśli pacjent stosuje krople do oczu Oftensin.

Dzieci i młodzież
Należy zachować ostrożność podczas stosowania tymololu u młodych pacjentów z jaskrą (patrz również punkt 5.2).
Należy poinformować rodziców pacjenta o możliwych działaniach niepożądanych, aby mogli natychmiast przerwać stosowanie produktu. Objawami, na które należy zwrócić uwagę są np. kaszel i świszczący oddech.
Ze względu na możliwość wystąpienia bezdechu oraz oddechu Cheyne'a-Stokesa, produkt należy stosować ze szczególną ostrożnością u noworodków, niemowląt i młodszych dzieci. U noworodków przyjmujących tymolol przydatny może być przenośny monitor kontrolujący występowanie bezdechu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zostały przeprowadzone szczegółowe badania dotyczące interakcji tymololu z innymi produktami leczniczymi. Tymolol nasila działanie innych leków blokujących receptory β-adrenergiczne.
Inhibitory receptorów β-adrenergicznych stosowane doustnie mogą nasilać reakcję nadciśnieniową, która występuje po przerwaniu stosowania klonidyny.

Wprawdzie tymolol stosowany w monoterapii nie wpływa na szerokość źrenicy lub wpływa bardzo nieznacznie, to jednak notowano sporadycznie przypadki poszerzenia źrenicy podczas jednoczesnego stosowania β-adrenolityków podawanych do oka i adrenaliny.

Tymolol jest substratem cytochromu P-450 CYP2D6, przez co może drogą interakcji wpłynąć na metabolizm innych leków (lub odwrotnie) jak np. cymetydyny, ranitydyny, haloperydolu i amiodaronu, chinidyny, pochodnych fenotiazyny. Podanie tymololu razem z cymetydyną nasila działanie β-adrenolityczne tymololu, co wiąże się ze zwiększeniem stężenia tymololu we krwi poprzez hamowanie jego metabolizmu.
Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) z tymololem opisywano nasilenie ogólnoustrojowej blokady receptorów β-adrenergicznych (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresję).

Jednoczesne stosowanie z rezerpiną może spowodować bradykardię, co z kolei może objawiać się zawrotami głowy, omdleniem lub ortostatycznym spadkiem ciśnienia. Pacjenci powinni pozostawać pod kontrolą lekarską podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Doustne leki blokujące kanał wapniowy stosowane z lekami β-adrenolitycznymi mogą być stosowane wyłącznie u pacjentów z prawidłową czynnością serca - należy unikać jednoczesnego stosowania leków z obu grup u pacjentów z zaburzeniami czynności serca.
Podczas jednoczesnego stosowania β-adrenolityków podawanych do oka w postaci roztworu z doustnymi lekami blokującymi kanał wapniowy, produktami β-adrenolitycznymi, lekami przeciwarytmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, guanetydyną może dochodzić do nasilenia działania, co powoduje wystąpienie niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii. Nifedypina może wywołać spadek ciśnienia, natomiast diltiazem i werapamil - zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego lub niewydolność lewokomorową.

Podczas jednoczesnego stosowania tymololu z glikozydami nasercowymi i antagonistami wapnia może wydłużać się przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Nie należy podawać razem z tymololem (również miejscowo do oka) następujących anestetyków wziewnych: enfluranu, halotanu, izofluranu, metoksyfluranu, ze względu na niebezpieczeństwo spadku ciśnienia oraz bradykardii. Może to wystąpić również po podaniu chloroformu, cyklopropanu, czy też trichloroetylenu. Związki te obniżają ciśnienie krwi oraz hamują czynność mięśnia sercowego.

Z uwagi na to, że tymolol działa podobnie na układ sercowo-naczyniowy, nie należy tych związków podawać jednocześnie.

Tymolol, tak jak inne nieselektywne leki β-adrenolityczne, może zaburzać proces glikogenolizy oraz obniżać uwalnianie insuliny w stanach hiperglikemii. Tymolol może również maskować objawy związane z hipoglikemią poprzez zwalnianie akcji serca oraz obniżanie ciśnienia krwi.
Stąd też podczas jednoczesnego leczenia tymololem oraz lekami przeciwcukrzycowymi (insulina lub doustne leki przeciwcukrzycowe), należy szczególnie kontrolować poziom glikemii w celu zapobiegania hipoglikemii i w przypadku konieczności należy modyfikować dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały wad rozwojowych, jednak wskazują na ryzyko opóźnionego wzrostu wewnątrzmacicznego podczas stosowania doustnych β-adrenolityków. Ponadto u noworodków obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady receptorów β-adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, zaburzenia oddychania, hipoglikemię) podczas stosowania β-adrenolityków do czasu porodu. Jeśli tymolol jest stosowany do czasu porodu, noworodka należy uważnie obserwować przez pierwsze dni życia.

Z uwagi na powyższe leku Oftensin nie należy stosować u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Tymolol podany miejscowo w postaci kropli do oczu przenika do mleka ludzkiego. Jednakże, jest mało prawdopodobne aby tymolol podawany do oka w dawkach terapeutycznych osiągnął takie stężenie w mleku aby wywołać objawy kliniczne u noworodka. Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Podczas stosowania tymololu w postaci kropli do oczu, niekiedy mogą wystąpić zaburzenia widzenia, zawroty głowy. Dlatego należy poinformować pacjenta o niebezpieczeństwie związanym z prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych stosowanych miejscowo, tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Może to powodować podobne działania niepożądane jak w przypadku produktów β-adrenolitycznych podawanych ogólnoustrojowo. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza, niż po podaniu ogólnoustrojowym. Wymienione działania niepożądane obejmują działania występujące w całej grupie β-adrenolityków podawanych do oka.

Zaburzenia układu immunologicznego
Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa lub uogólniona wysypka, świąd, reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne
Bezsenność, depresja, koszmary senne, utrata pamięci, halucynacja*.

Zaburzenia układu nerwowego
Omdlenia, udar mózgowo-naczyniowy, niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastenii, zawroty głowy, zaburzenia czucia, ból głowy.

Zaburzenia oka
Objawy podrażnienia oka (np. kłucie, pieczenie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie powiek, zapalenie rogówki, niewyraźne widzenie i odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), zmniejszenie wrażliwości rogówki, suchość oczu, erozja rogówki, opadanie powieki, podwójne widzenie.

Zaburzenia serca
Bradykardia, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęki, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe
Hipotensja, objaw Raynauda, zimne dłonie i stopy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej występującymi stanami spastycznymi oskrzeli), duszność, kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit
Zaburzenia smaku, nudności, niestrawność, biegunka, suchość w ustach, bóle brzucha, wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Łysienie, zmiany łuszczycopodobne lub zaostrzenie łuszczycy, wysypka skórna.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bóle mięśni.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Zaburzenia seksualne, spadek libido.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Osłabienie/zmęczenie.

* Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany
U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania
Opisano przypadki niezamierzonego przedawkowania tymololu, w których obserwowano podobne objawy, jak po przedawkowaniu inhibitorów receptorów β-adrenergicznych podawanych doustnie, tj.: zawroty głowy, ból głowy, duszność, bradykardię, skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca.

Leczenie
W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe:
- płukanie żołądka - jeśli produkt został przyjęty doustnie.
- w bradykardii należy podać atropiny siarczan. W razie braku reakcji bardzo ostrożnie podać izoproterenol.
- w niedociśnieniu podać lek podwyższający ciśnienie krwi, np. noradrenalinę lub dopaminę.
- w skurczu oskrzeli zastosować izoprenaliny chlorowodorek, dodatkowo można podać aminofilinę.
- w ostrej niewydolności serca: glikozydy naparstnicy (digoksynę), diuretyki i tlen. W przypadkach opornych podać aminofilinę. Skuteczny może być również glukagon.
- w bloku serca (II i III stopnia): izoprenalinę lub wszczepienie rozrusznika.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, leki β-adrenolityczne, kod ATC: S01ED01

Tymolol jest nieselektywnym lekiem β-adrenolitycznym, który nie wykazuje istotnej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego wpływu hamującego na mięsień sercowy ani działania miejscowo znieczulającego (nie stabilizuje błon komórkowych). Tymolol wiąże się w sposób odwracalny z receptorem β-adrenergicznym, hamując biologiczną odpowiedź na jego pobudzanie. Blokada ta może zostać odwrócona, kiedy zwiększy się stężenie agonisty receptora - przywrócona zostanie jego prawidłowa biologiczna czynność.
Tymolol posiada podobne powinowactwo do dwóch głównych podtypów receptora, czyli β_1 i β_2. Receptory adrenergiczne występują w różnych częściach gałki ocznej, a mianowicie w rogówce, tęczówce, ciele rzęskowym oraz w drobnych naczyniach źrenicy i nerwie wzrokowym i mają wpływ na wytwarzanie płynu śródgałkowego. Tymolol blokując receptory zmniejsza wytwarzanie tego płynu oraz jednocześnie obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe i zwiększa odpływ naczynio-twardówkowy. Nieznaczny wpływ wywiera też tymolol na ciśnienie żylne nadtwardówki. Powodując skurcz naczyń krwionośnych doprowadzających krew do ciała rzęskowego tymolol ogranicza wytwarzanie płynu. Tymolol wpływa też na proces ultrafiltracji. Wykazuje działanie hamujące aktywność cyklazy adenylowej, co powoduje hamowanie przejścia ATP w cAMP, co prowadzi do zmniejszenia czynności wydzielniczej komórek.
W odróżnieniu od środków zwężających źrenicę, tymolol zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe bez wpływu na akomodację lub szerokość źrenicy. U pacjentów z zaćmą, gdy źrenica jest zwężona przez miotyki, uzyskuje się możliwość uwidocznienia zmętnień obwodowych soczewki. W przypadku zamiany miotyków na tymolol konieczne może się okazać użycie refrakcji, po zakończeniu działania środków zwężających źrenicę.
Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwjaskrowych u niektórych pacjentów po długotrwałym stosowaniu tymololu obserwowano osłabienie reakcji na leczenie.

Dzieci i młodzież
Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania tymololu (jedna kropla 0,25%, 0,5% roztworu, dwa razy na dobę) u dzieci i młodzieży przez okres do 12 tygodni. W jednym małym, randomizowanym, opublikowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym z użyciem podwójnie ślepej próby u 105 dzieci (n=71 z tymololem) w wieku od 12 dni do 5 lat w pewnym stopniu wykazano skuteczność stosowania tymololu w krótkotrwałym leczeniu pierwotnej jaskry wrodzonej i pierwotnej jaskry młodzieńczej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Tymolol podany w postaci kropli do oczu penetruje do oka oraz wchłania się w znacznym stopniu do krążenia ogólnego. Biodostępność tymololu (do krążenia ogólnego) po podaniu miejscowym w postaci roztworu do oka wynosi około 50% w porównaniu do podania doustnego i nie podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, tak jak ma to miejsce po podaniu tego związku drogą doustną.
Tymolol podany w roztworze do worka spojówkowego ulega częściowemu wchłanianiu do krwiobiegu przede wszystkim poprzez dobrze ukrwioną śluzówkę nosogardzieli, dokąd przedostaje się część produktu.
W badaniu z udziałem 6 ochotników, którym podawano dwukrotnie w ciągu doby 0,5% roztwór tymololu przez 8 dni, oznaczone stężenie w osoczu wynosiło około 0,40 ng/ml (po dawce podawanej rano 0,46 ng/ml, a po dawce podawanej wieczorem 0,35 ng/ml).
Działanie leku rozpoczyna się po 10-30 minutach po wkropleniu, a największy spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego występuje po 1-2 godzinach. Działanie kliniczne utrzymuje się do 24 godzin po jednorazowym zastosowaniu miejscowym.

Dystrybucja
Okres półtrwania w osoczu dla tymololu podawanego doustnie wynosi 3 do 5 godzin. Frakcja tymololu w osoczu związana z białkiem wynosi tylko około 10%. Stała dysocjacji (pKa) wynosi 9,0. Przenika przez łożysko oraz do mleka ludzkiego. $T_{0,5}$ po podaniu doustnym wynosi około 4 godzin. Tymolol w małym stopniu przenika przez barierę krew – mózg ze względu na niezbyt wysoką lipofilność związku.

Metabolizm
Metabolity tymololu powstają przede wszystkim w wątrobie i są to głównie takie związki jak hydroksyetyloamino- i hydroksyetyloglikoaminopochodne, które są wynikiem hydroksylacji łańcucha bocznego cząsteczki (nieaktywne metabolity) i są wydalane z moczem. Metabolizm tymololu zachodzi z udziałem izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450.

Eliminacja
Tymolol ulega eliminacji z organizmu przede wszystkim w wyniku metabolizmu zachodzącego w wątrobie. Metabolity tymololu ulegają wydaleniu z moczem, natomiast tymolol niezmetabolizowany wydala się z moczem i kałem. Stopień uszkodzenia czynności wydalniczej nerek nie wpływa w znaczącym stopniu na eliminację tymololu i na parametry farmakokinetyczne wyznaczone dla tymololu.

Dzieci i młodzież
Badania przeprowadzone u dorosłych potwierdziły, że 80% z każdej kropli przechodzi do kanału nosowo-łzowego gdzie może ulec szybkiemu wchłonięciu do krążenia ogólnego przez błonę śluzową nosa, spojówki, kanału nosowo-łzowego, części ustnej gardła, przewodu pokarmowego oraz skórę, na którą wypłynął nadmiar łez. Ze względu na to, że objętość krwi krążącej u dzieci jest mniejsza niż u osób dorosłych, należy uwzględnić możliwość wystąpienia wyższego stężenia tymololu w krwiobiegu. Ponadto noworodki mają niezupełnie rozwinięty szlak enzymów metabolicznych, co może prowadzić do wydłużenia okresu półtrwania i nasilenia działań niepożądanych.
Ograniczone dane pokazują, że poziom tymololu w surowicy u dzieci po podaniu roztworu 0,25% jest znacznie wyższy niż po podaniu roztworu 0,5% u dorosłych, zwłaszcza u niemowląt, w związku z tym

zakłada się zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych takich jak skurcz oskrzeli i bradykardia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na królikach i psach, którym podawano lek do oka przez 1 rok i przez 2 lata, nie obserwowano działań niepożądanych w obrębie oka. Dawka doustna LD_{50} wynosi 1190 i 900 mg/kg mc. odpowiednio dla myszy i szczurów.

Działanie karcinogenne
W badaniach na szczurach, którym podawano dawkę leku 300 razy większą od maksymalnej dawki doustnej zalecanej u ludzi (300 mg kg mc. na dobę), obserwowano statystycznie znamienny wzrost występowania gruczolaka nadnerczy u samców. Nie obserwowano podobnych zmian po dawkach 25 i 100-krotnie większych od maksymalnych dawek doustnych stosowanych u ludzi.
W badaniach na myszach, którym podawano dawki leku 500-krotnie większe od maksymalnych dawek doustnych stosowanych u ludzi (500 mg/kg mc. na dobę), obserwowano statystycznie znamienny wzrost występowania łagodnych i złośliwych nowotworów płuc, łagodnych polipów macicy i gruczolakoraków sutka u samic. Nie stwierdzono działania karcinogennego w przypadku podawania 5 lub 50 mg/kg mc. leku na dobę.
W kolejnym doświadczeniu na samicach myszy, u których wykonano pośmiertnie badanie macicy i płuc ponownie stwierdzono statystycznie znamienne zwiększenie częstości występowania guzów płuc po dawce leku 500 mg/kg mc. na dobę. Zwiększona częstość występowania gruczolakoraka sutka była związana ze zwiększeniem stężenia prolaktyny w surowicy krwi u samic myszy, którym podawano tymolol w tej dawce.

Działanie mutagenne
Tymololu maleinian nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vivo* (na myszach), w teście mikrojądrowym oraz w badaniu cytogenetycznym (w dawkach do 800 mg/kg mc.) ani w badaniach *in vitro* w teście transformacji komórek nowotworowych (w dawkach do 100 µg/ml).
W teście Ames'a, tymolol stosowany w najwyższych stężeniach (5 000 i 10 000 µg/płytkę), wywoływał mutację wsteczną u szczepu testowego TA100, u pozostałych szczepów nie powodował zmian.

Wpływ na płodność
W badaniach na szczurach, tymolol podany w dawkach 150-krotnie większych od maksymalnej dawki doustnej zalecanej dla ludzi, nie wpływał na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu wodorofosforan dwunastowodny
Benzalkoniowy chlorek
Woda wysokooczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt należy przechowywać w temperaturze do 25°C, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy z kroplomierzem zawierający 5 ml roztworu, zamknięty zakrętką z pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0737

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.06.1989 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.05.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.06.2020 r.

Charakterystyka zgodna z zawiadomieniem DZL-ZLN.4020.5525.2019.2.DA. z dn. 02.06.2020 r.