

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oftensin, 5 mg/ml, krople do oczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze – 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:

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 preparat Oftensin można stosować jednocześnie z innymi lekami. Nie jest jednak wskazane równoczesne 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

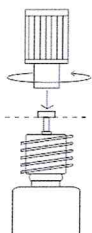
Jeżeli pacjent stosował poprzednio inny inhibitor receptorów β -adrenergicznych w postaci kropli do oczu, powinien w ostatnim dniu jego stosowania zakropić zwykłą jego dawkę. Następnego dnia należy odstawić poprzedni lek i zastosować Oftensin 2,5 mg/ml - po jednej kropli do każdego chorego oka dwa razy na dobę. Jeśli wynik leczenia nie jest zadowalający, można zwiększyć dawkę do jednej kropli preparatu Oftensin 5 mg/ml do każdego chorego oka dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent stosował poprzednio jeden lek przeciwwjaskrowy, nie będący inhibitorem receptorów

β -adrenergicznych, należy, nadal go stosując w danym dniu, dodać jedną kroplę preparatu Oftensin 2,5 mg/ml do każdego chorego oka dwa razy na dobę. Następnego dnia należy odstawić poprzednio stosowany lek przeciwwjaskrowy i kontynuować leczenie preparatem Oftensin.

Jeśli konieczna jest większa dawka preparatu, należy zastosować po jednej kropli preparatu Oftensin 5 mg/ml do każdego chorego oka dwa razy na dobę.

Sposób użycia:



Przed użyciem ukrećć końcówkę zakraplacza za pomocą odwróconej nakrętki, w miejscu oznaczonym na rysunku linią przerywaną. Po zakropleniu nakrętkę przykręćć do oporu.

Odchylić powiekę i zakroplic preparat do worka spojówkowego.

Podawanie leku w postaci kropli do oczu należy przeprowadzać w higienicznych warunkach.

Nie wolno dotykać końcówką kroplomierza do jakiegokolwiek powierzchni.

Należy zamykać pojemnik po każdym użyciu leku.

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.

Wchłanianie ogólnoustrojowe tymololu jest zmniejszone, gdy uciśnię się kanał nosowo-łzowy lub zamknie powieki na 2 minuty. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych i nasilenie działania miejscowego.

4.3 Przeciwwskazania

Leku nie należy stosować u pacjentów:

- z nadwrażliwością na tymolol 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, nie kontrolowanym przy pomocy rozrusznika serca;
- z wstrząsem kardiogenym;
- 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 beta-adrenolityczny - tymolol może spowodować takie same zaburzenia sercowo-naczyniowe, oddechowe oraz inne działania niepożądane, jak w przypadku podawanych ogólnie leków blokujących receptory beta-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 beta-adrenolitykami oraz należy rozważyć stosowanie innych niż beta-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, beta-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 beta-adrenolityków do oka.

Oftensin należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD) i tylko wówczas gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

U pacjentów, którzy już przyjmują doustnie inhibitor receptorów β -adrenergicznych oraz preparat 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

Beta-adrenolityki należy ostrożnie stosować u pacjentów narażonych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub u chorych z chwiejną cukrzycą, ponieważ mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

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

Inne preparaty beta-adrenolityczne:

Podawany jednocześnie z innym ogólnoustrojowym preparatem beta-adrenolitycznym, preparat Oftensin może prowadzić do nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów beta-adrenergicznych. U tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź na leczenie. Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowo działających preparatów beta-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.

Odwartwienie naczyń

Opisywano przypadki odwartwienia naczyń po podaniu leków hamujących wydzielanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) po przeprowadzeniu zabiegów filtracji.

Preparat Oftensin zawiera środek konserwujący - chlorek benzalkoniowy, który może osadzać się na miękkich soczewkach kontaktowych. Przed zastosowaniem preparatu Oftensin soczewki należy zdjąć

i nie zakładać wcześniej niż po 15 minutach.

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 alergenów 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

Preparaty beta-adrenolityczne podawane do oka mogą hamować ogólnoustrojowe działanie beta-agonistów, np. adrenaliny. Należy poinformować lekarza anestezjologa jeśli pacjent stosuje krople do oczu Oftensin.

Stosowanie leku u dzieci

Brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tymololu u dzieci.

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 beta-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, haloperidolu 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).

Równoczesne stosowanie z rezerpiną może spowodować bradykardię, co z kolei może objawiać się zawrotami głowy, omdleniem lub ortostatycznym spadkiem ciśnienia. Pacjenci powinni pozostawać pod kontrolą 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 równoczesnego stosowania leków z obu grup u pacjentów z zaburzeniami czynności serca.

Podczas jednoczesnego stosowania beta-adrenolityków podawanych do oka w postaci roztworu z doustnymi lekami blokującymi kanał wapniowy, preparatami β -adrenolitycznymi, lekami przeciwartmicycznymi (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 równoczesnego 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 trichloroetyleny. Związki te obniżają ciśnienie tętnicze krwi oraz hamują czynność mięśnia sercowego. Z uwagi na to, że tymolol działa podobnie na układ sercowo-naczyniowy, nie należy tych związków podawać równocześnie.

Tymolol, tak jak inne nioselektywne 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 równoczesnego 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 jest 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 beta-adrenolityków. Ponadto u noworodków obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, zaburzenia oddychania, hipoglikemię) podczas stosowania beta-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 matki. 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 obsługiwanie 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 beta-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 beta-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

Bezsennność, depresja, koszmary senne, utrata pamięci.

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. klucie, 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, erozji 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

Oslabienie/zmęczenie.

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 lek został przyjęty doustnie.
- w bradykardii należy podać siarczan atropiny. W razie braku reakcji bardzo ostrożnie podać izoproterenol.
- w niedociśnieniu podać lek podwyższający ciśnienie tętnicze krwi, np. noradrenalinę lub dopaminę.

- w skurczu oskrzeli zastosować chlorowodorek izoprenaliny, 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:** S01E D01

Tymolol jest nioselektywnym 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 pobudzenie. 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 równocześnie obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe i zwiększa odpływ naczynio-twardówkowy. Nieznaczny wpływ wywiera też tymolol na ciśnienie żyłne nadtwardówki. Powodując skurcz naczyń krwionośnych doprowadzających krew do ciała rzęskowego tymolol ogranicza wytwarzanie płynu. Tymolol wpływa też na proces ultrafiltracji. Wykazuje działanie hamujące aktywność cykazy 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 przeciwwjaskrowych u niektórych pacjentów po długotrwałym stosowaniu tymololu obserwowano osłabienie reakcji na leczenie.

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 preparatu.

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 matki. $T_{0,5}$ 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 wydalone z moczem. Metabolizm tymololu zachodzi z udziałem izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450.

Wydalenie

Tymolol ulega eliminacji z organizmu przede wszystkim w wyniku metabolizmu zachodzącego w wątrobie. Metabolity tymololu ulegają wydaleniu z moczem, natomiast tymolol niezmetabolizowany wydalą 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na królikach i psach, którym podawano lek do oka przez 1 rok i 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./dobę), obserwowano statystycznie znamienne 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./dobę), obserwowano statystycznie znamienne 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

Maleinian tymololu 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 (5000 i 10000 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 do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu pojemnika lek nadaje się do użytku przez 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 zakraplaczem zawierający 5 ml roztworu, w kartoniku wraz z ulotką.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Oftensin 5 mg/ml: Pozwolenie nr - R/0737

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

12.06.1989
09.03.1999
29.04.2004
29.04.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013 -02- 0 6