

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Arzotilol 20 mg/ml + 5 mg/ml augndropar, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Í hverjum ml eru 20 mg af dorzólamiði (sem dorzólamið HCl) og 5 mg af tímólóli (sem tímólólmaleat).

Hjálparefni: Í hverjum ml af augndropum, lausn, eru 0,075 mg af benzalkónklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Augndropar, lausn.

Tær, örlítið seigfljótandi, litarlaus vatnslausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ætlað til meðferðar á hækkuðum augnþrýstingi hjá sjúklingum með of háan augnþrýsting, gleiðhornsgláku og gláku með tálflögnun (pseudo-exfoliative glaucoma) þegar staðbundin meðferð með beta-blokkum eingöngu hefur ekki reynst nægjanleg.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammturinn er einn dropi af Arzotilol (í slímhúðarfellingu neðra augnloks) í sjúkt auga/augu, tvisvar á dag.

Ef annað lyf til staðbundinnar notkunar í augu er gefið samtímis, skulu líða a.m.k. 10 mínútur á milli notkunar þess og Arzotilol.

Börn:

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun hjá börnum.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi hjá börnum yngri en 2 ára (sjá upplýsingar varðandi öryggi hjá börnum \geq 2 ára og $<$ 6 ára í kafla 5.1).

Ráðleggja skal sjúklingum að þvo hendur fyrir notkun og forðast að láta skammtastútinn á lyfjaumbúðunum snerta augað eða augnumgjörðina.

Til að tryggja rétta skömmtun – ekki skal stækka opið á stútnum.

Einnig skal upplýsa sjúklinga um að ef ekki er farið rétt með augndropa geta þeir mengast af algengum bakteríum, sem geta valdið sýkingum í augum. Notkun sýktra augndropa getur valdið alvarlegum skemmdum á augum og sjónskerðingu.

Ráðleggja skal sjúklingum um rétta meðhöndlun Arzotilol augndropa.

Notkunarleiðbeiningar

1. Vertu viss um að innsiglið á flöskuhálsinum sé órofið áður en þú notar lyfið í fyrsta skipti. Venjulega er bil á milli flösku og tappa á ónotaðri flösku.
2. Taktu hettuna af flöskunni.
3. Hallaðu höfðinu aftur. Dragðu síðan neðra augnlok aðeins niður til að mynda poka eða vasa milli augnloks og auga.
4. Snúðu flöskunni við og þrýstið þar til einn dropi kemur í augað.
EKKI SNERTA AUGAÐ EÐA AUGNLOK MEÐ ODDI AUGNDROPAFLÖSKUNNAR.
5. Endurtaktu skref 3 og 4 fyrir hitt augað, ef læknir hefur gefið fyrirmæli um það.
6. Lokið glasinu strax eftir notkun með því að skrúfa hettuna á aftur.

4.3 Frábendingar

Arzotilol er ekki ætlað sjúklingum með:

- sjúkdóm sem veldur þrengingu á öndunarvegum, þar með talið astma, eða fyrri sögu um astma eða alvarlega langvinna lungnateppu.
- hægán hjartslátt, gáttasleglarof af II. og III stigi, yfirvofandi hjartabilun, hjartalost.
- verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) eða klóríðblóðsýringu.
- ofnæmi fyrir öðru eða báðum virku efnunum eða fyrir einhverju hjálparefnum.

Ofangreindar frábendingar eru byggðar á verkun einstakra innihaldsefna lyfsins, og eru ekki bundnar við þessa ákveðnu efnablöndu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á hjarta- og æðakerfi og öndunarferi

Eins og á við um önnur augnlyf til staðbundinnar notkunar, getur lyfið frásogast út í blóðið. Innihaldsefnið tímólól er beta-blokki. Þær aukaverkanir sem koma fram við notkun betablokka til inntöku, geta því einnig komið fram við staðbundna notkun, þar á meðal versnun Prinzmetal hjartaangar, versnun alvarlegra, útlægra og miðlægra blóðrásarsjúkdóma og lágþrýstings.

Þar sem Arzotilol inniheldur tímólólmaleat skal ná tökum á hjartabilun áður en meðferð með Arzotilol er hafin. Hjá sjúklingum með fyrri sögu um alvarlega hjartasjúkdóma, skal fylgst með hugsanlegum einkennum hjartabilunar og hjartsláttartíðni.

Eftir gjöf tímólólmaleats hafa aukaverkanir á hjarta og öndunarferi verið skráðar, þ.á m. dauðsföll vegna berkjukrampa hjá sjúklingum með astma, og í sjaldgæfum tilvikum dauðsföll í tengslum við hjartabilun.

Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á notkun Arzotilol hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og því skal nota lyfið með varúð hjá slíkum sjúklingum.

Ónæmisfræði og ofnæmi

Eins og á við um önnur augnlyf til staðbundinnar notkunar, getur lyfið frásogast út í blóðið. Dorzólamið er sulfónamíð. Aukaverkanir sem koma fram við notkun sulfónamíða til inntöku geta einnig komið fram við staðbundna notkun þeirra. Ef einkenni um alvarlegar aukaverkanir eða ofnæmi koma fram, skal hætta notkun lyfsins.

Við notkun Arzotilol augndropa hafa sést staðbundnar aukaverkanir í augum, líkar þeim sem hafa sést hjá dorzólamið hýdróklóríð augndropum. Ef að slík viðbrögð koma fram, skal íhuga að hætta Arzotilol meðferð.

Þegar sjúklingar taka beta-blokka og hafa sögu um ofnæmi eða alvarlegt bráðaofnæmi gegn fjölda ofnæmisvaka, gætu þeir sýnt meiri viðbrögð en aðrir, séu þeir útsettir fyrir ýmsum mótfnisvökum t.d. við slys, greiningu eða endurtekna meðferð með þeim. Slíkir sjúklingar svara e.t.v. ekki þeim skömmtum adrenalíns sem venjulega eru notaðir gegn bráðaofnæmi.

Samhliða meðferð

Ekki er mælt með eftirfarandi samhliða meðferðum:

- dorzólamiði og kolsýruanhýdrasahemli til inntöku
- beta-blokka til staðbundinnar notkunar.

Meðferð rofin

Ef þörf er á að stöðva meðferð með tímólól augndropum hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma verður smám saman að draga úr skömmtun, eins og við stöðvun meðferðar með beta-blokkum til inntöku.

Önnur áhrif beta-blokkunar

Meðferð með beta-blokkum getur dulið ákveðin einkenni blóðsykurslækkunar hjá sykursýkissjúklingum og hjá sjúklingum með blóðsykurslækkun.

Meðferð með beta-blokkum getur dulið ákveðin einkenni skjaldkirtilsofsvirkni. Skyndileg stöðvun betablokkameðferðar getur valdið versnun einkenna.

Meðferð með beta-blokkum getur aukið einkenni vöðvaslensfárs (myasthenia gravis) til muna.

Önnur áhrif kolsýruanhýdrasahömlunar

Myndun þvagfærasteina hefur átt sér stað í tengslum við meðferð með kolsýruanhýdrasahömlum til inntöku, vegna truflunar á sýru-basa jafnvægi, einkum og sér í lagi hjá sjúklingum sem áður hafa fengið nýrnasteina. Þó engar truflanir á sýru-basa jafnvægi hafi komið fram í tengslum við Arzotilol augndropa hafa þvagfærasteinar sést, en sjaldan. Enda þótt Arzotilol sé kolsýruanhýdrasahemill til staðbundinnar notkunar, frásogast það út í blóðið og auknar líkur gætu því verið á myndun þvagfærasteina hjá sjúklingum sem áður hafa fengið nýrnasteina, meðan á meðferð með Arzotilol stendur.

Annað

Sjúklingar með bráða þrönghornsgláku þarfnast einnig annarrar meðferðar, auk lyfja sem lækka augnþrýsting. Arzotilol augndropar hafa ekki verið rannsakaðir hjá sjúklingum með bráða þrönghornsgláku.

Bjúgur á hornhimnu og óafturkræf vantemprun á hornhimnu hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa langvarandi hornhimnusjúkdóma fyrir og/eða hafa gengist undir aðgerðir á auga á meðan notkun dorzólamiðs stóð. Fara skal varlega með staðbundna notkun dorzólamiðs hjá þessum sjúklingum.

Greint hefur verið frá æðahimnulosi samhliða augnslekju (ocular hypotony) við notkun lyfja sem draga úr vökvamyndun eftir aðgerðir (filtration procedures).

Eins og við notkun annarra glákulyfja hefur svörun tímólólmaleat augndropa minnkað við langvarandi notkun hjá sumum sjúklingum. Í klínískum rannsóknum á 164 sjúklingum sem fylgst var með í 3 ár sást hins vegar enginn marktækur munur á meðalaugnþrýstingi eftir að jafnvægi hafði náðst í upphafi meðferðar.

Notkun augnlinsa

Arzotilol inniheldur rotvarnarefnið benzalkónklóríð, sem getur valdið ertingu í augum. Benzalkónklóríð getur blettað mjúkar linsur. Fjarlægð linsurnar áður en augndroparnir eru settir í augun og bíðið í a.m.k. 15 mínútur áður en linsurnar eru settar aftur í.

Notkun hjá börnum

Sjá kafla 5.1.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Í klínískum rannsóknum, voru dorzólamið/tímólól augndropar notaðir samtímis eftirfarandi lyfjum til inntöku, án þess að milliverkanir kæmu fram: ACE-hemlum, kalsíumgangalokum, þvagræsilyfjum, gigtarlyfjum (NSAID) þ.m.t. aspiríni og hormónum (s.s. estrógeni, insúlíni og týroxíni).

Engu að síður er möguleiki á samanlögðum áhrifum til staðar og þar með lækun á blóðþrýstingi og/eða verulegum hægsleatti þegar tímólólmaleat augndropar eru notaðir samtímis kalsíumgangalokum til inntöku, katekólámín tæmandi lyfjum eða beta-blokkum til inntöku, lyfjum við hjartsláttartruflunum (þar á meðal amíóðaróni), hjartaglúkósíðum, kólínvirkum lyfjum, svæfingarlyfjum og MAO-hemlum.

Tilhneiging til altækrar beta-blokkunar í líkamanum (t.d. hægs hjartsláttar, þunglyndis) hefur komið fram við samsetta meðferð með CYP2D6 hemlum (t.d. kínidíni, valbundnum hemlum á endurupptöku serótóníns (SSRI)) og tímólóli.

Dorzólamið hluti Arzotilol er kolsýruanhýdrasahemill og þó hann sé notaður staðbundið frásogast hann út í blóðið. Dorzólamið hýdróklóríð lausn í augu tengdist ekki sýru-basa ójafnvægi í klínískum rannsóknum. Samt sem áður hefur verið tilkynnt um þess konar ójafnvægi vegna kolsýruanhýdrasahemla og í sumum tilvikum hefur það valdið milliverkunum (t.d. eitrunum vegna háskammta salicílat meðferðar). Því skal hafa möguleikann á slíkum milliverkunum í huga hjá sjúklingum sem fá Arzotilol.

Þrátt fyrir að Arzotilol eitt sér hafi lítil sem engin áhrif á stærð sjáaldurs, hefur ljósopsvíkkun sést einstaka sinnum sem orsakaðist af samhliða notkun tímólólmaleat- og adrenalínaugndropa.

Beta-blokkar geta aukið blóðsykurslækkandi áhrif sykursýkislyfja.

Beta-blokkar til inntöku geta aukið háþrýsting sem komið getur í kjölfar stöðvunar klónidín meðferðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Notkun á meðgöngu

Arzotilol á ekki að nota á meðgöngu.

Dorzólamið

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á meðgöngu.

Dorzólamið gefið kanínum í svo stórum skömmtum að um eituráhrif var að ræða, olli vansköpun (sjá kafla 5.3).

Tímólól

Í vel stýrðum faraldsfræðilegum rannsóknum á altækum (systemic) beta-blokkum hafa ekki komið fram nein vansköpunar áhrif, aftur á móti komu fram lyfjafræðileg áhrif svo sem hægur hjartsláttur hjá fósturum og nýburum.

Ef Arzotilol er gefið fram að fæðingu, skal fylgjast vandlega með nýburanum fyrstu daga eftir fæðingu.

Notkun við brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort dorzólamið skilst út í brjóstamjólk. Þegar mjólkandi rottum var gefið dorzólamið, dró úr þyngdaraukningu afkvæma þeirra. Tímólól skilst út í brjóstamjólk. Konur með barn á brjósti eiga ekki að nota Arzotilol.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hugsanlegar aukaverkanir eins og þokusýn geta haft áhrif á aksturshæfni sumra sjúklinga sem og hæfni þeirra til að stjórna vélbúnaði.

4.8 Aukaverkanir

Engar aukaverkanir sem voru sérstaklega af völdum dorzólamiðs/tímólóls komu fram í klínískum rannsóknum; aukaverkanirnar voru eingöngu þær sem áður hafa verið skráðar af völdum dorzólamiðhýdróklóríðs og/eða tímólólmaleats. Almennu voru algengar aukaverkanir mildar og urðu ekki til þess að sjúklingar hættu notkuninni.

Í klínískum rannsóknunum fengu 1035 sjúklingar dorzólamið/tímólól augndropa, lausn.

Um það bil 2,4% allra sjúklinganna hættu meðferð með dorzólamið/tímólól augndropum, lausn, vegna staðbundinna aukaverkana í augum. Um það bil 1,2% allra sjúklinganna hættu meðferðinni vegna staðbundinna aukaverkana sem bentu til ofnæmis (eins og augnlokabólga og tárubólga).

Eftirtaldir aukaverkanir hafa sést af dorzólamið/tímólól augndropum, lausn, eða einu af innihaldsefnunum, annað hvort við klínískar rannsóknir eða við almenna notkun lyfsins:

[Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)].

Taugakerfi og geðræn vandamál

Dorzólamið hýdróklóríð augndropar, lausn:

Algengar: Höfuðverkur*.

Mjög sjaldgæfar: Sundl*, náladofi* (paresthesia).

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Algengar: Höfuðverkur*.

Sjaldgæfar: Sundl*, þunglyndi*.

Mjög sjaldgæfar: Svefnleysi*, martraðir*, minnisleysi, náladofi*, aukin einkenni vöðvaslenfárs, minnkuð kynhvöt*, heilablóðfall*.

Augu

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn:

Mjög algengar: Sviði og stingir í augum.

Algengar: Bólga í slímhúð augans (conjunctival injection), þokusýn, fleiður á hornhimnu, kláði í augum, aukin taramyndun.

Dorzólamið hýdróklóríð augndropar, lausn:

Algengar: Bólga í augnlokum*, erting í augnlokum*.

Sjaldgæfar: Litu- og brárkleggjabólga*(iridocyclitis).

Mjög sjaldgæfar: Erting þ.á m. roði*, verkir*, skorpa á augnlokum*, tímabundin nærsýni (sem hvarf þegar meðferð var hætt), bjúgur á hornhimnu*, augnslekja*, æðahimnulós (í kjölfar aðgerðar (filtration surgery))*.

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Algengar: Einkenni um augnertingu þ.á m. hvarmaþroti*, glærubólga*, minnkuð tilfinning í hornhimnu, augnþurrkur*.

Sjaldgæfar: Sjóntruflanir þ.á m. ljósbrotsbreytingar (vegna stöðvunar meðferðar með lyfjum sem þrengja ljósopið)*.

Mjög sjaldgæfar: Lokbrá, tvísýni, æðahimnulós (í kjölfar aðgerðar (filtration surgery))*.

Eyru og völundarhús

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Sjaldgæfar: Eyrnasuð*.

Hjarta og æðar

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Sjaldgæfar: Hægsláttur*, yfirlið*.

Mjög sjaldgæfar: Lágþrýstingur*, brjóstverkur*, hjartsláttarótt*, bjúgur*, hjartsláttartruflanir*, blóðríkishjartabilun*, gáttasleglarof*, hjartastopp*, heilablóðþurrð, holti, Raynauds einkenni*, kaldar hendur og fætur*.

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn:

Algengar: Skútabólga (sinusitis).

Mjög sjaldgæfar: Andnauð, öndunarbílun, nefkvef.

Dorzólamið hýdróklóríð augndropar, lausn:

Mjög sjaldgæfar: Blóðnasir*.

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Sjaldgæfar: Andnauð*.

Mjög sjaldgæfar: Berkjukrampi (oftast hjá sjúklingum sem hafa lungnasjúkdóma)*, hósti*.

Meltingarfæri

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn:
Mjög algengar: Bragðbreytingar.

Dorzólamið hýdróklóríð augndropar, lausn:
Algengar: Ógleði*.
Sjaldgæfar: Erting í koki, munnþurrkur*.

Tímólólmaleat augndropar, lausn:
Sjaldgæfar: Ógleði*, meltingartruflun*.
Mjög sjaldgæfar: Niðurgangur, munnþurrkur*.

Húð og undirhúð

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn:
Mjög sjaldgæfar: Snertihúðbólga.

Dorzólamið hýdróklóríð augndropar, lausn:
Mjög sjaldgæfar: Útbrot*.

Tímólólmaleat augndropar, lausn:
Mjög sjaldgæfar: Hárlos*, psóríasislík útbrot eða psóríasis versnar*.

Stoðkerfi og stoðvefur

Tímólólmaleat augndropar, lausn:
Mjög sjaldgæfar: Rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus).

Nýru og hvagfæri

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn:
Sjaldgæfar: Þvagfærasteinar.

Æxlunarfæri og brjóst

Tímólólmaleat augndropar, lausn:
Mjög algengar: Peyronies sjúkdómur*.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn:
Mjög sjaldgæfar: Almenn ofnæmissvörun þ.á m. ofsabjúgur, ofsakláði, kláði, útbrot, bráðaofnæmi, mjög sjaldan berkjukrampi.

Dorzólamið hýdróklóríð augndropar, lausn:
Algengar: Þróttleysi/þreyta*.

Tímólólmaleat augndropar, lausn:
Sjaldgæfar: Þróttleysi/þreyta*.

*Þessar aukaverkanir dorzólamið/tímólól augndropa, lausnar, sáust einnig eftir markaðssetningu lyfsins.

Rannsóknaniðurstöður

Í klínískum rannsóknum komu ekki fram truflanir á blóðsöltum með klíniska þýðingu í tengslum við dorzólamið/tímólól augndropa, lausn.

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun Arzotilol augndropa hjá mönnum, vegna inntöku lyfsins með vilja eða af slysi.

Of stórir skammtar af tímólólmaleat augndropum hafa verið notaðir í ógáti og hefur það leitt til altækra (systemic) áhrifa svipuðum þeim sem koma fram af völdum beta-blokka til inntöku s.s. sundls, höfuðverks, mæði, hægs hjartsláttar, berkjukrampa og hjartastöðvunar.

Helstu einkenni sem búast má við eftir ofskömmtnun dorzólamiðs eru blóðsaltatruflanir, blóðsýring og möguleg áhrif á miðtaugakerfið.

Aðeins eru takmarkaðar upplýsingar fyrir hendi varðandi ofskömmtnun hjá mönnum vegna óviljandi eða viljandi notkunar dorzólamið hýdróklóríðs. Svefnhöfgi hefur verið skráð vegna inntöku.

Við staðbundna notkun hafa eftirfarandi einkenni verið skráð: ógleði, sundl, höfuðverkur, þreyta, óeðlilegar draumfarir og kyngingatregða.

Veita skal stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum. Eftirlit skal hafa með þéttni blóðsalta (sérstaklega kalíum) og fylgjast ætti með sýrustigi blóðsins.

Rannsóknir hafa sýnt að tímólól skilst ekki auðveldlega út með blóð- eða kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Gláku- og ljósopsþrengjandi lyf, beta-blokkar, tímólól í blöndum.

ATC flokkur: S01ED51.

Verkunarháttur

Arzotilol augndropar, lausn, er samsett úr tveimur lyfjum: Dorzólamið hýdróklóríði og tímólólmaleati. Þessi efni lækka hækkaðan augnþrýsting með því að draga úr seytingu augnvökva, en hvort með sínum hætti.

Dorzólamið hýdróklóríð er öflugur hemill á kolsýruanhýdrasa II hjá mönnum.

Hemlun kolsýruanhýdrasa í bráhyrnum (ciliary processes) augans dregur úr seytingu augnvökva, líklega með því að draga úr myndun bíkarbónatjóna og minnkar þar með flutning natríums og vökva. Tímólólmaleat er ósértækur beta-blokki. Nákvæmur verkunarháttur tímólólmaleats við lækkun augnþrýstings er ekki að fullu staðfestur, þrátt fyrir að flúreskímu (fluorescein) rannsóknir og spennuritunar (tonography) rannsóknir bendi til að aðalverkunin stafi af minnkun á myndun augnvökva. Sumar rannsóknir sýna samt sem áður einnig fram á minniháttar aukningu á útflæði frá augum. Samanlögð áhrif þessara tveggja innihaldsefna leiða til meiri lækkunar á augnþrýstingi en væru þau notuð hvort fyrir sig.

Við staðbundna notkun lækka Arzotilol augndropar hækkaðan augnþrýsting, hvort sem um gláku er að ræða eða ekki. Hækkaður augnþrýstingur er mikilvægur áhættuþáttur varðandi skemmdir á sjóntauginni og sjónsviðsskerðingu vegna gláku.

Arzotilol augndropar draga úr augnþrýstingi án algengra aukaverkana lyfja sem þrengja ljósop s.s. náttblindu, brárvöðvakrampa og þrengingu ljósops.

Lyfhrif

Klínísk verkun

Fullorðnir

Klínískar rannsóknir voru gerðar í allt að 15 mánuði til þess að bera saman augnþrýstingslækkandi verkun dorzólamíð/tímólól augndropa, lausnar, gefinni tvisvar á dag (kvölds og morgna), við 0,5 % tímólól og 2,0 % dorzólamíð, annars vegar sitt í hvoru lagi og hins vegar saman, hjá sjúklingum með gláku eða hækkaðan augnþrýsting og samhliða meðferð var talin henta í rannsóknunum.

Um var að ræða sjúklinga sem enga meðferð höfðu fengið og sjúklinga sem ekki höfðu fengið fullnægjandi meðferð með tímólóli einu sér. Meirihluti sjúklinganna hafði fengið staðbundna meðferð með betablokkum eingöngu áður en rannsóknirnar hófust.

Við greiningu á samsettum rannsóknum var augnþrýstingslækkandi verkun dorzólamíð/tímólól augndropa, lausnar, gefinni tvisvar á dag, meiri en verkun 2 % dorzólamíðs eingöngu, gefnu þrisvar á dag, og 0,5 % tímólóls eingöngu, gefnu tvisvar á dag. Verkun dorzólamíð/tímólól augndropa, lausnar, gefinni tvisvar á dag, til lækkunar augnþrýstings jafngilti samhliða meðferð með dorzólamíði, gefnu tvisvar á dag og tímólóli, gefnu tvisvar á dag. Sýnt var fram á að augnþrýstingslækkandi verkun dorzólamíð/tímólól augndropa, lausnar, gefinni tvisvar á dag, varir allan daginn og þessi verkun hélst þó um langtímanotkun væri að ræða.

Börn

Gerð hefur verið 3 mánaða samanburðarrannsókn, með það að aðalmarkmiði að safna upplýsingum um öryggi 2 % dorzólamíðs hýdróklóríðs augndropa hjá börnum yngri en 6 ára.

Í þessari rannsókn var dorzólamíð/tímólól augndropar, lausn, gefin 30 börnum frá 2 ára aldri, en yngri en 6 ára í opnum fasa, þegar einlyfjameðferð með dorzólamíði eða tímólóli var ekki nægileg til að meðhöndla innri augnþrýsting. Virkni hjá þessum sjúklingum hefur ekki verið staðfest.

Í þessum litla hópi sjúklinga, þóldist dorzólamíð/tímólól augndropar, lausn, gefin tvisvar á dag yfirleitt vel. 19 sjúklingar luku meðferðartímanum og 11 sjúklingar hættu meðferð vegna skurðaðgerðar, breytingar á lyfjameðferð eða af öðrum ástæðum.

5.2 Lyfjahvörf

Dorzólamíð hýdróklóríð

Staðbundin notkun dorzólamíð hýdróklóríðs gerir virka efninu kleift að verka beint á augað við mun lægri skammta en þegar um kolsýruanhýdrasahemil til inntöku er að ræða og fer því mun minna af lyfinu út í blóðið. Í klínískum rannsóknum kom fram að þannig lækkar augnþrýstingur án þeirra truflana á sýrubasajafnvægi og blóðsaltajafnvægi sem einkennir verkun kolsýruanhýdrasahemla til inntöku.

Þegar dorzólamíð er gefið staðbundið, fer það einnig út í blóðið. Til þess að meta tilhneigingu til altækrar (systemic) kolsýruanhýdrasahemlunar eftir staðbundna gjöf, var þéttni virka efnisins og umbrotsefna þess mæld í rauðum blóðkornum og plasma og einnig kolsýruanhýdrasahemlun í rauðum blóðkornum. Dorzólamíð safnast fyrir í rauðum blóðkornum við langvarandi gjöf lyfsins vegna sértækrar bindingar við CA-II (kolsýruanhýdrasa-II) en frítt virkt efni helst í örlítilli þéttni í plasma. Virka efnið myndar eitt N-desetyl umbrotsefni sem hemlar CA-II ekki eins kröftuglega og virka efnið sjálft en hins vegar hemlar það einnig ísóensímið (CA-I) sem er minna virkt. Umbrotsefnið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum þar sem það binst aðallega CA-I. Dorzólamíð binst plasmapróteinum að töluverðum hluta (u.þ.b. 33 %).

Dorzólamíð útskilst aðallega óbreytt í þvagi, en umbrotsefnið skilst einnig út í þvagi.

Eftir að gjöf virka efnisins er hætt hverfur dorzólamíð úr rauðum blóðkornum en ekki á línulegan hátt heldur fellur þéttni lyfsins hratt í fyrstu, en síðan kemur hægari útskilnaðarfasi með u.þ.b. 4 mánaða helmingunartíma.

Þegar dorzólamið var gefið til inntöku til þess að líkja eftir þeirri hámarksþéttni sem líkaminn er útsettur fyrir eftir langtíma staðbundna gjöf, náðist jafnvægi innan 13 vikna.

Í jafnvægi er nánast ekkert frítt virkt efni eða umbrotsefni þess í blóðvökva og var CA hemlun í rauðum blóðkornum minni en nauðsynleg er talin til þess að hafa lyfjafræðilega verkun á nýrnastarfsemi og öndun.

Eftir langvarandi staðbundna gjöf dorzólamið hýdróklóríðs voru lyfjahvörf svipuð.

Engu að síður var þéttni umbrotsefnisins hærrí í rauðum blóðkornum hjá öldruðum sjúklingum með skerta

nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun u.þ.b. 30-60 ml/mín.).

Samt sem áður urðu engar breytingar af nokkurri þýðingu á kolsýruanhýdrasahemlun og engar klínískt marktækar altækar aukaverkanir komu fram tengdar þessu.

Tímólólmaleat

Í rannsókn á þéttni virka efnisins í plasma hjá sex einstaklingum, var sá styrkur sem líkaminn í heild var útsettur fyrir metinn eftir gjöf 0,5 % tímólólmaleat augndropa, tvisvar sinnum á dag.

Hámarksþéttni í blóðvökva eftir gjöf að morgni var að meðaltali 0,46 ng/ml og eftir eftirmiðdagsgjöf var hámarksþéttin að meðaltali 0,35 ng/ml.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi notkunar einstakra innihaldsefna lyfsins hefur verið staðfest bæði m.t.t. augna og líkamans í heild.

Dorzólamið

Hjá kanínum sem fengu svo stóra skammta af dorzólamiði að um eitúráhrif var að ræða ásamt blóðsýringu, kom fram vansköpun á hryggjarliðum.

Tímólól

Dýratilraunir hafa ekki sýnt áhrif vansköpunar.

Ennfremur hafa engar aukaverkanir á augu komið fram hjá dýrum sem fengu dorzólamið hýdróklóríð - tímólólmaleat augndropa og ekki heldur hjá dýrum sem fengu dorzólamið hýdróklóríð samtímis tímólólmaleati. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir á báðum innihaldsefnunum sýndu ekki fram á möguleika á stökkbreytingum. Því er ekki að vænta neinnar áhættu m.t.t. öryggis við notkun á lækningalegum skömmtum af Arzotilol augndropum, lausnar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)

Hýdroxýetýl sellulósi

Natríum sítrat (E331)

Natríum hýdroxíð (E524) til að stilla pH

Benzalkónklóríð

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Arzotilol skal ekki nota lengur en 28 daga eftir að umbúðir hafa verið rofnar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvít, ógegensætt pólýetýlen augndropaglas með miðlungs eðlisþyngd og innsiglaðan LDPE dreypistút og HDPE skrúfaða hettu með innsigli í pappöskju.

Pakkningastærðir: 1, 3 eða 6 glös sem hvert innihalda 5 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun <og önnur meðhöndlun>

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfirði
Sími 550 3300

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/11/035/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 12. maí 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

12. maí 2011.