

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dozopres Combi, 20 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiera 20 mg dorzolamidu w postaci dorzolamidu chlorowodoru oraz 5 mg tymololu w postaci tymololu maleinianu.

Substancja pomocnicza: 1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 0,075 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, lekko lepki, bezbarwny, wodny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Dozopres Combi wskazany jest w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, u których monoterapia beta-adrenolitykiem podawanym miejscowo nie jest wystarczająco skuteczna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka to jedna kropla produktu leczniczego Dozopres Combi do (worka spojówkowego) chorego oka/oczu dwa razy na dobę.

W przypadku stosowania miejscowo więcej niż jednego leku okulistycznego, należy zachować co najmniej 10-minutową przerwę pomiędzy podaniem tych leków.

Stosowanie u dzieci

Nieznana jest skuteczność leku u dzieci.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat. (Informacje dotyczące bezpieczeństwa u dzieci w wieku ≥ 2 oraz w wieku poniżej 6 lat, patrz punkt 5.1).

Pacjenci powinni być pouczeni, że należy umyć ręce przed zastosowaniem produktu i unikać dotykania końcówką kroplomierza do oka i jego okolic.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie nie należy powiększać końcówki kroplomierza.

Należy poinformować pacjentów, że roztwory do oczu używane w niewłaściwy sposób mogą zostać zanieczyszczone bakteriami powodującymi zakażenia oka. Stosowanie zanieczyszczonych roztworów może spowodować poważne uszkodzenie oka oraz w konsekwencji utratę wzroku.

Należy poinformować pacjentów odnośnie właściwego obchodzenia się z dozownikami roztworów do oczu.

Instrukcja stosowania:

1. Przed pierwszym użyciem leku należy upewnić się, że pierścień gwarancyjny znajdujący się na szyjce butelki jest nienaruszony. W nowym opakowaniu szczelina występująca pomiędzy butelką a zakrętką jest prawidłowa.
2. Odkręcić zakrętkę butelki.
3. Odchylić głowę do tyłu i delikatnie odciągnąć dolną powiekę w dół, aby utworzyć kieszonkę pomiędzy powieką a gałką oczną.
4. Należy odwrócić butelkę i nacisnąć, tak aby do oka dostała się jedna kropla.
NIE NALEŻY DOTYKAĆ OKA LUB POWIEKI KOŃCÓWKĄ ZAKRAPLACZA.
5. Należy powtórzyć kroki 3 i 4 z drugim okiem, jeśli wskazane.
6. Natychmiast po użyciu należy zakręcić zakrętkę i zamknąć butelkę.

Uciśnięcie przewodu nosowo-lzowego lub zamknięcie oczu na 2 minuty powoduje zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego. Może to spowodować osłabienie ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenie działania miejscowego.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Dozopres Combi jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- choroba przebiegająca z nadreaktywnością dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa występująca obecnie lub astma oskrzelowa w wywiadzie oraz ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc,
- bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowego, blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowany rozrusznikiem. Jawną niewydolność serca, wstrząs kardiogeny,
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasica hiperchloremiczna,
- nadwrażliwość na substancje czynne lub substancję pomocniczą.

Powyższe przeciwwskazania odnoszą się do poszczególnych składników leku i nie są specyficzne dla leku złożonego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tak jak inne preparaty okulistyczne do stosowania miejscowego, dorzolamid z tymololem wchłania się ogólnoustrojowo. Składnik blokujący receptory beta-adrenergiczne, tymolol, może wywoływać podobne działania niepożądane ze strony układów krążenia, oddechowego i innych jakie wywołują leki beta-adrenolityczne do stosowania ogólnoustrojowego. Częstość występowania układowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka jest niższa niż po zastosowaniu ogólnoustrojowym. Aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz pkt. 4.2.

Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu krążenia (n.p. choroba wieńcowa, dławica Prinzmetala i niewydolność serca) i z niedociśnieniem należy dokładnie ocenić konieczność podania beta-adrenolityków i rozważyć zastosowanie leku z inną substancją czynną. Należy obserwować, czy u pacjentów z chorobami układu krążenia nie wystąpiły objawy ich pogorszenia i działania niepożądane.

Z powodu ujemnego działania na czas przewodzenia, beta-adrenolityki powinny być podawane z rozważą u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe

Pacjenci w poważnych zaburzeniach krążenia obwodowego (t.j. ciężkich postaci choroby Raynaud'a lub zespołu Raynaud'a) powinni być leczeni z rozwagą.

Zaburzenia oddechowe

Reakcje ze strony układu oddechowego, włączając zgon z powodu skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą, były zgłaszane po zastosowaniu beta-adrenolityków miejscowo do oka.

Dozopres Combi powinien być stosowany z rozwagą u pacjentów z lekką lub średniozaawansowaną chorobą obturacyjną płuc i tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.

Inne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

Działanie na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz znane działanie ogólnoustrojowe mogą być nasilone, gdy tymolol jest podawany pacjentom otrzymującym ogólnoustrojowe leki beta-adrenolityczne. Odpowiedź na leczenie powinna być u tych pacjentów dokładnie obserwowana. Stosowanie miejscowe dwóch leków blokujących receptory beta-adrenergiczne nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Niewydolność wątroby

Nie badano stosowania produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol u osób z niewydolnością wątroby, dlatego u takich pacjentów lek należy stosować ostrożnie.

Reakcje anafilaktyczne

Tak jak w przypadku innych leków okulistycznych podawanych miejscowo, produkt ten może wchłaniać się ogólnoustrojowo.

Dorzolamid: Dorzolamid jest sulfonamidem. Dlatego po podaniu miejscowym mogą wystąpić takie same działania niepożądane, jak przy podaniu ogólnoustrojowym sulfonamidów. W przypadku wystąpienia objawów ciężkich reakcji lub nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu.

Po podaniu leku Dozopres Combi stwierdzano miejscowe działania niepożądane ze strony oka, podobne do tych obserwowanych po podaniu kropli do oczu zawierających dorzolamidu chlorowodorek. W przypadku wystąpienia takich działań należy rozważyć odstawienie leku Dozopres Combi.

Tymolol: Podczas przyjmowania beta-adrenolityków, pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku atopii lub ciężkich reakcji anafilaktycznych na różnorodne alergenów mogą wykazywać silniejszą reakcję na powtarzający się kontakt z takimi alergenami (przypadkowy kontakt, testy prowokacji, leczenie). Pacjenci ci mogą nie reagować na typowe dawki adrenaliny stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Leczenie skojarzone

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania następujących leków:

- dorzolamidu i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej
- stosowanych miejscowo beta-adrenolityków.

Odstawienie leku

Podobnie jak w przypadku beta-adrenolityków podawanych ogólnoustrojowo, jeśli konieczne jest odstawienie tymololu w postaci roztworu kropli do oczu u pacjentów z chorobą wieńcową, produkt należy wycofywać stopniowo.

Inne skutki blokowania receptorów beta-adrenergicznych:

Hipoglikemia/cukrzyca

Beta-adrenolityki należy stosować z rozważą u pacjentów podatnych na wystąpienie hipoglikemii lub z chwiejną cukrzycą, ponieważ mogą one maskować objawy ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie leczenia beta-adrenolitykami może spowodować pogorszenie objawów.

Leczenie beta-adrenolitykami może nasilać objawy miastonii.

Dodatkowe skutki hamowania anhidrazy węglanowej

Leczenie doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej wiązało się z kamicią moczową w wyniku zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza u osób z kamicią nerkową w wywiadzie. Chociaż nie obserwowano zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej w trakcie stosowania produktu złożonego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego dorzolamid i tymolol, rzadko stwierdzano kamicę moczową. Ponieważ lek Dozopres Combi zawiera miejscowo podawany inhibitor anhidrazy węglanowej, który ulega wchłanianiu ogólnoustrojowemu, pacjenci z kamicią nerkową w wywiadzie mogą być narażeni na większe ryzyko kamicy moczowej podczas stosowania leku Dozopres Combi.

Inne

Postępowanie w przypadku ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania wymaga interwencji terapeutycznych jako uzupełnienie okulistycznych leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe. Brak danych odnośnie stosowania produktu złożonego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego dorzolamid i tymolol u pacjentów z ostrą jaskrą z zamkniętym kątem przesączania.

Znieczulenie przed zabiegami chirurgicznymi

Beta-adrenolityczne leki okulistyczne mogą blokować działanie ogólnoustrojowych beta-agonistów n.p. adrenaliny. Anestezjolog powinien być poinformowany o przyjmowaniu przez pacjenta tymololu.

Choroby rogówki

Dorzolamid: zgłaszano obrzęk rogówki i nieodwracalną dekompensację rogówki u pacjentów z przewlekłym uszkodzeniem rogówki i (lub) przebytym zabiegiem wewnątrz gałki ocznej otrzymujących dorzolamid. Podczas miejscowego stosowania dorzolamidu u tych pacjentów należy zachować rozważę

Tymolol: beta-adrenolityczne leki okulistyczne mogą wywoływać suchość oka. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobą rogówki.

Odwarstwienie naczyniówki

Zgłaszano odwarstwienie naczyniówki związanej z podaniem leków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej po zabiegach filtracyjnych.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwko jaskrze, u niektórych pacjentów obserwowano po długotrwałym leczeniu zmniejszoną wrażliwość na tymololu maleinian podawany do oczu. Jednak w badaniach klinicznych, w których obserwowano 164 osoby przez co najmniej trzy lata, nie stwierdzono istotnej różnicy w średniej wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego po wstępnej stabilizacji.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Dozopres Combi zawiera benzalkoniowy chlorek jako substancję konserwującą, który może powodować podrażnienie oka. Benzalkoniowy chlorek przebarwia miękkie soczewki kontaktowe. Unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Usunąć soczewki kontaktowe przed aplikacją leku i odczekać przynajmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Stosowanie u dzieci

Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano specyficznych interakcji dorzolamidu i tymololu z innymi lekami.

W badaniach klinicznych produkt złożony w postaci roztworu kropli do oczu zawierający dorzolamid i tymolol podawano jednocześnie wraz z następującymi lekami stosowanymi ogólnie, nie stwierdzając niepożądanych interakcji: inhibitorami ACE, antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym aspiryną, oraz hormonami (np. estrogenem, insuliną, tyroksyną).

Istnieje możliwość działania addycyjnego prowadzącego do niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii przy równoczesnym podawaniu okulistycznego leku beta-adrenolitycznego z doustnymi antagonistami kanału wapniowego, beta-adrenolitykami, lekami przeciwaritmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, guanetydyną, narkotykami oraz inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

Stwierdzono nasilenie ogólnoustrojowego zahamowania receptorów beta-adrenergicznych (np. spowolniona akcja serca, depresja) podczas leczenia skojarzonego inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) i tymololem.

Dorzolamid będący składnikiem leku Dozopres Combi jest inhibitorem anhidrazy węglanowej i chociaż podaje się go miejscowo, ulega on ogólnoustrojowemu wchłanianiu. W badaniach klinicznych stosowanie roztworu do oczu dorzolamidu chlorowodoru nie wiązało się z zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej. Jednak stwierdzano takie zaburzenia przy doustnym podawaniu inhibitorów anhidrazy węglanowej i powodowały one w pewnych przypadkach interakcje z innymi lekami (np. toksyczność związana z dużymi dawkami salicylanów). Dlatego też należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich interakcji u chorych przyjmujących lek Dozopres Combi.

Chociaż Dozopres Combi ma niewielki wpływ lub nie ma wpływu na wielkość źrenic, obserwowano rozszerzenie źrenic po równoczesnym podaniu do oczu beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).

Beta-adrenolityki mogą zwiększać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych.

Doustne beta-adrenolityki mogą nasilać nadciśnienie tętnicze „z odbicia”, które może występować po odstawieniu klonidyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Dozopres Combi nie powinien być stosowany podczas ciąży.

Dorzolamid

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży. U królików, dorzolamid działał teratogennie podczas stosowania dawek toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Tymolol

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Tymolol nie powinien być stosowany w ciąży, jeśli nie jest to niezbędnie konieczne. Aby zmniejszyć działanie ogólnoustrojowe patrz pkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały szkodliwego wpływu na płód, ale ujawniły ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego podczas podawania doustnego beta-adrenolityków.

Ponadto, obserwowano objawy beta-blokady (n.p. bradykardia, niedociśnienie, niewydolność oddechowa i hipoglikemia) u noworodków, których matki otrzymywały beta-adrenolityki aż do porodu. Jeśli Dozopres Combi jest stosowany aż do porodu, noworodek powinien być dokładnie obserwowany podczas pierwszych dni życia.

Laktacja

Dorzolamid

Nie wiadomo czy dorzolamid jest wydzielany do mleka kobiecego. U karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa. Tymolol przenika do mleka kobiecego. Dozopres Combi nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Tymolol

Beta-adrenolityki wydzielane są do mleka. Jednak jest mało prawdopodobne, aby tymolol w kroplach do oczu stosowany w dawkach terapeutycznych przenikał do mleka w ilości wystarczającej do wywołania objawów klinicznych beta blokady u niemowląt. Aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz pkt. 4.2.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn.

Możliwe działania niepożądane, takie jak zaburzenia ostrości widzenia, mogą u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, dorzolamid i tymolol wchłaniają się do krążenia ogólnoustrojowego. Może to powodować podobne skutki niepożądane jak po stosowaniu ogólnoustrojowych beta-adrenolityków. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka jest niższa niż po podaniu ogólnoustrojowym. Wymienione działania niepożądane zawierają też działania niepożądane obserwowane po innych okulistycznych beta-adrenolitykach, co jest efektem klasy.

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych specyficznych dla produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol. Ograniczały się one do tych, które stwierdzano wcześniej przy stosowaniu dorzolamidu chlorowodoru i (lub) tymololu maleinianu. Częste działania niepożądane były łagodne i nie powodowały konieczności przerwania leczenia. W badaniach klinicznych 1035 uczestników otrzymywało produkt złożony w postaci roztworu kropli do oczu zawierający dorzolamid i tymolol. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie tego produktu z powodu miejscowych działań niepożądanych ze strony oka, około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało leczenie ze względu na miejscowe działania niepożądane wskazujące na alergię lub nadwrażliwość (takie jak zapalenie powiek i zapalenie spojówek).

Następujące działania niepożądane zgłaszano po zastosowaniu roztworu kropli do oczu zawierającego dorzolamid i tymolol lub jednego ze składników w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu na rynek:

[Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)].

Zaburzenia układu immunologicznego

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Częstość nieznana: układowe reakcje alergiczne w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka zlokalizowana i uogólniona, świąd, reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Częstość nieznana: hipoglikemia

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne:

Roztwór do oczu dorzolamidu chlorowodorku:

Często: bóle głowy*

Rzadko: zawroty głowy*, parestezje*

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Często: bóle głowy *

Niezbyt często: zawroty głowy*, depresja*

Rzadko: bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci, parestezje*, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastennii, zmniejszenie popędu płciowego*, incydent mózgowo-naczyniowy*

Częstość nieznana: omdlenie, niedokrwienie mózgu

Zaburzenia oka:

Roztwór do oczu dorzolamidu/tymololu:

Bardzo często: uczucie pieczenia i klucia

Często: nastryknięcie spojówek, zaburzenie ostrości widzenia, nadżerka rogówki, uczucie swędzenia w oku, łzawienie

Roztwór do oczu dorzolamidu chlorowodorku:

Często: zapalenie powiek*, podrażnienie powiek*

Niezbyt często: zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*

Rzadko: podrażnienie, w tym zaczerwienienie*, ból*, tworzenie się strupów na powiekach*, przejściowa krótkowzroczność (ustępująca po odstawieniu leku), obrzęk rogówki*, obniżone ciśnienie wewnątrzgałkowe*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Często: objawy podrażnienia oka (np. pieczenie, klucie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie brzegów powiek*, zapalenie rogówki*, zmniejszona wrażliwość rogówki oraz suchość oka*

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, w tym zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach w wyniku odstawienia leków zwężających źrenicę)*

Rzadko: opadanie powieki, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie i odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych* (patrz pkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)

Częstość nieznana: nadżerka rogówki

Zaburzenia ucha i błędnika:

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Rzadko: szum w uszach*

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Niezbyt często: bradykardia*, omdlenie*

Rzadko: niedociśnienie tętnicze*, bóle w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa niewydolność serca*, blok przedsionkowo-komorowy*, zatrzymanie krążenia*, niedokrwienie mózgu, chromanie, objaw Raynauda*, zimne dłonie i stopy*

Częstość nieznana: niewydolność serca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Roztwór do oczu dorzolanidu/tymololu:

Często: zapalenie zatok

Rzadko: duszność, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa

Roztwór do oczu dorzolanidu chlorowodoru:

Rzadko: krwawienie z nosa*

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Niezbyt często: duszność*

Rzadko: skurcz oskrzeli (głównie u osób z wcześniej występującą chorobą przebiegającą ze skurczem oskrzeli)*, kaszel*

Zaburzenia żołądka i jelit:

Roztwór do oczu dorzolanidu/tymololu:

Bardzo często: zaburzenia smaku

Roztwór do oczu dorzolanidu chlorowodoru:

Często: nudności*

Rzadko: podrażnienie gardła, suchość jamy ustnej*

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Niezbyt często: nudności*, dyspepsja*

Rzadko: biegunka, suchość jamy ustnej*

Częstość nieznana: zaburzenia smaku, ból brzucha, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Roztwór do oczu dorzolanidu/tymololu:

Rzadko: kontaktowe zapalenie skóry

Roztwór do oczu dorzolanidu chlorowodoru:

Rzadko: wysypka*

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Rzadko: łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy*

Częstość nieznana: wysypka skórna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Rzadko: toczень rumieniowaty układowy

Częstość nieznana: bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Roztwór do oczu dorzolanidu/tymololu:

Niezbyt często: kamica moczowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Rzadko: choroba Peyroniego*

Częstość nieznaną: zaburzenia seksualne, obniżenie libido

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Roztwór do oczu dorzolamidu/tymololu:

Rzadko: objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczyń ruchomy, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja, rzadko skurcz oskrzeli

Roztwór do oczu dorzolamidu chlorowodoru:

Często: astenia/zmęczenie*

Roztwór do oczu tymololu maleinianu:

Niezbyt często: astenia/zmęczenie*

*Te działania niepożądane obserwowano także po wprowadzeniu na rynek roztworu do oczu dorzolamidu/tymololu.

Badania diagnostyczne

W badaniach klinicznych stosowanie produktu złożonego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego dorzolamid i tymolol nie wiązało się z istotnymi klinicznie zaburzeniami elektrolitowymi.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania u ludzi poprzez przypadkowe lub celowe połknięcie produktu złożonego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego dorzolamid i tymolol.

Istnieją doniesienia o nieumyślnym przedawkowaniu roztworu do oczu tymololu maleinianu skutkującym działaniami ogólnoustrojowymi podobnymi do tych obserwowanych przy ogólnym podawaniu beta-adrenolityków, takimi jak zawroty głowy, bóle głowy, duszność, bradykardia, skurcz oskrzeli i zatrzymanie krążenia. Najczęstsze objawy podmiotowe i przedmiotowe, jakich można oczekiwać po przedawkowaniu dorzolamidu, to zaburzenia elektrolitowe, kwasica i ewentualnie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania dorzolamidu chlorowodoru u ludzi poprzez przypadkowe lub celowe połknięcie. Po spożyciu stwierdzano senność. Po podaniu miejscowym obserwowano: nudności, zawroty głowy, bóle głowy, męczliwość, koszmary senne i dysfagię.

Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować stężenie elektrolitów w osoczu (zwłaszcza potasu) i pH krwi. Badania wykazały, że nie jest łatwo usunąć tymolol za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw jaskrze i zwężające źrenicę, beta-adrenolityki, tymolol, połączenia. Kod ATC: S01E D51

Mechanizm działania

Lek Dozopres Combi, krople do oczu roztwór zawiera dwa składniki: dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Oba te składniki obniżają zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszanie wydzielania cieczy wodnistej, lecz różnią się mechanizmami działania.

Dorzolamidu chlorowodorek jest silnym inhibitorem ludzkiej anhidrazy węglanowej II. Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka zmniejsza wydzielanie cieczy wodnistej, prawdopodobnie poprzez zwolnienie szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych z następnym ograniczeniem transportu sodu i płynu. Tymololu maleinian jest niewybiórczym beta-adrenolitykiem. Nie ustalono jeszcze dokładnego mechanizmu obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego przez tymololu maleinian, chociaż badania z zastosowaniem fluoresceiny oraz badania tonograficzne wskazują, że główne działanie może wynikać ze zmniejszania wytwarzania cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach obserwowano również nieznaczne ułatwienie odpływu cieczy. Połączone działanie obu tych substancji powoduje dodatkowe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z każdym ze składników podawanych osobno.

Po podaniu miejscowym do oka, produkt złożony w postaci roztworu kropli do oczu zawierający dorzolamid i tymolol obniża zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, związane lub niezwiązane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i utraty pola widzenia typowego dla jaskry. Produkt złożony zawierający dorzolamid i tymolol w postaci roztworu kropli do oczu, obniża zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując częstych działań niepożądanych leków zwężających źrenicę, takich jak ślepotą nocną, skurcz akomodacyjny i zwężenie źrenicy.

Działania farmakodynamiczne

Działanie kliniczne:

Osoby dorosłe

Przeprowadzono badania kliniczne trwające do 15 miesięcy w celu porównania działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol w postaci roztworu kropli do oczu podawanego 2 razy na dobę (rano i wieczorem) z 0,5% tymololem i 2,0% dorzolamidem podawanymi osobno lub w skojarzeniu u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których leczenie skojarzone uznano w tych badaniach za właściwe. Byli to zarówno pacjenci dotychczas nieleczeni, jak i osoby, u których nie uzyskano właściwej kontroli przy monoterapii tymololem. Przed włączeniem do badania, większość pacjentów leczono miejscowo beta-adrenolitykiem w monoterapii. W analizie połączonych wyników badań, działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol w postaci roztworu kropli do oczu stosowanego 2 razy na dobę było większe, niż stosowanego w monoterapii 2% dorzolamidu 3 razy na dobę lub 0,5% tymololu stosowanego 2 razy na dobę. Działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol w postaci roztworu kropli do oczu stosowanego 2 razy na dobę było takie samo, jak przy leczeniu skojarzonym dorzolamidem stosowanym 2 razy na dobę i tymololem stosowanym 2 razy na dobę. Wykazano działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu złożonego zawierającego dorzolamid i tymolol w postaci roztworu kropli do oczu stosowanego 2 razy na dobę podczas pomiarów o różnych porach dnia i działanie to utrzymywało się w trakcie długotrwałego stosowania.

Dzieci

Przeprowadzono trzymiesięczne badanie z grupą kontrolną, którego głównym celem była ocena bezpieczeństwa 2% roztworu do oczu dorzolamidu chlorowodoru u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat, z niedostateczną kontrolą ciśnienia wewnątrzgałkowego przy monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymało w fazie otwartej badania produkt złożony zawierający dorzolamid i tymolol w postaci roztworu kropli do oczu. Nie oceniono skuteczności produktu u tych pacjentów. W tej małej grupie pacjentów, produkt

złożony zawierający dorzolamid i tymolol w postaci roztworu kropli do oczu podawany dwa razy na dobę był ogólnie dobrze tolerowany, przy czym 19 pacjentów stosowało lek przez cały okres badania, a u 11 pacjentów lek odstawiono ze względu na zabieg chirurgiczny, zmianę leku lub inne przyczyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorzolamidu chlorowodorek:

W przeciwieństwie do doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej, miejscowe podawanie dorzolamidu chlorowodoru pozwala na bezpośrednie działanie leku w oku przy znacznie mniejszych dawkach, a zatem przy mniejszej ekspozycji ogólnoustrojowej. W badaniach klinicznych skutkowało to obniżeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego bez zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej ani bez zmian stężenia elektrolitów charakterystycznych dla doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Przy podaniu miejscowym, dorzolamid przenika do krążenia ogólnoustrojowego. W celu oceny możliwości ogólnoustrojowego hamowania anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia leku i jego metabolitu w erytrocytach i osoczu oraz stopień zahamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach. Dorzolamid ulega kumulacji w czerwonych krwinkach w trakcie przewlekłego stosowania w wyniku wybiórczego wiązania się z anhidrazą węglanową II, podczas gdy w osoczu utrzymuje się bardzo małe stężenie wolnego leku. Lek macierzysty posiada jeden metabolit N-dezetylowy, który wykazuje słabsze od leku macierzystego działanie hamujące anhidrazę węglanową II oraz jest inhibitorem mniej aktywnego izoenzymu anhidrazy węglanowej I. Metabolit także ulega kumulacji w erytrocytach, gdzie wiąże się przede wszystkim z anhidrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (w około 33%). Dorzolamid wydalany jest głównie w postaci niezmienionej z moczem; z moczem również wydalany jest jego metabolit. Po zakończeniu leczenia wypłukanie dorzolamidu z erytrocytów zachodzi w sposób nieliniowy, co skutkuje na początku nagłym zmniejszeniem stężenia leku, po czym następuje faza wolniejszej eliminacji, z okresem półtrwania około 4 miesięcy.

Przy doustnym podawaniu dorzolamidu w celu symulacji maksymalnej ekspozycji ogólnoustrojowej po długotrwałym podawaniu miejscowym do oka, stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 13 tygodni. W stanie stacjonarnym w osoczu praktycznie nie było wolnego leku ani jego metabolitu; hamowanie anhidrazy węglanowej w erytrocytach było mniejsze, niż założono, że jest to konieczne dla farmakologicznego wpływu na czynność nerek lub oddychanie. Podobne parametry farmakokinetyczne obserwowano po przewlekłym miejscowym podawaniu dorzolamidu chlorowodoru. Jednak u niektórych osób w podeszłym wieku z upośledzeniem czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 mililitrów/min) stężenie metabolitu w erytrocytach było większe, lecz nie wiązały się z tym szczególne różnice w hamowaniu anhidrazy węglanowej ani istotne klinicznie działania niepożądane.

Tymololu maleinian:

W badaniu oceniającym stężenie leku w osoczu u sześciu osób, określono ekspozycję ogólnoustrojową na tymolol po miejscowym podawaniu 0,5% roztworu do oczu tymololu maleinianu dwa razy na dobę. Średnie szczytowe stężenie w osoczu po dawce porannej wynosiło 0,46 ng/ml, a po dawce popołudniowej 0,35 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa dla poszczególnych komponentów podawanych miejscowo do oka oraz podanych ogólnie jest dobrze udokumentowany.

Dorzolamid

U królików, którym podano dawki dorzolamidu na poziomie toksycznym dla matki, zaobserwowano kwasicę metaboliczną, deformacje trzonów kręgów.

Tymolol

Badania na zwierzętach nie potwierdziły działania teratogennego.

Nie stwierdzono niepożądanych działań na oczy u zwierząt leczonych miejscowo dorzolamidem chlorowodorkiem lub tymololu maleinianem, ani lekiem złożonym zawierającym dorzolamid chlorowodorek i tymololu maleinian. Badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały potencjalnego działania mutagennego któregośkolwiek ze składników preparatu. Z tego względu, u pacjentów przyjmujących preparat złożony zawierający dorzolamid i tymolol w dawkach leczniczych nie należy spodziewać się wystąpienia znaczącego ryzyka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Hydroksyetyloceluloza

Sodu cytrynian

Sodu wodorotlenek (E524) (dla uzyskania właściwego pH)

Benzalkoniowy chlorek, roztwór

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Od pierwszego otwarcia: 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała, nieprzejrzysta butelka z polietylenu średniej gęstości z zamkniętym kroplomierzem z polietylenu o niskiej gęstości oraz zakrętką z polietylenu o dużej gęstości zabezpieczoną pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 3 lub 6 butelek po 5 ml każda.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18705

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

13.09.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.01.2012