CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dorzolamidum + Timololum Misom Labs, 20 mg/mL + 5 mg/mL, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu zawiera dorzolamidu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 20 mg dorzolamidu i tymololu maleinian w ilości odpowiadającej 5 mg tymololu.

Jedna kropla (około 0,04 mL) zawiera 0,8 mg dorzolamidu i 0,2 mg tymololu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jeden mL kropli do oczu w postaci roztworu zawiera 0,075 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Klarowny, bezbarwny do prawie bezbarwnego, lekko lepki roztwór o pH między 4,80 a 6,80 i osmolalności 242-323 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Dorzolamidum+Timololum Misom Labs wskazany jest w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczania, gdy terapia lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Dorzolamidum+Timololum Misom Labs dawkuje się po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Jeśli stosowany jest inny miejscowy środek okulistyczny, produkt leczniczy Dorzolamidum+Timololum Misom Labs i inny środek należy podawać w odstępie co najmniej dziesięciu minut.

Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności umycia rąk przed zastosowaniem tego produktu leczniczego, a także o tym, że należy unikać kontaktu zakraplacza z powierzchnią lub okolicą oka.

Należy pacjentowi udzielić informacji, że w przypadku nieprawidłowego postępowania krople do oczu mogą ulec zanieczyszczeniu powszechnie występującymi bakteriami, które mogą wywołać zakażenie oka.

Stosowanie zanieczyszczonego roztworu może prowadzić do poważnych uszkodzeń oka, a w następstwie do utraty wzroku.
Pacjenci powinni zostać poinformowani o prawidłowym postępowaniu z okulistycznym produktem leczniczym Dorzolamidum+Timololum Misom Labs.

Sposób podawania

1. Zabezpieczone przed manipulacją zamknięcie na szyjce butelki ma być nienaruszone przed pierwszym użyciem produktu. Szczelina między butelką a nakrętką jest normalna dla nieotwartej butelki.

2. Zdjąć nakrętkę z butelki.

3. Głowę odchylić do tyłu, a dolną powiekę delikatnie odciągnąć w dół, tak aby utworzyć niewielką kieszonkę pomiędzy powieką a okiem.

4. Butelkę należy odwrócić i ścisnąć w celu dozowania pojedynczej kropli do oka. NIE WOLNO DOTYKAĆ OKA ANI POWIEKI KOŃCÓWKĄ ZAKRAPLACZA.

5. Kroki 3 i 4 należy powtórzyć z drugim okiem, jeśli jest to konieczne.

6. Bezpośrednio po użyciu należy ponownie nałożyć nakrętkę i zamknąć butelkę.

Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek przez 2 minuty zmniejsza wchłanianie ogólnoustrojowe. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz zwiększenie działania miejscowego

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności produktu leczniczego u dzieci.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat. (Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku ≥ 2 i < 6 lat, patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Dorzolamidum+Timololum Misom Labs jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadreaktywnością dróg oddechowych w tym astmą oskrzelową występującą aktualnie lub w wywiadzie oraz chorych z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym przy użyciu rozrusznika, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogennym,
- ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasicą hiperchloremiczną.
- nadwrażliwością na jedną lub obie substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Powyższe informacje podano w oparciu o dane dotyczące poszczególnych składników i nie są one specyficzne dla złożonego produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie na układ sercowo-naczyniowy i na układ oddechowy

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Z uwagi na zawarty w tym produkcie leczniczym tymolol o działaniu beta-adrenolitycznym, istnieje możliwość wystąpienia takich samych sercowo-naczyniowych, pulmonologicznych i innych działań niepożądanych, jakie obserwuje się po podaniu ogólnym leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania produktu leczniczego do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2.

Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz hipotensją należy przeprowadzić krytyczną ocenę leczenia beta-adrenolitykami i rozważyć zastosowanie innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego należy obserwować pod kątem występowania oznak wskazujących na pogorszenie tych schorzeń oraz działań niepożądanych.

Ze względu na niekorzystny wpływ na czas przewodzenia impulsów elektrycznych, beta-adrenolityki powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (tj. z ciężką postacią choroby Raynauda lub z zespołem Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego

Po podaniu niektórych leków okulistycznych o działaniu beta-adrenolitycznym zgłaszano występowanie reakcji ze strony układu oddechowego, w tym zgonów spowodowanych skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Dorzolamidum+Timololum Misom Labs u pacjentów z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Produkt leczniczy można podać tym pacjentom tylko wówczas, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano zastosowania tego produktu leczniczego u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy w tej grupie pacjentów.

Układ immunologiczny i nadwrażliwość na lek

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych miejscowo leków okulistycznych, produkt leczniczy może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Dorzolamid zawarty w produkcie leczniczym jest sulfonamidem. Wobec tego te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym sulfonamidów, mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym (w tym ciężkie reakcje takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka). W przypadku stwierdzenia ciężkich działań niepożądanych lub objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Miejscowe działania niepożądane, podobne do tych obserwowanych podczas stosowania kropli do oczu zawierających dorzolamidu chlorowodorek, obserwowano podczas stosowania tego produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia tego typu objawów należy rozważyć przerwanie stosowania.

Podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono atopię lub ciężkie reakcje anafilaktyczne na wiele alergenów, może wystąpić zwiększona reaktywność na powtórny kontakt z tymi alergenami, a pacjenci mogą nie reagować na dawki adrenaliny stosowane zwykle w leczeniu reakcji anafilaktycznej.

Jednocześnie stosowane leki

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe czy też znane ogólnoustrojowe skutki blokady receptorów beta-adrenergicznych mogą być silniejsze w przypadku podania tymololu pacjentom przyjmującym już produkt beta-adrenolityczny o działaniu ogólnym. U tych pacjentów należy ściśle obserwować reakcję. Nie zaleca się stosowania jednocześnie dwóch podawanych miejscowo beta-adrenolityków (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania jednocześnie dorzolamidu i doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej.

Odstawienie leku

Tak jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych działających ogólnie, jeżeli u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca konieczne będzie przerwanie leczenia tymololem podawanym miejscowo, produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo.

Dodatkowe skutki zablokowania receptorów beta-adrenergicznych

Hipoglikemia/cukrzyca:

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków o działaniu beta-adrenolitycznym u pacjentów podatnych na występowanie samoistnej hipoglikemii lub u osób z nieustabilizowaną cukrzycą, ponieważ beta-adrenolityki mogą maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą także maskować niektóre objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie terapii beta-adrenolitykami może spowodować nasilenie objawów choroby.

Choroby rogówki

Leki okulistyczne o działaniu beta-adrenolitycznym mogą wywołać objawy suchego oka. Należy zatem zachować ostrożność w przypadku ich stosowania u pacjentów z chorobami rogówki.

Znieczulenie do zabiegów operacyjnych

Leki okulistyczne o działaniu beta-adrenolitycznym mogą hamować ogólnoustrojowy efekt pobudzenia receptorów beta-adrenergicznych przez takie leki, jak np. adrenalina. Jeśli pacjent stosuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

Terapia beta-adrenolitykami może pogorszyć objawy *myasthenia gravis*.

Dodatkowe skutki hamowania anhydrazy węglanowej

Leczenie doustnymi inhibitorami anhydrazy węglanowej jest związane z występowaniem kamicy układu moczowego wskutek zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, szczególnie u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie. Pomimo, że podczas stosowania produktu leczniczego nie zaobserwowano

występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ produkt leczniczy Dorzolamidum+Timololum Misom Labs zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhydrazy węglanowej, który jest wchłaniany do krążenia ogólnego, u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie, ryzyko wystąpienia kamicy układu moczowego może być zwiększone podczas stosowania tego produktu leczniczego.

Inne

Leczenie ostrej jaskry zamykającego się kąta, oprócz stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, wymaga dodatkowo interwencji terapeutycznej. Nie badano zastosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ostrą jaskrą zamykającego się kąta.
U pacjentów z istniejącymi przewlekłymi uszkodzeniami rogówki i (lub) wewnątrzgałkowym zabiegiem chirurgicznym w wywiadzie, odnotowano obrzęk i nieodwracalną dekompensację rogówki podczas stosowania dorzolamidu. Możliwość rozwoju obrzęku rogówki jest bardziej prawdopodobna u pacjentów ze zmniejszoną liczbą komórek śródbłonka. Zalecając stosowanie produktu leczniczego Dorzolamidum+Timololum Misom Labs pacjentom z tej grupy, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności.

Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) po zabiegach filtracyjnych, zgłaszano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwjaskrowych, u niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia stwierdzono zmniejszającą się reakcję na tymololu maleinian w postaci kropli do oczu. Jednak w badaniach klinicznych obejmujących 164 pacjentów obserwowanych przez co najmniej 3 lata, nie zaobserwowano znaczących różnic w wartości średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego po początkowej stabilizacji.

Benzalkoniowy chlorek
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.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Ten produkt leczniczy zawiera chlorek benzalkoniowy jako środek konserwujący. Przed zastosowaniem produktu należy zdjąć soczewki kontaktowe i odczekać co najmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem. Wiadomo, że chlorek benzalkoniowy odbarwia miękkie soczewki kontaktowe.

Dzieci i młodzież

Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji z roztworem kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z następującymi lekami działającymi ogólnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym, a także ze środkami hormonalnymi (np. estrogeny, insulina, tyroksyna).

Istnieje możliwość działania addycyjnego i w efekcie obniżenia ciśnienia tętniczego i (lub) wystąpienia znacznej bradykardii podczas jednoczesnego stosowania leków okulistycznych o działaniu beta-adrenolitycznym z lekami stosowanymi doustnie, takimi jak: antagoniści kanału wapniowego, leki uwalniające aminy katecholowe lub leki beta-adrenolityczne, leki przeciwarytmiczne (w tym amiodaron), glikozydy naparstnicy, parasympatykomimetyki, guanetydyna, leki opioidowe i inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO).

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) i tymololu obserwowano nasilone ogólne działanie beta-adrenolityczne (np. zwolnienie czynności serca, depresję).

Pomimo, że Dorzolamidum+Timololum Misom Labs podawany w monoterapii wywiera niewielki wpływ lub nie ma wpływu na wielkość źrenicy, odnotowano sporadyczne przypadki jej rozszerzenia podczas jednoczesnego podawania beta-adrenolityków w postaci do stosowania do oczu i adrenaliny (epinefryny). Beta-adrenolityki mogą nasilić działanie hipoglikemiczne środków przeciwcukrzycowych.

Doustne inhibitory receptorów beta-adrenergicznych mogą nasilić występowanie gwałtownych zwyżek ciśnienia tętniczego obserwowanych po odstawieniu klonidyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego Dorzolamidum+Timololum Misom Labs nie należy stosować w okresie ciąży.

Dorzolamid

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u kobiet w okresie ciąży. Podawanie dorzolamidu samicom królików w dawkach toksycznych dla matki wiązało się z teratogennym wpływem na potomstwo (patrz punkt 5.3).

Tymolol

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w okresie ciąży. Nie należy stosować tymololu w okresie ciąży, o ile nie ma wyraźnej potrzeby. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2.

W badaniach epidemiologicznych nie wykazano potencjału wywoływania wad rozwojowych, ale stwierdzono ryzyko zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego w przypadku stosowania beta-adrenolityków podawanych doustnie. Oprócz tego u noworodków obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, hipotensję, zespół zaburzeń oddechowych oraz hipoglikemię), kiedy beta-adrenolityki podawano do czasu porodu. W przypadku podawania tego produktu leczniczego do czasu porodu należy ściśle monitorować stan noworodka w pierwszych dniach życia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dorzolamid przenika do mleka ludzkiego. U potomstwa karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid, obserwowano zmniejszone przybieranie na wadze. Beta-adrenolityki przenikają do mleka ludzkiego. Jednak w przypadku podawania tymololu w postaci kropli do oczu w dawkach terapeutycznych prawdopodobieństwo przedostania się produktu leczniczego do mleka ludzkiego w ilości wystarczającej do wywołania u niemowlęcia objawów klinicznych blokady receptorów

beta-adrenergicznych jest niewielkie. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2.

Nie zaleca się karmienia piersią, jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego Dorzolamidum+Timololum Misom Labs.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Możliwe działania niepożądane, takie jak niewyraźne widzenie, mogą wpływać u niektórych pacjentów na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych nie odnotowano działań niepożądanych charakterystycznych dla produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol. Działania niepożądane były ograniczone do tych, które obserwowano podczas terapii dorzolamidu chlorowodorkiem i (lub) tymololu maleinianem.

Podczas badań klinicznych produkt leczniczy zawierający dorzolamid i tymolol w postaci roztworu kropli do oczu, podawano 1 035 pacjentom. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie tego produktu leczniczego z powodu miejscowych działań niepożądanych; około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego z powodu wystąpienia miejscowej reakcji wskazującej na alergię lub nadwrażliwość (stan zapalny powieki i zapalenie spojówki).

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. W związku z tym istnieje możliwość wystąpienia podobnych działań niepożądanych, jakie obserwuje się po podaniu ogólnym leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym.

Podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane związane z produktem leczniczym zawierającym dorzolamid i tymolol w postaci roztworu kropli do oczu lub jedną z jego substancji czynnych:

Bardzo często: (≥1/10), Często: (≥1/100 do <1/10), Niezbyt często: (≥1/1 000 do <1/100), Rzadko: (≥1/10 000 do <1/1 000), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	**Produkt leczniczy**	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Nieznana****
Zaburzenia układu immunologicznego	dorzolamid/tymolol				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd,	

					wysypka, anafilaksja	
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa oraz uogólniona, anafilaksja	świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu					hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			depresja*	bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci	halucynacje
Zaburzenia układu nerwowego	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu		ból głowy*		zawroty głowy*, parestezje*	
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu		ból głowy*	zawroty głowy*, omdlenie*	parestezje*, nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów Myastenia gravis, osłabienie popędu płciowego*, incydent naczyniowo-mózgowy*, niedokrwienie mózgu	
Zaburzenia oka	dorzolamid/tymolol	pieczenie i kłucie	nastrzyk spojówki, niewyraźne widzenie, erozje rogówki swędzenie oczu, łzawienie			
	Roztwór chlorowodorku		stan zapalny powiek*,	zapalenie tęczówki	podrażnienie, w tym zaczerwienienie*,	uczucie ciała obcego w oku

	dorzolamidu w kroplach do oczu		podrażnienie powiek*	i ciała rzęskowego*	ból*, sklejanie powiek*, przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, hipotonia gałki ocznej*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*	
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu		przedmiotowe i podmiotowe objawy podrażnienia oka, w tym zapalenie brzegów powiek*, zapalenie rogówki*, osłabienie czucia rogówkowego i objawy suchego oka*	zaburzenia widzenia, w tym zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)*	opadanie powieki, podwójne widzenie, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)* (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)	swędzenie oczu, łzawienie, zaczerwienienie, niewyraźne widzenie, erozje rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				szumy uszne*	
Zaburzenia serca	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			bradykardia*	ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa niewydolność serca*, zatrzymanie czynności serca*, blok serca	blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca
	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu					kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				niskie ciśnienie*, chromanie, objaw Raynauda*, zimne dłonie i stopy*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dorzolamid/tymolol		zapalenie zatok		skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli	
	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu				krwawienie z nosa*	duszność
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			duszność*	skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, niewydolność oddechowa, kaszel*	
Zaburzenia żołądka i jelit	dorzolamid/tymolol	zaburzenia smaku				
	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu		nudności*		podrażnienie gardła, suchość jamy ustnej*	
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			nudności*, niestrawność*	biegunka, suchość jamy ustnej*	zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	dorzolamid/tymolol				kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka	
	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu				wysypka*	
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				łysienie*, wysypka łuszczycopodobna	wysypka skórna

					lub zaostrzenie łuszczycy*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				toczeń rumieniowaty układowy	bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	dorzolamid/tymolol			kamica nerkowa		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				choroba Peyroniego*, osłabienie popędu płciowego	zaburzenia funkcji seksualnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu		osłabienie/ zmęczenie*			
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			osłabienie/ zmęczenie*		

*Działania niepożądane, które odnotowano również podczas stosowania produktu leczniczego dorzolamid/tymolol roztwór do oczu, po wprowadzeniu go do obrotu.

** Dodatkowe działania niepożądane obserwowane u osób stosujących okulistyczne leki beta-adrenolityczne, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Dorzolamid/Tymolol roztwór kropli do oczu.

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 181C 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

Brak jest uzyskanych u ludzi danych dotyczących przedawkowania w wyniku przypadkowego lub umyślnego spożycia produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol roztwór kropli do oczu.

Objawy

Otrzymywano doniesienia dotyczące przedawkowania, w wyniku nieuwagi, kropli do oczu zawierających tymololu maleinian. Obserwowano wówczas objawy ogólne podobne do występujących po przedawkowaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne działających ogólnie: zawroty głowy, ból głowy, skrócenie oddechu, zwolnienie czynności serca, skurcz oskrzeli i zatrzymanie czynności serca. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych, których należy spodziewać się w przypadku przedawkowania dorzolamidu należą zaburzenia elektrolitowe, rozwój kwasicy oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dostępne są jedynie ograniczone informacje dotyczące przedawkowania u ludzi w wyniku przypadkowego lub umyślnego spożycia dorzolamidu chlorowodorku. Po doustnym zażyciu odnotowano występowanie senności. Po zastosowaniu miejscowym odnotowano występowanie: nudności, zawrotów głowy, bólu głowy, zmęczenia, zaburzeń snu i trudności w połykaniu.

Leczenie

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu) i poziom pH krwi. W badaniach wykazano, że tymololu nie można łatwo usunąć z organizmu metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, leki beta-adrenolityczne, tymolol w połączeniach; kod ATC: S01ED51.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Dorzolamidum+Timololum Misom Labs zawiera dwie substancje czynne: dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Każda z nich zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, jednak mechanizm działania tych substancji jest różny.

Dorzolamidu chlorowodorek silnie hamuje ludzką anhydrazę węglanową II. Hamowanie anhydrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie objętości wydzielanej cieczy wodnistej. Prawdopodobnie jest to spowodowane zmniejszeniem szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych i wynikającym z tego ograniczeniem transportu sodu i płynu. Tymololu maleinian jest nieselektywnym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych. Dokładny mechanizm działania tymololu maleinianu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie jest obecnie wystarczająco poznany, choć badania fluoresceinowe i tonograficzne sugerują, że główne działanie może być związane ze zmniejszeniem ilości powstającej cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach zaobserwowano również niewielkie zwiększenie możliwości odpływu cieczy wodnistej. Połączony efekt działania obu tych substancji powoduje większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż każda z tych substancji podawana osobno.

Po miejscowym podaniu do oka produkt leczniczy zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe bez względu na to, czy jest ono związane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i związanego z jaskrą ograniczenia pola widzenia.

Produkt leczniczy Dorzolamidum+Timololum Misom Labs zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując często towarzyszących przyjmowaniu miotyków działań niepożądanych, takich jak: nocna ślepota, kurcz akomodacji i zwężenie źrenicy.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie kliniczne

Pacjenci dorośli
Przeprowadzono badania kliniczne trwające do 15 miesięcy w celu porównania działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe roztworu kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol, stosowanego dwa razy dziennie (rano i przed snem), z indywidualnie i jednocześnie podawanymi substancjami: 0,5% tymololem i 2,0% dorzolamidem u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym, u których w badaniach uznano za właściwe jednoczesne leczenie. Obejmowało to zarówno pacjentów nieleczonych, jak i pacjentów z niedostateczną kontrolą za pomocą monoterapii tymololem. Większość pacjentów była leczona miejscowo beta-blokerem w monoterapii przed włączeniem do badania. W analizie połączonych badań, działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe roztworu kropli do oczu dorzolamid/tymolol podawanego dwa razy na dobę było większe niż w przypadku monoterapii 2% dorzolamidem podawanym dwa razy na dobę lub 0,5% tymololem podawanym dwa razy na dobę. Działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe roztworu kropli do oczu dorzolamid/tymolol podawanego dwa razy na dobę było równoważne działaniu jednoczesnej terapii dorzolamidem podawanym dwa razy na dobę i tymololem podawanym dwa razy na dobę. Działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe roztworu kropli do oczu dorzolamid/tymolol podawanego dwa razy na dobę wykazano podczas pomiarów w różnych punktach czasowych w ciągu dnia i działanie to utrzymywało się podczas długotrwałego stosowania.

Dzieci i młodzież
Przeprowadzono trzymiesięczne kontrolowane badanie, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu dorzolamidu chlorowodorku przeznaczonego do stosowania w okulistyce u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 pacjentów w wieku 2 lat lub powyżej, ale poniżej 6 lat, u których ciśnienie wewnątrzgałkowe było niedostatecznie kontrolowane mimo monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymywało dorzolamid/tymolol roztwór kropli do oczu w otwartej fazie badania. Nie określono skuteczności leczenia u tych pacjentów. Dorzolamid/tymolol roztwór kropli do oczu, podawany w tej małej grupie pacjentów dwa razy na dobę, był ogólnie dobrze tolerowany; 19 pacjentów ukończyło leczenie, natomiast 11 musiało je przerwać z powodu zabiegu operacyjnego, zmiany leku lub z innych względów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorzolamidu chlorowodorek

W przeciwieństwie do doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej podanie miejscowe dorzolamidu chlorowodorku umożliwia bezpośrednie działanie substancji czynnej w obrębie oka po zastosowaniu znacznie mniejszych dawek, co w rezultacie zapewnia znacznie mniejszą ekspozycję układową na lek. W związku z tym, w badaniach klinicznych stwierdzono, że zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie towarzyszą zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej ani zaburzenia elektrolitowe charakterystyczne dla doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej.

Po zastosowaniu miejscowym dorzolamid przenika do krążenia ogólnego. W celu określenia jego siły działania jako układowego inhibitora anhydrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia substancji czynnej i jej metabolitów w erytrocytach i osoczu krwi oraz stopień hamowania anhydrazy węglanowej w erytrocytach. Po długotrwałym stosowaniu dorzolamid gromadzi się w erytrocytach ze względu na selektywne wiązanie z anhydrazą węglanową II, a stężenia wolnej substancji czynnej w osoczu krwi pozostają skrajnie małe. Jedynym metabolitem substancji czynnej jest N-deetylo-dorzolamid,

który hamuje anhydrazę węglanową II słabiej niż dorzolamid, ale hamuje także izoenzym o mniejszej aktywności (anhydrazę węglanową I). Metabolit ten gromadzi się również w erytrocytach, w których wiąże się głównie z anhydrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (około 33%). Dorzolamid jest wydalany głównie w moczu w postaci niezmienionej. Jego metabolit jest także wydalany w moczu. Po zakończeniu stosowania leku następuje nieliniowe zmniejszanie stężenia dorzolamidu w erytrocytach. Początkowo następuje szybkie zmniejszenie się stężenia substancji czynnej, po czym następuje faza wolniejszej eliminacji z okresem półtrwania wynoszącym około cztery miesiące.

Po doustnym podawaniu dorzolamidu w celu symulacji maksymalnej ekspozycji układowej możliwej po długotrwałym miejscowym stosowaniu dorzolamidu podawanego do oka, stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 13 tygodni. W stanie stacjonarnym praktycznie nie stwierdzono w osoczu obecności wolnej substancji czynnej ani jej metabolitu. Stopień zahamowania anhydrazy węglanowej w erytrocytach był mniejszy niż ten, który prawdopodobnie wywiera działanie farmakologiczne na czynność nerek lub układu oddechowego.
Podobne rezultaty farmakokinetyczne obserwowano po długotrwałym, miejscowym stosowaniu dorzolamidu chlorowodorku. Jednak u niektórych pacjentów w wieku podeszłym z zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 mL/min) obserwowano większe stężenie metabolitu w erytrocytach. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic pod względem zahamowania aktywności anhydrazy węglanowej, ani istotnych klinicznie ogólnych działań niepożądanych, które można z tym wiązać.

Tymololu maleinian
W badaniu z udziałem sześciu osób, dotyczącym stężenia substancji czynnej w osoczu, ekspozycję układową na tymolol określano po stosowaniu miejscowym dwa razy na dobę tymololu maleinianu w postaci 0,5% roztworu przeznaczonego do stosowania w okulistyce. Najwyższe średnie stężenie w osoczu po podaniu dawki porannej wynosiło 0,46 ng/mL, zaś po podaniu dawki wieczornej – 0,35 ng/mL.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa poszczególnych składników produktu leczniczego podawanych miejscowo do oka i stosowanych ogólnie jest dobrze znany.

Dorzolamid

Po podaniu ciężarnym samicom królików toksycznej dawki dorzolamidu, prowadzącej do kwasicy metabolicznej, u płodów obserwowano wady rozwojowe trzonów kręgów.

Tymolol

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego.

Ponadto nie stwierdzono występowania żadnych działań niepożądanych w obrębie oka u zwierząt, którym podawano miejscowo roztwór oftalmiczny zawierający dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian lub jednocześnie podawano dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Badania *in vitro* i *in vivo* przeprowadzone dla każdego ze składników nie ujawniły działania mutagennego. Z tego względu zastosowanie produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol w postaci roztworu kropli do oczu w dawkach leczniczych nie powinno wiązać się z istotnym ryzykiem dla bezpieczeństwa stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek

Hydroksyetyloceluloza (E 467)

Mannitol (E 421)

Sodu cytrynian (E 331)

Sodu wodorotlenek (E 524), do ustalenia pH

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres trwałości po pierwszym otwarciu pojemnika: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30° C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały pojemnik z LDPE z białą końcówką kroplomierza z LDPE i niebieską zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem przed manipulacją, w tekturowym pudełku. Pojemnik zawiera 5 ml roztworu.

Jeden pojemnik zawiera co najmniej 119 kropli roztworu.

Wielkości opakowań:

1 x 5 mL (pojemnik o pojemności 5 mL)
2 x 5 mL (dwa pojemniki o pojemności 5 mL)
3 x 5 mL (trzy pojemniki o pojemności 5 mL)
4 x 5 mL (cztery pojemniki o pojemności 5 mL)
6 x 5 mL (sześć pojemników o pojemności 5 mL)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Misom Labs Limited
84, St. Francis Street,
Balzan BZN 1424,
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO