

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 20 mg dorzolamidu (w postaci dorzolamidu chlorowodorku) i 5 mg tymololu (w postaci tymololu maleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każdy 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 roztwór wodny.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nodom Combi jest wskazany w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, gdy terapia lekiem beta-adrenolitycznym podawanym miejscowo jest niewystarczająca.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Nodom Combi dawkuje się po jednej kropli 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.

Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności mycia rąk przed podaniem leku oraz, że należy unikać kontaktu kroplomierza z powierzchnią oka lub okolicą oka.

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania nie należy powiększać otworu w końcówce kroplomierza.

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 utraty wzroku.

Należy poinformować pacjenta o prawidłowym postępowaniu z kroplami do oczu Nodom Combi.

### *Instrukcja stosowania*

1. Przed pierwszym użyciem produktu należy upewnić się, że pierścień gwarancyjny znajdujący się na szyjce butelki jest nieuszkodzony. W nieotwieranej butelce szczelina występująca pomiędzy butelką a nakrętką 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 KOŃCÓWKĄ KROPLOMIERZA DO OKA LUB POWIEKI.**
5. W celu zakropienia leku do drugiego oka, jeśli wskazane, należy powtórzyć czynności z punktów 3 i 4.
6. Natychmiast po użyciu nałożyć zakrętkę i zamknąć butelkę.

Jeżeli po podaniu produktu leczniczego zostanie uciśnięty kanał nosowo-łzowy lub zamknięta powieka na 2 minuty, zmniejszy się wchłanianie ogólnoustrojowe produktu. Może to spowodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz zwiększenie aktywności miejscowej.

### *Dzieci i młodzież*

Skuteczność stosowania u pacjentów pediatrycznych nie została określona.

Bezpieczeństwo stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie zostało ustalone. (Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku  $\geq 2$  i  $< 6$  lat - patrz punkt 5.1).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nodom Combi 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 zatokowo-przedsionkowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym przy pomocy rozrusznika serca, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogenym;
- ciężką niewydolnością nerek ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) lub kwasicą hiperchloremiczną;
- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Powyższe przeciwwskazania wynikają z przeciwwskazań dotyczących stosowania każdej z substancji czynnych wchodzących w skład produktu i nie są charakterystyczne dla leku złożonego.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Działanie na układ sercowo-naczyniowy i na układ oddechowy

Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, dorzolamid i tymolol są wchłaniane ogólnoustrojowo. Składnik beta-adrenolityczny - tymolol może spowodować takie same zaburzenia sercowo-naczyniowe, oddechowe oraz inne działania niepożądane, jak w przypadku podawanych ogólnie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

### *Zaburzenia serca*

U pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz niedociśnieniem należy krytycznie ocenić możliwość leczenia beta-adrenolitykami oraz należy rozważyć stosowanie innych niż beta-adrenolityki substancji czynnych. Pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi należy obserwować pod kątem pogorszenia tych zaburzeń i nasilenia działań niepożądanych.

Ze względu na negatywny wpływ na czas przewodzenia, beta-adrenolityki należy ostrożnie stosować u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (np. z ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

#### *Zaburzenia układu oddechowego*

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

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

#### *Jednocześnie stosowane leki*

Podawany jednocześnie z innym ogólnoustrojowym preparatem beta-adrenolitycznym, Nodom Combi może prowadzić do nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów beta-adrenergicznych. U tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź na leczenie. Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowo działających preparatów beta-adrenolitycznych (patrz punkt 4.5).

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano zastosowania kropli do oczu zawierających dorzolamid z tymololem u chorych z niewydolnością wątroby, dlatego należy zachować ostrożność stosując lek w tej grupie pacjentów.

#### *Reakcje anafilaktyczne*

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych miejscowo leków okulistycznych, produkt może być wchłaniany do krążenia ogólnego.

**Dorzolamid:** Zawarty w produkcie dorzolamid 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 i toksyczna nekroliza naskórka. W przypadku stwierdzenia ciężkich działań niepożądanych lub objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu.

Miejscowe działania niepożądane, podobne do tych obserwowanych podczas stosowania kropli do oczu zawierających dorzolamid, obserwowano podczas stosowania kropli do oczu zawierających dorzolamid z tymololem. W przypadku wystąpienia tego typu objawów należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Nodom Combi.

**Tymolol:** 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 alergenem. Pacjenci ci mogą nie reagować na dawki adrenaliny stosowane zwykle w leczeniu reakcji anafilaktycznej.

#### *Odstawienie leku*

Tak jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych działających ogólnie, jeżeli konieczne będzie przerwanie leczenia tymololem podawanym miejscowo, produkt należy odstawić stopniowo.

#### *Dodatkowe skutki zablokowania receptorów beta-adrenergicznych*

#### *Hipoglikemia/Cukrzyca*

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

Beta-adrenolityki mogą również maskować 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 zachować ostrożność w przypadku ich stosowania u pacjentów z chorobami rogówki.

#### *Znieczulenie podczas zabiegów chirurgicznych*

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

Leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może nasilić objawy miastonii.

#### *Dodatkowe działanie inhibitorów anhidrazy węglanowej*

Leczenie doustnymi inhibitorami anhidrazy 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 Nodom Combi nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ Nodom Combi zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhidrazy węglanowej, który jest wchłaniany do krążenia ogólnego, u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie ryzyko wystąpienia kamicy układu moczowego podczas stosowania tego produktu Nodom Combi może być zwiększone.

#### *Inne*

Leczenie ostrej jaskry zamykającego się kąta, oprócz stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, wymaga dodatkowo interwencji terapeutycznej. Nie badano zastosowania preparatu Nodom Combi 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 wystąpienia obrzęku rogówki jest bardziej prawdopodobna u pacjentów ze zmniejszoną liczbą komórek śródbłonna. Zalecając stosowanie produktu leczniczego Nodom Combi pacjentom z tej grupy, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności.

#### *Odwarstwienie naczyniówki*

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

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwjaskrowych, u niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia stwierdzono zmniejszającą się reakcję na tymolol 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.

#### *Stosowanie soczewek kontaktowych*

Nodom Combi zawiera jako środek konserwujący benzalkoniowy chlorek, który może powodować podrażnienie oka. Benzalkoniowy chlorek może odbarwiać miękkie soczewki kontaktowe. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Soczewki kontaktowe należy zdjąć przed zakropieniem produktu i włożyć ponownie nie wcześniej niż 15 minut po zakropieniu produktu.

#### Dzieci i młodzież

Patrz punkt 5.1.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji produktu zawierającego dorzolamid z tymololem z innymi lekami.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania kropli do oczu zawierających dorzolamid z tymololem 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 beta-adrenolityków w postaci kropli do oczu z lekami stosowanymi doustnie, takimi jak: antagoniści kanału wapniowego, leki uwalniające aminy katecholowe lub leki beta-adrenolityczne, leki przeciwaritmiczne (w tym amiodaron), glikozydy naparstnicy, parasympatikomimetyki, leki opioidowe i inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO).

Podczas jednoczesnego stosowania tymololu z inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) obserwowano nasilone ogólne działanie beta-adrenolityczne (np. zwolnienie czynności serca, depresja).

Pomimo że Nodom Combi podawany w monoterapii wywiera niewielki wpływ lub nie ma wpływu na wielkość źrenicy, odnotowano sporadyczne przypadki jej rozszerzenia podczas jednoczesnego stosowania beta-adrenolityków w postaci kropli do oczu i adrenaliny.

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilić działanie hipoglikemiczne środków przeciwcukrzycowych.

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

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### *Ciąża*

Produktu Nodom Combi nie należy stosować w czasie ciąży.

##### *Dorzolamid*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania preparatu Nodom Combi u kobiet będących w ciąży. U królików dorzolamid działał teratogenicznie po podaniu toksycznej dla płodu dawki dorzolamidu (patrz punkt 5.3).

##### *Tymolol*

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

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

##### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy u ludzi dorzolamid przenika do mleka matki. U potomstwa karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid, obserwowano zmniejszone przybieranie na wadze. Beta-adrenolityki przenikają do mleka matki. Jednakże, jest mało prawdopodobne, aby tymolol

podawany do oka w dawkach terapeutycznych osiągnął takie stężenie w mleku, aby wywołać objawy kliniczne blokady receptorów beta-adrenergicznych u noworodka. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Nie zaleca się karmienia piersią, jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego Nodom Combi.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

#### 4.8 Działania niepożądane

Podczas badania klinicznego z zastosowaniem roztworu kropli do oczu zawierającego dorzolamid z tymololem, obserwowane działania niepożądane odpowiadały tym, które zgłaszano wcześniej w związku z podawaniem produktu leczniczego dorzolamidu chlorowodoru i (lub) tymololu maleinianu.

Podczas badań klinicznych 1035 pacjentom podawano dorzolamidu chlorowodorek z tymololu maleinianem w postaci ze środkiem konserwującym. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie produktu zawierającego dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian w postaci ze środkiem konserwującym z powodu miejscowych działań niepożądanych ze strony oka; około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie z powodu wystąpienia miejscowych działań niepożądanych wskazujących na alergię lub nadwrażliwość (takich jak stan zapalny powieki i zapalenie spojówki).

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

Podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu kropli do oczu zawierających dorzolamid z tymololem do leczenia zgłoszono następujące działania niepożądane: 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  $< 1/1000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Postać	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana**
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u>	-	-	-	przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczyń ruchomych, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja	-
	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	-	przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk	świąd

					naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa oraz uogólniona, anafilaksja	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	-	-	hipoglikemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	depresja*	bezsennaść*, koszmary senne*, utrata pamięci	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<u>Roztwór dorzolamidu chlorowodoru w kroplach do oczu</u>	-	ból głowy*	-	zawroty głowy*, parestezje*	-
	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	ból głowy*	zawroty głowy*, omdlenie*	parestezje*, nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów miastenii ( <i>myastenia gravis</i> ), osłabienie popędu płciowego*, incydent naczyniowo-mózgowy*, niedokrwienie mózgu	-
<b>Zaburzenia oka</b>	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u>	pieczenie i kłucie	nastrzyknięcie spojówki, niewyraźne widzenie, erozje rogówki, swędzenie oczu, łzawienie	-	-	-
	<u>Roztwór dorzolamidu chlorowodoru w kroplach do oczu</u>	-	stan zapalny powiek*, podrażnienie powiek*	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*	podrażnienie z zaczerwienieniem* i bólem*, sklejanie powiek*, przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, hipotonia gałki ocznej*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*	

	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	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, dwojenie (podwójne widzenie), odwarstwienie naczyńówki po zabiegach filtracyjnych* (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)	swędzenie oczu, łzawienie, zaczerwienienie, niewyraźne widzenie, erozja rogówki
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	-	szumy uszne*	-
<b>Zaburzenia serca</b>	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	bradykardia*	ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa niewydolność serca*, zatrzymanie czynności serca*, blok serca	blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	-	niskie ciśnienie*, chromanie, zjawisko Raynauda*, zimne dłonie i stopy*	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u>	-	zapalenie zatok	-	skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, rzadko skurcz oskrzeli	
	<u>Roztwór dorzolamidu chlorowodoru w kroplach do oczu</u>	-	-	-	krwawienie z nosa*	-
	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	duszność*	skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, niewydolność	-



					oddechowa, kaszel*	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u>	zaburzenia smaku	-	-	-	-
	<u>Roztwór dorzolamidu chlorowodoru w kroplach do oczu</u>	-	nudności*	-	podrażnienie gardła, suchość jamy ustnej*	-
	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	nudności*, niestrawność*	biegunka, suchość jamy ustnej*	zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u>	-	-	-	kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka	-
	<u>Roztwór dorzolamidu chlorowodoru w kroplach do oczu</u>	-	-	-	wysypka*	-
	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	-	łyśnienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrenie łuszczycy*	wysypka skórna
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	-	toczeń rumieniowaty układowy	bóle mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<u>Dorzolamid/ Tymolol</u>	-	-	kamica moczowa	-	-
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	-	choroba Peyroniego*, osłabienie popędu płciowego	zaburzenia funkcji seksualnych
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<u>Roztwór dorzolamidu chlorowodoru w kroplach do oczu</u>	-	osłabienie /zmęczenie*	-	-	-
	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>	-	-	osłabienie/ zmęczenie	-	-

\*Działania niepożądane, które odnotowano również podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego roztwór dorzolamidu z tymololem w postaci kropli do oczu po wprowadzeniu do obrotu.

#### 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma danych dotyczących przedawkowania w wyniku przypadkowego lub umyślnego połknięcia kropli do oczu zawierających dorzolamid z tymololem.

### **Objawy**

Otrzymywano doniesienia dotyczące przedawkowania, w wyniku nieuwagi, kropli do oczu zawierających maleinian tymololu. 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 przypadkowego lub umyślnego przedawkowania chlorowodoru dorzolamidu. Po doustnym zażyciu kropli 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. Badania wykazały, że trudno jest usunąć tymolol z organizmu za pomocą hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę. Leki beta-adrenolityczne - tymolol w połączeniach; Kod ATC: S01ED51.

#### Mechanizm działania

Nodom Combi 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 blokerem 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 powstawania cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach zaobserwowano również niewielkie zwiększenie możliwości odpływowych. Połączony efekt działania obu tych substancji powoduje większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) niż każda z tych substancji podawana osobno.

Po miejscowym podaniu do oka Nodom Combi zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe bez względu na to, czy jest ono związane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka uszkodzenia nerwu wzrokowego i związanej z jaskrą utraty pola widzenia. Nodom Combi zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując często towarzyszących przyjmowaniu miotyków działań niepożądanych, takich jak: nocna ślepota, skurcz akomodacyjny i zwężenie źrenicy.

### Właściwości farmakodynamiczne

#### *Działanie kliniczne*

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

#### Dzieci i młodzież:

Przeprowadzono 3-miesięczne badanie z grupą kontrolną, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa 2% roztworu do oczu dorzolamidu chlorowodoru u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 dzieci w wieku poniżej 6 lat i w wieku 2 lat lub powyżej, z niedostateczną kontrolą ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymało w fazie otwartej badania produkt zawierający dorzolamid i tymolol. Nie ustalono skuteczności produktu u tych dzieci. W tej małej grupie pacjentów, produkt w postaci roztworu kropli do oczu zawierający dorzolamid i tymolol podawany dwa razy dziennie 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 anhydrazy węglanowej podanie miejscowe dorzolamidu chlorowodoru 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 anhidrazy węglanowej.

Po zastosowaniu miejscowym dorzolamid przenika do krążenia ogólnego. W celu określenia jego siły działania jako układowego inhibitora anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia substancji czynnej i jej metabolitów w erytrocytach i osoczu krwi oraz stopień hamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach. Po długotrwałym stosowaniu dorzolamid gromadzi się w erytrocytach ze względu na selektywne wiązanie z anhidrazą węglanową II, a stężenia wolnej substancji czynnej w osoczu krwi pozostają skrajnie małe. Jedynym metabolitem substancji czynnej jest N-deetylo-dorzolamid, który hamuje anhidrazę 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 anhidrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (około 33%). Dorzolamid jest wydalany głównie w moczu w postaci nie zmienionej. 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 4 miesiące.

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

#### *Tymololu maleinian:*

W badaniu z udziałem 6 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 kropli do oczu. Najwyższe średnie stężenie leku w osoczu po podaniu dawki porannej wynosiło 0,46 ng/ml, zaś po podaniu dawki popołudniowej 0,35 ng/ml.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Bezpieczeństwo miejscowego i ogólnego stosowania obu składników produktów jest dobrze znane.

#### **Dorzolamid**

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

#### **Tymolol**

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego.

Ponadto nie stwierdzono występowania żadnych działań niepożądanych w obrębie oka u zwierząt, którym podawano miejscowo roztwór do oczu zawierający dorzolamid chlorowodorek i tymololu maleinian lub jednocześnie podawano dorzolamid chlorowodorek i tymololu maleinian. Badania *in vitro* i *in vivo* przeprowadzone dla każdej z substancji czynnych nie ujawniły działania mutagenego. Z tego względu zastosowanie produktu Nodom Combi w dawkach leczniczych nie powinno wiązać się z ryzykiem dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Hydroksyetyloceluloza  
Sodu cytrynian  
Sodu wodorotlenek 1N (do ustalenia pH)  
Benzalkoniowy chlorek roztwór 50%  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Po pierwszym otwarciu: 28 dni.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z MDPE z kroplomierzem z LDPE z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 3 lub 6 butelek po 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**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 21226

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.05.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**