

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozaduo, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 40 mikrogramów trawoprostu i 5 mg tymololu (w postaci maleinianu tymololu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 150 mikrogramów benzalkoniowego chlorku oraz 5 mg makrogol glicerolu hydroksystearynianu 40, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny, praktycznie wolny od cząstek stałych.

pH: 5,5 – 7,0

Osmolalność: 252 – 308 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rozaduo jest wskazany do obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *Intraocular Pressure, IOP*) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków beta-adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych, w tym w populacji pacjentów w podeszłym wieku

Zalecana dawka to jedna kropla produktu leczniczego Rozaduo, zakraplana raz na dobę, rano lub wieczorem, do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Produkt leczniczy należy podawać każdego dnia o tej samej porze.

W przypadku pominięcia dawki, leczenie należy kontynuować podając następną planową dawkę. Nie podawać dawki większej niż jedna kropla do chorego oka (oczu) na dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml w postaci kropli do oczu ani tymolol 5 mg/ml w postaci kropli do oczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek.

Trawoprost badano u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego (klirens kreatyniny na dolnej granicy 14 ml/min). Nie było konieczne wprowadzanie żadnych zmian dawkowania u tych

pacjentów.

Nie wydaje się prawdopodobne, aby u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek było konieczne dostosowanie dawkowania produktu leczniczego Rozaduo (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml w postaci kropli do oczu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Pacjent powinien odkręcić i zdjąć z butelki zakrętkę ochronną bezpośrednio przez użyciem produktu leczniczego. Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu zawartego w butelce, należy zwrócić uwagę by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni.

Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza ogólnoustrojowe wchłanianie produktu leczniczego. Takie postępowanie może zmniejszyć ogólnoustrojowe działania niepożądane i zwiększyć miejscowe działanie produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden lek do oczu, to każdy z leków należy podawać z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy (patrz punkt 4.5).

W przypadku zamiany innego leku przeciwjaskrowego na Rozaduo, należy odstawić wcześniej stosowany lek przeciwjaskrowy, a stosowanie produktu leczniczego Rozaduo rozpocząć następnego dnia.

Pacjentów należy informować o konieczności zdejmowania miękkich soczewek kontaktowych przed podaniem produktu leczniczego Rozaduo i odczekania 15 minut po zakropleniu do ich ponownego założenia (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne leki beta-adrenolityczne.
- Reaktywne choroby dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorej zatoki, w tym blok przedsionkowo-zatokowy drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowany stymulatorem pracy serca. Jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.
- Ciężkie alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i zmiany zanikowe rogówki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne

Podobnie jak inne leki podawane miejscowo do oczu, trawoprost i tymolol są wchłaniane ogólnoustrojowo. Ze względu na zawartość tymololu, substancji czynnej o działaniu beta-adrenolitycznym, podczas stosowania produktu leczniczego mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego i płuc, a także inne działania niepożądane, które obserwuje się podczas stosowania produktów leczniczych zawierających beta-adrenolityki o działaniu ogólnym. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu leczniczego należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz niedociśnieniem, leczenie lekami beta-adrenolitycznymi powinno być poddane szczególnie starannej ocenie wraz z rozważeniem zastosowania innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego należy obserwować w kierunku objawów pogorszenia przebiegu tych chorób i wystąpienia działań niepożądanych.

Ze względu na ujemny wpływ na czas przewodnictwa, leki beta-adrenolityczne należy u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia stosować ostrożnie.

Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami lub ciężkimi chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężkimi postaciami choroby Raynaud'a lub z zespołem Raynaud'a).

Zaburzenia układu oddechowego

Po podaniu do oka niektórych leków beta-adrenolitycznych opisywano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgon spowodowany skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą.

Produkt leczniczy Rozaduo powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z lekką lub umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i wyłącznie wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca

Należy zachować ostrożność stosując leki beta-adrenolityczne u pacjentów predysponowanych do występowania samoistnej hipoglikemii lub u chorych na cukrzycę chwiejną, ponieważ leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Oslabienie mięśni

Zgłaszano, że beta-adrenolityczne produkty lecznicze potęgowały osłabienie mięśni związane z pewnymi objawami miastenii (np. podwójne widzenie, opadanie powiek i uogólnione osłabienie).

Choroby rogówki

Leki beta-adrenolityczne podawane do oka mogą wywoływać suchość oka. Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z chorobami rogówki.

Odwarstwienie naczyniówki

Podczas podawania leków zmniejszających wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki po zabiegu filtracyjnym.

Inne leki beta-adrenolityczne

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania wynikające z ogólnoustrojowego blokowania receptorów beta-adrenergicznych mogą ulegać nasileniu, gdy tymolol jest podawany pacjentom przyjmującym ogólnie działające leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. Należy uważnie obserwować odpowiedź na leczenie u tych pacjentów. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch miejscowo podawanych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz punkt 4.5).

Znieczulenie przed zabiegiem chirurgicznym

Leki beta-adrenolityczne podawane do oka mogą blokować działanie leków beta-agonistycznych działających ogólnoustrojowo, np. adrenaliny. Pacjent powinien poinformować anestezjologa o stosowaniu tymololu.

Nadczynność tarczycy

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy.

Kontakt ze skórą

Prostaglandyny i analogi prostaglandyn są substancjami aktywnymi biologicznie, które mogą być

wchłaniane przez skórę. Kobiety ciężarne lub próbujące zajść w ciążę powinny zastosować odpowiednie środki ostrożności, aby uniknąć bezpośredniego narażenia na zawartość butelki. W przypadku kontaktu skóry ze znaczną częścią zawartości butelki, co wydaje się być mało prawdopodobne, należy niezwłocznie starannie umyć powierzchnię narażoną na działanie produktu leczniczego.

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania produktów leczniczych blokujących receptory beta-adrenergiczne pacjenci z atopią w wywiadzie lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi na różnorodne alergenów w wywiadzie mogą silniej reagować na powtarzaną ekspozycję na alergen i nie reagować na zwykle stosowane dawki adrenaliny podawanej w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Jednocześnie stosowane leki

Tymolol może wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch miejscowo podawanych produktów leczniczych zawierających prostaglandyny.

Działania na narząd wzroku

Trawoprost może powodować stopniową zmianę koloru oka poprzez zwiększanie liczby melanosomów (ziarnistości barwnikowych) w melanocytach. Przed rozpoczęciem leczenia pacjent musi być poinformowany o możliwości pojawienia się trwałej zmiany koloru oka. Jednostronne leczenie może spowodować stałą różnobarwność oczu. Obecnie nie są znane odległe efekty wpływu tego zjawiska na melanocyty i jego następstwa. Zmiany w zabarwieniu tęczówki postępują powoli i mogą pozostawać niezauważone w ciągu miesięcy i lat. Zmiany zabarwienia oczu obserwowano głównie u pacjentów o mieszanym kolorze tęczówek, tj. niebiesko-brązowym, szaro-brązowym, żółto-brązowym i zielono-brązowym; obserwowano je także u pacjentów z oczami koloru brązowego. W typowym obrazie przebarwienia, brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozchodzi się koncentrycznie w kierunku obwodowym, ale cała tęczówka lub jej fragmenty mogą być silniej zabarwione na brązowo. Po przerwaniu leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania zawartości brązowego barwnika w tęczówce.

W kontrolowanych badaniach klinicznych opisywano przyciemnienie skóry wokół gałek ocznych i (lub) na powiekach, występujące w związku ze stosowaniem trawoprostu.

Podczas stosowania analogów prostaglandyn obserwowano zmiany w obrębie gałek ocznych i powiek, w tym pogłębienie bruzdy powiek.

Trawoprost może powodować stopniową zmianę wyglądu rzęs leczonego oka lub oczu; zmiany te, obserwowane u około połowy pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, obejmują: zwiększenie długości, grubości, zabarwienia i (lub) liczby rzęs. Mechanizm powstawania zmian dotyczących rzęs oraz ich odległe następstwa nie zostały dotychczas poznane.

W badaniach prowadzonych na małpach wykazano, że trawoprost powodował niewielkie powiększenie szpary powiekowej. Działania takiego nie obserwowano jednak w trakcie badań klinicznych i uważa się je za specyficzne dla danego gatunku zwierząt.

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml w postaci kropli do oczu u chorych ze stanem zapalnym oczu, jak również w przypadkach jaskry neowaskularnej, jaskry z zamkniętym kątem, jaskry z wąskim kątem, ani jaskry wrodzonej, zaś tylko ograniczone doświadczenia zebrano u pacjentów ze schorzeniami oczu na tle chorób tarczycy, chorych na jaskrę z otwartym kątem u pacjentów z bezsoczewkowością rzekomą oraz w jaskrze barwnikowej lub jaskrze w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji.

Podczas stosowania analogów prostaglandyny $F_{2\alpha}$ zgłaszano obrzęk płamki. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rozaduo u pacjentów z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z rozdarciem tylnej części torebki soczewki lub zaimplantowaną soczewką przedniokomorową, a także u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka powstania torbielowatego obrzęku płamki.

Należy zachować ostrożność stosując Rozaduo u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zapalenia tęczówki i (lub) błony naczyniowej oka oraz u pacjentów z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka.

Substancje pomocnicze

Lek Rozaduo zawiera 150 mikrogramów chlorku benzalkoniowego w każdym mililitrze roztworu. Chlorek benzalkoniowy może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem. Z powodu niewielkiej liczby danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci. Zgłaszano, że chlorek benzalkoniowy może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Chlorek benzalkoniowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki. Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

Rozaduo zawiera makroglicerol hydroksystearynian 40, który może wywoływać reakcje skórne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji trawoprostu lub tymololu.

Możliwe jest występowanie działania addycyjnego, objawiającego się niedociśnieniem i (lub) znaczną bradykardią, gdy roztwory leków beta-adrenolitycznych w postaci kropli do oczu podawane są jednocześnie z doustnymi antagonistami kanału wapniowego, produktami leczniczymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne, lekami przeciwartmicyznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, guanetydyną.

Podczas przyjmowania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne może wystąpić nasiloną reakcja nadciśnieniowa po nagłym odstawieniu klonidyny.

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) z tymololem opisywano nasilenie ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresję).

Sporadycznie opisywano rozszerzenie źrenic w wyniku jednoczesnego stosowania leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka i adrenaliny (epinefryny).

Produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Produktu leczniczego Rozaduo nie wolno stosować u kobiet w wieku rozrodczym, o ile nie stosują one odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Trawoprost wywiera szkodliwe działania farmakologiczne na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu/novorodka.

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu lub pojedynczych jego substancji czynnych u kobiet w ciąży. Tymolol nie powinien być stosowany w okresie ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Wyniki badań epidemiologicznych, dotyczących doustnego podawania leków beta-adrenolitycznych, nie ujawniły wywoływania wad wrodzonych, ale wykazały ryzyko wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu. Ponadto u noworodków, których matki otrzymywały leki beta-adrenolityczne przed porodem, obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, zatrzymanie oddechu i hipoglikemię). Jeśli produkt Rozaduo jest podawany przed porodem, należy uważnie monitorować stan noworodka w ciągu pierwszych dni życia.

Produktu leczniczego Rozaduo nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu leczniczego, należy postępować zgodnie z zaleceniami wymienionymi w punkcie 4.2.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trawoprost podawany w postaci kropli do oczu przenika do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały przenikanie trawoprostu i jego metabolitów do mleka. Tymolol przenika do mleka i może powodować ciężkie działania niepożądane u dziecka karmionego piersią. Jednakże, podczas stosowania w dawkach terapeutycznych tymololu w postaci kropli do oczu, nie jest prawdopodobne uzyskanie w mleku stężenia wystarczającego aby wywołać objawy zablokowania receptorów beta-adrenergicznych u noworodka. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu leczniczego, należy postępować zgodnie z zaleceniami wymienionymi w punkcie 4.2.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rozaduo u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu na płodność u ludzi.

Badania prowadzone na zwierzętach nie ujawniły żadnego wpływu trawoprostu na płodność w dawkach do 75 razy większych od maksymalnych dawek stosowanych do oczu u ludzi, oraz nie obserwowano istotnego wpływu tymololu przy tym poziomie dawkowania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rozaduo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podobnie jak po podaniu innych kropli do oczu, może wystąpić przejściowe niewyraźne widzenie lub mogą wystąpić inne zaburzenia widzenia. Jeżeli po zakropieniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyny musi poczekać do momentu powrotu ostrości widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych obejmujących 2170 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy zawierający trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg, w postaci kropli do oczu, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem było przekrwienie oka (12,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono w tabeli działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Pogrupowano je według klasyfikacji układów i narządów oraz zgodnie z następującą konwencją: 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 ($< 1/10\ 000$) lub nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane umieszczone w obrębie każdej kategorii częstości wymieniono w kolejności od najcięższych do najłagodniejszych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu	Niezbyt często	nadwrażliwość

immunologicznego		
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	nerwowość
	Nieznana	halucynacje*, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	zawroty głowy, ból głowy
	Nieznana	epizody mózgowo-naczyniowe, omdlenia, parestezje
Zaburzenia oka	Bardzo często	przekrwienie oka
	Często	punkcikowate zapalenie rogówki, ból oka, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, suchość oka, świąd oka, uczucie dyskomfortu w oku, podrażnienie oka
	Niezbyt często	zapalenie rogówki, zapalenie tęczówki, zapalenie spojówek, zapalenie komory przedniej oka, zapalenie brzegów powiek, światłowstręt, zmniejszona ostrość widzenia, nieomoga widzenia, obrzęk oka, nasilone łzawienie, rumień powieki, nadmierny wzrost rzęs, alergia oka, obrzęk spojówek, obrzęk powieki
	Rzadko	erozja rogówki, zapalenie gruczołów tarczkowych, krwawienie ze spojówek, strupki na brzegach powiek, nieprawidłowy wzrost rzęs (trichiaza), dwurzędność rzęs (distichia)
	Nieznana	obrzęk płamki, opadanie powieki, choroba rogówki, pogłębienie bruzdy powiek, nadmierne zabarwienie tęczówki
Zaburzenia serca	Niezbyt często	rzadkoskurcz
	Rzadko	zaburzenia rytmu serca, nieregularna częstość akcji serca
	Nieznana	niewydolność serca, częstoskurcz, ból w klatce piersiowej, kołatania serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
	Nieznana	obrzęki obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	duszność, spływanie wydzieliny z nosa po tylnej ścianie gardła
	Rzadko	dysfonia, skurcz oskrzeli, kaszel, podrażnienie gardła, ból części ustnej gardła, uczucie dyskomfortu w nosie
	Nieznana	astma

Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	kontaktowe zapalenie skóry, nadmierne owłosienie, nadmierne zabarwienie skóry wokół oczu
	Rzadko	pokrzywka, przebarwienie skóry, łysienie,
	Nieznana	wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg żółciowych	Rzadko	chromaturia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	wzmoczone pragnienie, zmęczenie

* działania niepożądane obserwowane podczas stosowania tymololu

Dodatkowe działania niepożądane, obserwowane podczas stosowania jednej z substancji czynnych, które potencjalnie mogą wystąpić w związku ze stosowaniem produktu Rozaduo.

Trawoprost

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergia sezonowa
Zaburzenia psychiczne	Lęk, bezsenność
Zaburzenia oka	Zapalenie błony naczyniowej oka, brodawki spojówek, wydzielina z oka, obrzęk wokół oczu, świąd powiek, wywinięcie powiek, zaćma, zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego, opryszczka narządu wzroku, zapalenie oka, fotspsja, wyprysk na powiekach, widzenie efektu halo, niedoczulica oka, zabarwienie komory przedniej oka, rozszerzenie źrenic, nadmierne zabarwienie rzęs, zgrubienie rzęs, ubytki w polu widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy, szum uszny
Zaburzenia naczyniowe	Zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia krwi, zwiększenie skurczowego ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nasilenia astmy, alergiczny nieżyt nosa, krwawienie z nosa, zaburzenia oddechowe, przekrwienie błony śluzowej nosa, suchość błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Reaktywacja wrzodu trawiennego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka, zaparcie, suchość jamy ustnej, ból brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	złuszczenie skóry, nieprawidłowa faktura

	włosów, alergiczne zapalenie skóry, zmiany barwy włosów, wypadanie brwi lub rzęs, świąd, nieprawidłowy porost włosów, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki Łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie
Badania diagnostyczne	Zwiększenie swoistego antygenu sterczowego

Tymolol

Podobnie jak inne leki podawane miejscowo do oka, tymolol jest wchłaniany do krążenia ogólnego. Może to powodować podobne działania niepożądane jak obserwowane w przypadku leków beta-adrenolitycznych działających ogólnie. Dodatkowe, wymienione działania niepożądane obejmują reakcje obserwowane dla całej klasy leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu leczniczego, patrz punkt 4.2.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	ogólnoustrojowe reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę, miejscową lub uogólnioną wysypkę, świąd, anafilaksję
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	halucynacje, bezsenność, koszmary senne, utrata pamięci
Zaburzenia układu nerwowego	niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych nużliwości mięśni (miastonii)
Zaburzenia oka	objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. pieczenie, klucie, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracji (patrz punkt 4.4), zmniejszenie wrażliwości rogówki, podwójne widzenie
Zaburzenia serca	obrzęk, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyń	objaw Raynaud'a, ziębnięcie dłoni i stóp
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, niestrawność, biegunka, suchość w ustach, bóle w nadbrzuszu, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka przypominająca łuszczycę lub zaostrenie łuszczycy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia czynności seksualnych, zmniejszone libido
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie

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 40 21 301, fax: +48 22 49-21-309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie wydaje się, aby możliwe było miejscowe przedawkowanie produktu leczniczego Rozaduo ani wystąpienie objawów toksycznych związanych z takim przedawkowaniem.

W przypadku przypadkowego połknięcia, objawy przedawkowania wynikające z ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych mogą obejmować bradykardię, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i niewydolność serca.

W razie przedawkowania produktu leczniczego Rozaduo leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Tymolol nie poddaje się łatwo dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki okulistyczne; preparaty przeciwjaskrowe i miotyki.

Kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Rozaduo zawiera dwie substancje czynne: trawoprost i maleinian tymololu. Te dwie substancje czynne zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez uzupełniające się mechanizmy działania, dzięki czemu połączone skutki działania obu leków powodują dodatkowe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z leczeniem każdym z nich stosowanym osobno.

Trawoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$, jest pełnym agonistą o dużej wybiórczości i powinowactwie do receptora prostaglandynowego FP; zmniejsza on ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej przez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i szlakiem naczyniówkowo-twardówkowym. U człowieka, obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego rozpoczyna się po około 2 godzinach od zakropienia, a najsilniejsze działanie występuje po 12 godzinach. Znaczące obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego może utrzymywać się przez okres ponad 24 godzin od podania pojedynczej dawki.

Tymolol jest nieselektywnym lekiem blokującym receptory adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na serce i działania stabilizującego błony komórkowe. Badania tonograficzne i fluorofotometryczne prowadzone u ludzi wskazują, że główne działanie tymololu jest związane ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej oraz niewielkim zwiększeniem jej odpływu.

Wtórne właściwości farmakologiczne

Trawoprost znacząco zwiększał przepływ krwi przez głowę nerwu wzrokowego u królików po 7 dniach miejscowego podawania do oka (1,4 mikrograma, raz na dobę).

Działania farmakodynamiczne

Efekty kliniczne

W dwunastomiesięcznym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą

z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły od 25 do 27 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu raz na dobę, rano, wynosiło od 8 do 10 mmHg. Spośród wszystkich punktów czasowych zebranych ze wszystkich wizyt lekarskich wykazano nie gorszą skuteczność (*non-inferiority*) produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu, w porównaniu z latanoprostem 50 mikrogramów/ml + tymololem 5 mg/ml w zakresie średniego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

W trzymiesięcznym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły od 27 do 30 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu raz na dobę, rano, wynosiło od 9 do 12 mmHg i było o 2 mmHg większe niż po stosowaniu trawoprostu 40 mikrogramów/ml raz na dobę, wieczorem oraz o 2 do 3 mmHg większe niż po stosowaniu tymololu 5 mg/ml dwa razy na dobę. Na podstawie wszystkich wizyt lekarskich obejmujących badanie zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie porannego średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (o godzinie 8 rano, po upływie 24 godzin od podania ostatniej dawki produktu zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu) w porównaniu z trawoprostem.

W dwóch trzymiesięcznych, kontrolowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły od 23 do 26 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu raz na dobę, rano, wynosiło od 7 do 9 mmHg. Średnie obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego były nie niższe, choć liczbowo mniejsze, niż uzyskiwane podczas jednoczesnego leczenia trawoprostem 40 mikrogramów/ml podawanym raz na dobę, wieczorem i tymololem 5 mg/ml, podawanym raz na dobę, rano.

W sześciotygodniowym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 24 do 26 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu (konserwowanego polyquaternium-1) raz na dobę, rano, wynosiło 8 mmHg i było równoważne skutkowi działania uzyskiwanemu po stosowaniu produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu (konserwowanego chlorkiem benzalkoniowym).

Kryteria włączenia były wspólne dla wszystkich badań za wyjątkiem kryteriów włączania dotyczących wartości wyjściowych ciśnienia wewnątrzgałkowego i odpowiedzi na wcześniejsze leczenie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe. Program klinicznych badań rozwojowych produktu zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu, obejmował zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów leczonych. Niewystarczająca odpowiedź na monoterapię nie stanowiła kryterium włączenia.

Dostępne dane sugerują, że podawanie produktu leczniczego wieczorem może mieć pewną przewagę z punktu widzenia średniego obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego. Zalecając sposób dawkowania należy uwzględnić wygodę pacjenta i prawdopodobieństwo zachowywania przezeń zaleconego schematu stosowania leku: rano bądź wieczorem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Trawoprost i tymolol wchłaniają się przez rogówkę. Trawoprost jest prolekiem, który w rogówce ulega szybkiej hydrolizie estrowej do aktywnego wolnego kwasu. Podczas podawania produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu

(konserwowanego polyquaternium-1) zdrowym ochotnikom (N=22) przez 5 dni, trawoprost w formie wolnego kwasu był nieoznaczalny w próbkach osocza większości (94,4%) ochotników i nieoznaczalny w żadnej z próbek pobieranych po upływie godziny od podania. W przypadkach, w których stężenia trawoprostu były oznaczalne (limit oznaczalności $\geq 0,01$ ng/ml) ich wartości wynosiły od 0,01 do 0,03 ng/ml. Podczas podawania produktu zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu raz na dobę średnia wartość C_{\max} tymololu w stanie stacjonarym wynosiła 1,34 ng/ml, a wartość T_{\max} wynosiła około 0,69 godziny.

Dystrybucja

U zwierząt, trawoprost w formie wolnego kwasu można oznaczyć w cieczy wodnistej w ciągu kilku pierwszych godzin od podania do oka produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu, a u ludzi w osoczu, tylko w ciągu pierwszej godziny po podaniu. Tymolol można oznaczyć u ludzi w cieczy wodnistej po podaniu tymololu do worka spojówkowego i w osoczu w ciągu 12 godzin od podania do worka spojówkowego produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu.

Biotransformacja

Metabolizm jest główną drogą eliminacji zarówno trawoprostu, jak i jego wolnego kwasu. Układowe szlaki metaboliczne trawoprostu są takie same jak szlaki metaboliczne endogennej prostaglandyny $F_{2\alpha}$, charakteryzujące się redukcją wiązań podwójnych w pozycji 13-14, utlenianiem grup 15-hydroksylowych i β -oksydacyjnym odczepianiem górnego łańcucha bocznego.

Tymolol jest metabolizowany dwiema drogami. Pierwsza prowadzi do powstania etanolaminowego łańcucha bocznego w pierścieniu tiadiazolowym, a druga do wytworzenia etanolowego łańcucha bocznego przy atomie azotu pierścienia morfolinowego oraz drugiego podobnego łańcucha bocznego z grupą karbonylową, sąsiadującego z atomem azotu. Wartość $t_{1/2}$ tymololu w osoczu po podaniu do worka spojówkowego produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu, wynosi 4 godziny.

Eliminacja

Trawoprost w formie wolnego kwasu oraz jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Mniej niż 2% dawki trawoprostu podanej do worka spojówkowego jest wydalane z moczem w formie wolnego kwasu. Tymolol i jego metabolity wydalane są głównie przez nerki. Około 20% dawki tymololu wydala się z moczem w formie niezmienionej, a pozostała część w formie metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U małp wykazano, że podawanie produktu leczniczego zawierającego trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu dwa razy na dobę powodowało zwiększenie szpary powiekowej i zwiększenie pigmentacji tęczówki podobne do obserwowanego podczas podawania prostanoidów do oka.

W badaniach prowadzonych na hodowlach ludzkich komórek rogówki oraz na królikach, po podaniu miejscowym do oka, produkt leczniczy zawierający trawoprost + tymolol 40 mikrogramów + 5 mg w postaci kropli do oczu konserwowany polyquaternium-1 wywoływał minimalne działanie toksyczne na powierzchni oka w porównaniu do kropli do oczu konserwowanych chlorkiem benzalkoniowym.

Trawoprost

Miejscowe podawanie trawoprostu małpom do prawego worka spojówkowego, w stężeniu do 0,012%, dwa razy na dobę przez rok, nie powodowało żadnych ogólnych działań toksycznych.

Badania toksycznego wpływu trawoprostu na rozrodczość prowadzono na szczurach, myszach i królikach, z zastosowaniem ogólnej drogi podawania. Obserwowane zmiany wiązały się z agonistycznym oddziaływaniem na receptor FP macicy i objawiały się wczesną śmiertelnością płodów, poimplantacyjną utratą płodów, działaniami toksycznymi na płód. Podawanie ogólne trawoprostu w okresie organogenezy ciężarnym samicom szczurów w dawkach ponad 200 razy większych od dawek klinicznych, powodowało zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych. U ciężarnych samic

szczurów otrzymujących ^3H -trawoprost, niewielki poziom radioaktywności oznaczano w płynie owodniowym i w tkankach płodu. Badania wpływu na rozrodczość i rozwój wykazały silny wpływ trawoprostu na utratę płodów, którą obserwowano z dużą częstością u szczurów i myszy (odpowiednio przy stężeniach w osoczu 180 pg/ml i 30 pg/ml) przy ekspozycji od 1,2 do 6 razy większej od narażenia klinicznego (do 25 pg/ml).

Tymolol

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka ze strony tymololu. Badania toksyczności reprodukcyjnej tymololu wykazały opóźnienie kostnienia u płodów szczurów przy braku niekorzystnego wpływu na rozwój pourodzeniowy (po stosowaniu dawek 7000 razy przekraczających dawkę kliniczną) i zwiększenie resorpcji płodów u królików (po stosowaniu dawek 14 000 razy przekraczających dawkę kliniczną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek, roztwór
Makrogloglicerolu hydroksystearynian 40
Trometamol
Disodu edetynian
Kwas borowy
Mannitol
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań lub woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać butelkę w saszetce w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu: brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z PP o pojemności 5 ml, z kroplomierzem z LDPE i wieczkiem z HDPE lub HDPE/LDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, umieszczona w saszetce. Każda butelka zawiera 2,5 ml roztworu.
Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań: 1, 3, 4 lub 6 butelek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24288

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

19/09/2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28/05/2021