

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dorzolamide + Timolol Indoco, (20 mg + 5 mg)/ml, krople do oczu, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 20 mg dorzolamidu (w postaci chlorowodoru dorzolamidu), oraz 5 mg tymololu (w postaci maleinianu tymololu).

Każda kropla (około 0,03 ml) zawiera 0,58 mg dorzolamidu i 0,15 mg tymololu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,075 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, bezbarwny do prawie bezbarwnego, lekko lepki roztwór bez widocznych cząstek stałych, o pH pomiędzy 5,5 i 5,8 i osmolarności wynoszącej 242-323 mOsmol/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu roztwór wskazany jest w leczeniu zwiększonego ciśnienia śródgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia (pseudoeksfoliacji), gdy monoterapia lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka wynosi jedną kroplę Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu, roztwór, 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.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności umycia rąk przed zastosowaniem leku oraz że należy unikać kontaktu zakraplacza z powierzchnią lub okolicą oka.

Należy także udzielić pacjentowi 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 kroplami do oczu Dorzolamide + Timolol Indoco.

### *Instrukcja stosowania*

1. Przed pierwszym użyciu produktu należy upewnić się, że pierścień gwarancyjny znajdujący się na szyjce butelki jest nieuszkodzony. W nieotwieranej butelce szczelina występująca pomiędzy butelką a zakrętką jest prawidłowa.
2. Zdjąć 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.

### *Dzieci i młodzież*

Skuteczność stosowania produktu leczniczego Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu roztwór u dzieci nie została określona.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu, roztwór u dzieci w wieku poniżej 2 lat (Informacje dotyczące bezpieczeństwa u dzieci w wieku  $\geq 2$  lat i poniżej 6 lat, patrz punkt 5.1).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu roztwór 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 nie kontrolowanym przez rozrusznik, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogenym,
- ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) lub kwasicią 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 produktu złożonego.

### **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 produktu leczniczego, 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 oddychania:*

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.

Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu roztwór należy stosować ostrożnie u osób z łagodną lub umiarkowaną 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 inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, ten produkt leczniczy może być wchłaniany do krążenia ogólnego.

Dorzolamid zawiera grupę sulfonamidową, typową dla wszystkich sulfonamidów. Z tego względu po podaniu miejscowym mogą wystąpić takie same działania niepożądane, jak po podaniu sulfonamidów ogólnoustrojowo, w tym ciężkie reakcje np. w postaci zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej epidermolizy naskórka. W przypadku stwierdzenia objawów ciężkich działań niepożądanych lub nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Miejscowe działania niepożądane dotyczące oczu, podobne do tych obserwowanych podczas stosowania kropli do oczu zawierających chlorowodorek dorzolamidu, obserwowano podczas stosowania tego produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia takich działań należy rozważyć odstawienie produktu Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu roztwór.

Podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych pacjenci, u których w wywiadzie występuje atopia lub ciężkie reakcje anafilaktyczne na wiele alergenów, mogą wykazywać większą nadwrażliwość na ekspozycję na alergeny i mogą nie reagować na dawki adrenaliny zwykle stosowane 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 lek beta-adrenolityczny o działaniu ogólnym. U tych pacjentów należy ściśle obserwować reakcję. Nie zaleca się stosowania jednocześnie dwóch podawanych miejscowo leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz punkt 4.5).

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

#### *Odstawienie leku*

Tak jak w przypadku działających ogólnie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jeżeli u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca konieczne będzie przerwanie leczenia tymololem podawanym do oka, 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. Gwałtowne przerwanie terapii lekami beta-adrenolitycznymi 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. adrenalinę. Jeśli pacjent stosuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

Terapia lekami beta-adrenolitycznymi może pogorszyć objawy *myasthenia gravis*.

#### Dodatkowe skutki hamowania 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 leczniczego Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu roztwór, nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ produkt Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu, miejscowo stosowany inhibitor anhidrazy 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 pacjentów z ostrą jaskrą 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) po wewnątrzgałkowym zabiegu chirurgicznym, odnotowano obrzęk i nieodwracalną dekompensację rogówki podczas stosowania dorzolamidu. Możliwość rozwoju obrzęku rogówki jest bardziej prawdopodobna u pacjentów ze zmniejszoną liczbą komórek śródbłonna. Zalecając stosowanie produktu leczniczego Dorzolamide + Timolol Indoco 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 przeciwwjaskrowych, u niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia stwierdzono zmniejszającą się reakcję na maleinian tymololu w postaci kropli do oczu. Jednak w badaniach klinicznych obejmujących 164 pacjentów obserwowanych przez co najmniej 3 lata, nie zaobserwowano istotnych różnic w wartości średniego ciśnienia śródgałkowego po początkowej stabilizacji.

#### Stosowanie soczewek kontaktowych

Produkt Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu, roztwór zawiera benzalkoniowy chlorek jako substancję konserwującą, który może powodować podrażnienie oka. Przed podaniem leku należy usunąć soczewki kontaktowe i założyć je ponownie dopiero po co najmniej 15 minutach. Benzalkoniowy chlorek powoduje przebarwienie miękkich soczewek kontaktowych.

#### Dzieci i młodzież

Patrz punkt 5.1.

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

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu, roztwór z innymi produktami leczniczymi.

W badaniu klinicznym nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z następującymi produktami leczniczymi działającymi ogólnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-I), 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 antyarytmiczne (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 Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu, roztwór 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 do stosowania do oczu i adrenaliny (epinefryny).

Leki beta-adrenolityczne 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 Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu roztwór nie należy stosować w okresie ciąży.

Dorzolamid

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego 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 jest wystarczającej ilości danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Nie należy stosować tymololu w czasie 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 leku do pokarmu kobiecego 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 Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem 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 produktu leczniczego zawierającego dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu obserwowane działania niepożądane odpowiadały tym, które zgłaszano wcześniej w związku z podawaniem dorzolamidu chlorowodoru i (lub) tymololu maleinianu.

Podczas badań klinicznych produkt leczniczy zawierający dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu podawano 1035 pacjentom. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie tego produktu leczniczego z powodu miejscowych działań niepożądanych ze strony oka; około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego z powodu wystąpienia miejscowych działań niepożądanych wskazujących na alergię lub nadwrażliwość (takich jak stan zapalny powieki i zapalenie spojówki).

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.

Następujące działania niepożądane obserwowano po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu, roztwór lub jednego z jego składników w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu na rynek:

Bardzo często: (>1/10)

Często: (>1/100, <1/10)

Niezbyt często: (>1/1000, <1/100)

Rzadko: (>1/10 000, <1/1000)

Bardzo rzadko: (<1/10 000)

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 , krople do oczu, roztwór				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczyń i naczyń ruchomych, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja	
	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczyń i naczyń ruchomych, pokrzywka, wysypka miejscowa oraz ogólna, anafilaksja	świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór					hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór			depresja*	bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci	halucynacja**
Zaburzenia układu nerwowego	Chlorowodorek dorzolamidu krople do oczu, roztwór		ból głowy*		zawroty głowy*, parestezje*	
	Maleinian tymololu		ból głowy*	zawroty głowy,	parestezje*, nasilenie	

	krople do oczu, roztwór			omdlenie*	przedmiotow ych i podmiotowyc h objawów <i>Myastenia gravis</i> , osłabienie popędu płciowego*, incydent naczyniowo- mózgowy*, niedokrwieni e mózgu	
<b>Zaburzenia oka</b>	Dorzolamide + Timolol Indoco krople do oczu, roztwór	pieczenie i kłucie	nastryknięci e spojówki, niewyraźne widzenie, erozje rogówki, swędzenie oczu, łzawienie			
	Chlorowodore k dorzolamidu krople do oczu, roztwór		stan zapalny powiek*, podrażnienie powiek*	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*	podrażnienie z zaczerwienie niem* i bóllem*, sklejanie powiek*, przemijająca krótkowzroc ność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, hipotonia gałki ocznej*, odwarstwieni e naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych) *	uczucie ciała obcego w oku****
	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór		przedmiotow e i podmiotowe objawy podrażnienia oka, w tym zapalenie brzegów	zaburzenia widzenia, w tym zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu	opadanie powieki, dwojenie (podwójne widzenie), odwarstwieni e naczyniówki	swędzenie oczu, łzawienie, zaczerwienien i e, niewyraźne widzenie, erozje



			powiek*, zapalenie rogówki*, osłabienie czucia rogówkowego o i objawy suchego oka*	odstawienia leku zwiążącego żrenicę)*	po zabiegach filtracyjnych* (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)	rogówki
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór				szumy uszne*	
<b>Zaburzenia serca</b>	Chlorowodorek dorzolamidu krople do oczu, roztwór					kołatanie serca ****
	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór			bradykardia*	ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa niewydolność serca*, zatrzymanie czynności serca*, blok serca	blok przedsionkowy o -komorowy, niewydolność serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór				niskie ciśnienie*, chromanie, zjawisko Raynauda*, zimne dłonie i stopy*	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Dorzolamide + Timolol Indoco krople do oczu, roztwór		zapalenie zatok		skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, rzadkoskurcz oskrzeli	
	Chlorowodorek dorzolamidu krople do oczu, roztwór				krwawienie z nosa*	duszność ****
	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór			duszność	skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z występujący mi uprzednio	

					stanami spastycznymi oskrzeli)*, niewydolność oddechowa, kaszel*	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Dorzolamid + tymolol krople do oczu, roztwór	zaburzenia smaku				
	Chlorowodorek dorzolamidu krople do oczu, roztwór		nudności		podrażnienie gardła, suchość jamy ustnej*	
	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór			nudności*, niestrawność	biegunka, suchość jamy ustnej	zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Dorzolamid + tymolol krople do oczu, roztwór				kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka	
	Chlorowodorek dorzolamidu krople do oczu, roztwór				wysypka*	
	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór				łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy*	wysypka skórna
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór				toczeń rumieniowaty układowy	bóle mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Dorzolamid + tymolol krople do oczu, roztwór			kamica moczowa		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Maleinian tymololu krople do oczu, roztwór				choroba Peyroniego*, osłabienie popędu płciowego	zaburzenia funkcji seksualnych
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Chlorowodorek dorzolamidu krople do oczu, roztwór		osłabienie/zmęczenie*			
	Maleinian			osłabienie/		

	tymololu krople do oczu, roztwór			zmęczenie*		
--	--	--	--	------------	--	--

\*Działania niepożądane, które odnotowano również po wprowadzeniu go do obrotu produktu leczniczego zawierającego dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu.

\*\*Dodatkowe działania niepożądane obserwowane u osób stosujących okulistyczne leki beta-adrenolityczne, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego dorzolamid z tymololem.

\*\*\* Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu tymololu.

\*\*\*\*Działanie niepożądane obserwowane podczas stosowania dorzolamidu

#### 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](mailto:ndl@urpl.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 Dorzolamide + Timolol Indoco krople do oczu, roztwór.

#### 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 przedawkowania u ludzi w wyniku przypadkowego lub umyślnego spożycia chlorowodoru dorzolamidu. 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

Dorzolamide + Timolol Indoco zawiera dwie substancje czynne: chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu. Każda z nich obniża podwyższone ciśnienie śródgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, jednak mechanizm działania tych substancji jest różny.

Chlorowodorek dorzolamidu silnie hamuje ludzką anhidrazę węglanową II. Hamowanie anhidrazy 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. Maleinian tymololu jest nieselektywnym inhibitorem receptorów beta-adrenergicznych. Dokładny mechanizm działania maleinianu tymololu w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego 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 odpływu cieczy wodnistej. Połączony efekt działania obu tych substancji powoduje większe obniżenie ciśnienia śródgałkowego niż każda z tych substancji podawana osobno.

Po miejscowym podaniu Dorzolamide + Timolol Indoco obniża podwyższone ciśnienie śródgałkowe bez względu na to, czy jest ono związane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i związanego z jaskrą ograniczenia pola widzenia. Ten produkt leczniczy zmniejsza ciśnienie śródgałkowe nie powodując często towarzyszących przyjmowaniu miotyków działań niepożądanych, takich jak: nocna ślepota, kurecz akomodacji i zwężenie źrenicy.

### Działania farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy porównywano działanie produktu leczniczego zawierającego dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu wyrażające się obniżeniem ciśnienia śródgałkowego względem 0,5% roztworu tymololu i 2,0% roztworu dorzolamidu, podawanych osobno i razem. Produkt leczniczy zawierający dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu podawano dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Grupę badaną stanowili pacjenci z jaskrą lub podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym, u których uznano za właściwe stosowanie w badaniach terapii współistniejącej. Do tej grupy należeli zarówno pacjenci dotychczas nieleczeni, jak i pacjenci, u których zastosowanie tymololu w monoterapii nie dawało odpowiednich wyników. Większość pacjentów przed włączeniem do badania stosowała miejscowy lek beta-adrenolityczny w monoterapii. Analiza wyników badań połączonych wykazała, że produkt leczniczy zawierający dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu podawany dwa razy na dobę powodował większe obniżenie ciśnienia śródgałkowego niż stosowany w monoterapii 2% roztwór dorzolamidu podawany trzy razy na dobę lub 0,5% roztwór tymololu podawany dwa razy na dobę. Obniżenie ciśnienia śródgałkowego podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu dwa razy na dobę było takie samo, jak obniżenie ciśnienia śródgałkowego podczas jednoczesnego stosowania dorzolamidu dwa razy na dobę i tymololu dwa razy na dobę. Produkt leczniczy zawierający dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu podawany dwa razy na dobę obniżał ciśnienie śródgałkowe mierzone w różnych punktach czasowych w ciągu całego dnia i efekt ten utrzymywał się w trakcie długotrwałego stosowania.

### Dzieci i młodzież

Przeprowadzono trzymiesięczne kontrolowane badanie, którego pierwszoplanowym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu chlorowodoru dorzolamidu przeznaczonego do stosowania w okulistyce u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 pacjentów w wieku 2 lata lub powyżej, ale poniżej 6 lat, u których ciśnienie śródgałkowe było niedostatecznie kontrolowane mimo monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymywało produkt leczniczy zawierający dorzolamid z tymololem w postaci kropli do oczu w otwartej fazie badania. Nie

określono skuteczności leczenia u tych pacjentów. Produkt leczniczy zawierający dorzolamid z tymololem w postaci 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

### *Chlorowodorek dorzolamidu*

W przeciwieństwie do doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej podanie miejscowe chlorowodoru dorzolamidu umożliwia bezpośrednie działanie leku 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 obniżeniu ciśnienia śródgałkowego 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 wolnego leku 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 niezmięnionej. Jego metabolit jest także wydalany w moczu. Po zakończeniu stosowania leku następuje nieliniowe zmniejszanie stężenia dorzolamidu w erytrocytach. Początkowo następuje szybkie zmniejszenie 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 metabolitu. Stopień zahamowania anhidrazy 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 chlorowodoru dorzolamidu. 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 anhidrazy węglanowej ani istotnych klinicznie ogólnych działań niepożądanych, które można z tym wiązać.

### *Maleinian tymololu*

W badaniu z udziałem sześciu osób, dotyczącym stężenia substancji czynnej w osoczu, ekspozycję układową na tymolol określano po stosowaniu miejscowym dwa razy na dobę maleinianu tymololu 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 kręgow.

### 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 chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu lub jednocześnie podawano chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu. Badania in vitro i in vivo przeprowadzone dla każdego ze składników nie ujawniły działania mutagennego. Z tego względu zastosowanie produktu leczniczego Dorzolamid + Tymolol Indoco, krople do oczu, roztwór 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  
Mannitol (E 241)  
Sodu cytrynian (E 331)  
Sodu wodorotlenek (E 524) (do dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Sterylizowana promieniowaniem gamma, półprzezroczysta butelka z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) z kroplomierzem z LDPE i z zakrętką z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), umieszczona w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy Dorzolamide + Timolol Indoco, krople do oczu roztwór jest dostępny w następujących wielkościach opakowań:

1 x 5 ml (jedna butelka po 5 ml)  
3 x 5 ml (trzy butelki po 5 ml)  
6 x 5 ml (sześć 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**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Indoco Remedies Czech s.r.o.  
Třtinová 260/1, Čakovice  
196 00 Prague 9  
Republika Czeska

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

23762

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

22/02/2017

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

10/12/2021