CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUOKOPT, 20 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

(Dorzolamidum + Timololum)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 22,25 mg dorzolamidu chlorowodorku, co odpowiada 20 mg dorzolamidu i 6,83 mg tymololu maleinianu, co odpowiada 5 mg tymololu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór, o pH pomiędzy 5,3 a 5,9 i osmolalności 240 do 300 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

DUOKOPT jest wskazany w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczania (pseudoeksfoliacji), gdy monoterapia lekiem beta-adrenolitycznym stosowanym miejscowo jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka wynosi jedną kroplę DUOKOPT do (worka spojówkowego) chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Ten produkt leczniczy jest jałowym (sterylnym) roztworem, który nie zawiera środków konserwujących.

Dzieci i młodzież
Nie określono skuteczności połączenia dorzolamidu i tymololu u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat. (Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku ≥ 2 i < 6 lat, patrz punkt 5.1).

Sposób podawania:

Jeżeli równocześnie z lekiem DUOKOPT stosowane są inne krople do oczu, należy zachować co najmniej 10 minut przerwy pomiędzy podaniem leków.

Należy poinstruować pacjentów, aby unikali dotykania końcówką butelki do powierzchni lub okolic oka.

Należy także poinstruować pacjentów, że w przypadku niewłaściwego postępowania roztwory do oczu mogą zostać zanieczyszczone bakteriami, które mogą spowodować zakażenie oczu. Stosowanie zanieczyszczonego roztworu może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia oczu, a nawet utraty wzroku.

Pacjentów należy pouczyć, jak następuje:

Przed pierwszym użyciem leku należy sprawdzić, czy nakrętka zabezpieczająca jest nienaruszona. Następnie odkręcić mocno nakrętkę zabezpieczającą, aby otworzyć butelkę.

1. Przed każdym użyciem należy dokładnie umyć ręce i zdjąć nasadkę z końcówki butelki. Unikać kontaktu końcówki butelki z palcami.

Nacisnąć kilka razy butelkę skierowaną zakraplaczem do dołu, aby aktywować mechanizm pompujący, aż pojawi się pierwsza kropla. Procedura ta dotyczy tylko pierwszego użycia leku i nie jest konieczna przy kolejnych podaniach.

2. Umieścić kciuk na zakładce na górze butelki, a palec wskazujący na podstawie butelki. Następnie umieścić również środkowy palec na drugiej zakładce przy podstawie butelki. Trzymać butelkę do góry dnem.

3. W celu zastosowania, przechylić głowę lekko do tyłu i przytrzymać butelkę zakraplaczem skierowanym do dołu pionowo nad okiem. Palcem wskazującym drugiej ręki pociągnąć dolną powiekę lekko w dół. Utworzona przestrzeń nazywa się dolnym załamkiem worka spojówkowego. Należy unikać kontaktu końcówki butelki z palcami lub oczami.

Aby wpuścić kroplę do dolnego załamka worka spojówkowego chorego oka (oczu), należy ścisnąć butelkę **krótko i mocno**. Ze względu na automatyczne dozowanie, kropla jest uwalniana dokładnie przy każdym pompowaniu.

Jeśli kropla nie spada, należy delikatnie potrząsnąć butelką w celu usunięcia kropli pozostałej na końcówce. W takim przypadku należy powtórzyć krok 3.

4. Po zakropleniu ucisnąć wewnętrzny kącik oka w pobliżu nosa lub zamknąć powieki na 2 minuty, aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe. Może to prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia działania miejscowego.

5. Natychmiast po użyciu nałożyć nakrętkę na końcówkę butelki.

4.3 Przeciwwskazania

DUOKOPT jest przeciwwskazany u pacjentów z:
- nadwrażliwością na jedną lub obie substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- nadreaktywnością dróg oddechowych, w tym astmą oskrzelową występującą aktualnie lub w wywiadzie lub z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc;
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym przy użyciu rozrusznika, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogennym;
- ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasicą hiperchloremiczną

Powyższe przeciwwskazania dotyczą pojedynczych substancji czynnych i nie są charakterystyczne dla produktu złożonego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie układowe

Chociaż tymolol podawany jest miejscowo, wchłaniany jest ogólnoustrojowo. Z uwagi na zawartość składnika o działaniu beta-adrenolitycznym, tymololu, 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. Aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

Działanie na układ sercowo-naczyniowy i na układ oddechowy

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 względem występowania oznak wskazujących na pogorszenie tych schorzeń oraz działań niepożądanych.

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

Zaburzenia naczyniowe
Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (tj. z ciężką postacią choroby Raynauda lub z zespołem Raynauda) należy leczyć z zachowaniem ostrożności.

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

DUOKOPT należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekką lub umiarkowanie ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i tylko wówczas, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek
Nie badano stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dlatego należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u tych pacjentów.

Układ immunologiczny i nadwrażliwość na lek
Chociaż ten produkt leczniczy podawany jest miejscowo, może być wchłaniany ogólnoustrojowo. Dorzolamid zawiera grupę sulfonamidową występującą we wszystkich sulfonamidach. 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 Stevens-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka. W przypadku stwierdzenia objawów ciężkich działań niepożądanych lub nadwrażliwości należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego.

Podczas stosowania tego produktu leczniczego stwierdzano miejscowe działania niepożądane dotyczące oczu, podobne do tych obserwowanych podczas stosowania kropli do oczu zawierających dorzolamidu chlorowodorek. W przypadku wystąpienia tego typu objawów należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego DUOKOPT.

Reakcje anafilaktyczne
Podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono atopię lub ciężkie reakcje anafilaktyczne na różne alergeny, może wystąpić zwiększona reaktywność na

powtórny kontakt z tymi alergenami, a pacjenci mogą nie reagować na dawki adrenaliny stosowane zwykle w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Jednocześnie stosowane leki

Dodatkowe skutki hamowania anhydrazy węglanowej
Leczenie doustnymi inhibitorami anhydrazy węglanowej związane jest z występowaniem kamicy układu moczowego na skutek zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, szczególnie u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie. Chociaż podczas stosowania połączenia dorzolamidu z tymololem w postaci ze środkiem konserwującym nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ DUOKOPT zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhydrazy węglanowej, który jest wchłaniany ogólnoustrojowo, u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie ryzyko wystąpienia kamicy układu moczowego może być zwiększone podczas stosowania tego produktu leczniczego.

Inne leki beta-adrenolityczne
Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe czy też znane ogólnoustrojowe skutki hamowania receptorów beta-adrenergicznych mogą być silniejsze w przypadku podania tymololu pacjentom przyjmującym już lek beta-adrenolityczny o działaniu ogólnoustrojowym. Tych pacjentów należy ściśle obserwować. Nie zaleca się stosowania jednocześnie dwóch podawanych miejscowo leków o działaniu beta-adrenolitycznym (patrz punkt 4.5).

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

Odstawienie leku
Tak jak w przypadku działających ogólnie leków beta-adrenolitycznych, 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:
Leki o działaniu beta-adrenolitycznym należy stosować ostrożnie u pacjentów podatnych na występowanie samoistnej hipoglikemii lub u osób z nieustabilizowaną cukrzycą, ponieważ beta-adrenolityki mogą maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej hipoglikemii.

Leki beta-adrenolityczne mogą także maskować niektóre objawy nadczynności tarczycy. Gwałtowne przerwanie terapii lekami beta-adrenolitycznymi może spowodować nasilenie objawów choroby.

Znieczulenie do zabiegów operacyjnych
Leki okulistyczne o działaniu beta-adrenolitycznym mogą blokować ogólnoustrojowe pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych przez takie leki jak np. adrenalina. Jeśli pacjent stosuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

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

Działanie na oczy

W leczeniu pacjentów z ostrą jaskrą zamykającego się kąta, oprócz stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, dodatkowo konieczna jest interwencja terapeutyczna. Nie badano zastosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ostrą jaskrą zamykającego się kąta.

U pacjentów z istniejącymi wcześniej przewlekłymi uszkodzeniami rogówki i (lub) po wewnątrzgałkowym zabiegu chirurgicznym odnotowano obrzęk i nieprzemijającą dekompensację rogówki podczas stosowania dorzolamidu. Istnieje większa możliwość rozwoju obrzęku rogówki u pacjentów ze zmniejszoną liczbą komórek śródbłonka. Zalecając stosowanie produktu leczniczego DUOKOPT pacjentom z tej grupy, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności.

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

Choroby rogówki
Leki beta-adrenolityczne stosowane do oczu mogą powodować objawy suchego oka. Pacjentów z chorobami rogówki należy leczyć z ostrożnością.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwjaskrowych, 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 stwierdzono istotnych różnic w wartości średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego po początkowej stabilizacji.

Stosowanie soczewek kontaktowych
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów stosujących soczewki kontaktowe.

Sportowcy
Stosowanie produktu DUOKOPT może spowodować pozytywne wyniki podczas kontroli antydopingowej.

Dzieci i młodzież
Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego DUOKOPT z innymi produktami leczniczymi.

W badaniu klinicznym nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania połączenia dorzolamidu z tymololem 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 hormonami (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 monoaminooksydazy (MAO).

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

Chociaż połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym podawane 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, które mogą nastąpić po odstawieniu klonidyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie należy stosować produktu DUOKOPT podczas ciąży.

Dorzolamid
Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. U królików podawanie dorzolamidu w dawkach toksycznych dla matek wywoływało działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

Tymolol
Brak 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 ogólnoustrojowego podano w punkcie 4.2.

W badaniach epidemiologicznych nie wykazano potencjału wywoływania wad rozwojowych, ale stwierdzono ryzyko zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych podawanych doustnie. Oprócz tego u noworodków obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, hipotensję, zespół zaburzeń oddechowych oraz hipoglikemię), kiedy leki beta-adrenolityczne były podawane 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.

Leki beta-adrenolityczne przenikają do mleka ludzkiego. Jednak w przypadku podawania terapeutycznych dawek tymololu w postaci kropli do oczu 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 ogólnoustrojowego podano w punkcie 4.2. Jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego DUOKOPT, nie zaleca się karmienia piersią.

Płodność
Dane są dostępne dla każdej substancji czynnej, a nie dla tej kombinacji dorzolamidu chlorowodorku i tymololu maleinianu. Jednakże w dawkach terapeutycznych tego produktu leczniczego w postaci kropli do oczu nie oczekuje się wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. DUOKOPT wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn: w przypadku innych preparatów do oczu podanie kropli do oczu może powodować przemijające niewyraźne widzenie. Dopóki nie powróci normalne widzenie, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badania klinicznego z zastosowaniem połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci bez środka konserwującego obserwowane działania niepożądane odpowiadały tym, które zgłaszano wcześniej w związku z podawaniem połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym, dorzolamidu chlorowodorku i (lub) tymololu maleinianu.

Podczas badań klinicznych 1035 pacjentom podawano połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało leczenie połączeniem

dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym z powodu miejscowych działań niepożądanych dotyczących oka; około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało terapię z powodu wystąpienia miejscowych działań niepożądanych wskazujących na alergię lub nadwrażliwość (takich jak stan zapalny powieki i zapalenie spojówek).

W badaniu porównawczym z dawkowaniem wielokrotnym i podwójnie ślepą próbą wykazano, że profil bezpieczeństwa połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci bez środka konserwującego jest taki sam jak profil połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym.

Tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Może to powodować wystąpienie podobnych działań niepożądanych, jakie obserwuje się po podaniu ogólnym leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym.

Podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci bez środka konserwującego lub jednym z jego składników czynnych:

Zdarzenia niepożądane są sklasyfikowane według częstości w następujący sposób: Bardzo często: (≥ 1/10), Często: (≥ 1/100 do < 1/10), Niezbyt często: (≥ 1/1000 do < 1/100), Rzadko: (≥ 1/10 000 do < 1/1000), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	**Formuła**	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Nieznana****
Zaburzenia układu immunologicznego	Połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci bez środka konserwującego				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja	
	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa i uogólniona, anafilaksja	świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu					hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu			depresja*	bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci	omamy

Zaburzenia układu nerwowego	Roztwór dorzolamidu chlorowodorku w kroplach do oczu		ból głowy*		zawroty głowy*, parestezje*	
	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu		ból głowy*	zawroty głowy*, omdlenie*	parestezje*, nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów *Myastenia gravis*, osłabienie popędu płciowego*, incydent naczyniowo-mózgowy*, niedokrwienie mózgu*	
Zaburzenia oka	Połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci bez środka konserwującego	pieczenie i kłucie	nastrzyknięcie spojówki, niewyraźne widzenie, ubytki nabłonka rogówki, swędzenie oczu, łzawienie			
	Roztwór dorzolamidu chlorowodorku w kroplach do oczu		stan zapalny powiek*, podrażnienie powiek*	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*	podrażnienie z zaczerwienieniem*, ból*, sklejanie powiek*, przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, hipotonia gałki ocznej*, odłączenie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*	uczucie ciała obcego w oku, światłowstręt
	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu		przedmiotowe i podmiotowe objawy podrażnienia oka, w tym zapalenie brzegów powiek*, zapalenie rogówki*, osłabienie czucia rogówkowego i objawy suchego oka*	zaburzenia widzenia, w tym zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)*	odłączenie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych* (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)	swędzenie oczu, łzawienie, zaczerwienienie, niewyraźne widzenie, ubytki nabłonka rogówki

Zaburzenia ucha i błędnika	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu				szumy uszne*	
Zaburzenia serca	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu			bradykardia*	ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa niewydolność serca*, zatrzymanie czynności serca*, blok serca	blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca
	Roztwór dorzolamidu chlorowodorku w kroplach do oczu					kołatanie serca, częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	Roztwór dorzolamidu chlorowodorku w kroplach do oczu					nadciśnienie tętnicze
	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu				niskie ciśnienie*, chromanie, objaw Raynauda*, zimne dłonie i stopy*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci bez środka konserwującego		zapalenie zatok		skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, rzadkoskurcz oskrzeli	
	Roztwór dorzolamidu chlorowodorku w kroplach do oczu				krwawienie z nosa*	duszność
	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu			duszność*	skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, niewydolność oddechowa, kaszel*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci bez	zaburzenia smaku				

	środka konserwującego					
	Roztwór dorzolamidu chlorowodorku w kroplach do oczu		nudności*		podrażnienie gardła, suchość jamy ustnej*	
	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu			nudności*, niestrawność*	biegunka, suchość jamy ustnej*	zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci bez środka konserwującego				kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka	
	Roztwór dorzolamidu chlorowodorku w kroplach do oczu				wysypka*	
	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu				łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy*	wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu				toczeń rumieniowaty układowy	bole mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci bez środka konserwującego			kamica moczowa		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu				choroba Peyroniego*, osłabienie popędu płciowego	zaburzenia funkcji seksualnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Roztwór dorzolamidu chlorowodorku w kroplach do oczu		osłabienie, zmęczenie*			
	Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu			osłabienie, zmęczenie*		

* Działania niepożądane, które odnotowano również podczas stosowania połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym po wprowadzeniu produktu do obrotu.
** Dodatkowe działania niepożądane obserwowane u osób stosujących okulistyczne leki beta-adrenolityczne, które mogą wystąpić podczas stosowania połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci bez środka konserwującego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301
Faks: +48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak uzyskanych u ludzi danych dotyczących przedawkowania w wyniku przypadkowego lub umyślnego spożycia połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym lub bez niego.

Objawy
Otrzymywano zgłoszenia dotyczące nieumyślnego przedawkowania tymololu maleinianu w postaci kropli do oczu, skutkujące wystąpieniem objawów ogólnych podobnych do występujących po przedawkowaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne działających ogólnoustrojowo, takich jak: zawroty głowy, ból głowy, skrócenie oddechu, zwolnienie czynności serca, skurcz oskrzeli i zatrzymanie czynności serca. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych, których należy spodziewać się w przypadku przedawkowania dorzolamidu, należą zaburzenia elektrolitowe, rozwój kwasicy oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dostępne są jedynie ograniczone informacje dotyczące przedawkowania u ludzi w wyniku przypadkowego lub umyślnego spożycia dorzolamidu chlorowodorku. Po przyjęciu doustnym 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 wartość pH krwi. W badaniach wykazano, że trudno jest usunąć tymolol z organizmu za pomocą hemodializy.

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

DUOKOPT zawiera dwie substancje czynne: dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Każdy z tych dwóch składników obniża podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, jednak mechanizm działania tych substancji jest różny.

Chlorowodorek dorzolamidu silnie hamuje ludzką anhydrazę węglanową II. Hamowanie anhydrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie objętości wydzielanej cieczy wodnistej, prawdopodobnie przez zmniejszenie szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych i wynikającym z tego ograniczeniem transportu sodu i płynu. Tymololu maleinian jest nieselektywnym inhibitorem 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 odpływu cieczy wodnistej. Połączone działanie obu tych substancji powoduje większe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż każda z tych substancji podawana osobno.
Po miejscowym podaniu DUOKOPT obniża podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe bez względu na to, czy jest ono związane z jaskrą, czy nie. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i związanego z jaskrą utratą pola widzenia. Ten produkt leczniczy zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe, nie powodując często towarzyszących przyjmowaniu miotyków działań niepożądanych, takich jak: nocna ślepota, skurcz akomodacji i zwężenie źrenicy

DUOKOPT to krople do oczu, roztwór bez środków konserwujących, dostarczane w butelce wielodawkowej z pompką.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie kliniczne
W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy porównywano działanie polegające na obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym, podawanego dwa razy na dobę (rano i wieczorem), względem 0,5% roztworu tymololu i 2,0% roztworu dorzolamidu, podawanych osobno i razem, u pacjentów z jaskrą lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których uznano za właściwe stosowanie w badaniach terapii skojarzonej. 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 połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym podawane dwa razy na dobę powodowało większe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż stosowany w monoterapii 2% roztwór dorzolamidu podawany trzy razy na dobę lub 0,5% roztwór tymololu podawany dwa razy na dobę. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas stosowania połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym dwa razy na dobę było takie samo jak obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas jednoczesnego stosowania dorzolamidu dwa razy na dobę i tymololu dwa razy na dobę. Lek w postaci połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym podawany dwa razy na dobę obniżał ciśnienie wewnątrzgałkowe mierzone w różnych punktach czasowych w ciągu całego dnia i działanie to utrzymywało się w trakcie długotrwałego stosowania.

W prowadzonym w grupach równoległych badaniu z grupą kontrolną aktywnie leczoną i podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 261 pacjentów ze stwierdzonym podwyższeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) w jednym lub obu oczach ≥ 22 mmHg, lek w postaci połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci bez środka konserwującego powodował obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w takim samym stopniu jak połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym. Profil bezpieczeństwa połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci bez środka konserwującego był zbliżony do profilu połączenia dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym.

Dzieci i młodzież
Przeprowadzono trzymiesięczne kontrolowane badanie, którego pierwszoplanowym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu dorzolamidu chlorowodorku przeznaczonego do stosowania w okulistyce u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 pacjentów w wieku 2 lata lub powyżej, ale poniżej 6 lat, u których ciśnienie wewnątrzgałkowe było niedostatecznie kontrolowane mimo monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymywało połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym w otwartej fazie badania. Nie określono skuteczności leczenia u tych pacjentów. Połączenie dorzolamidu i tymololu w postaci ze środkiem konserwującym, podawane w tej małej grupie pacjentów dwa razy na dobę, było ogólnie dobrze tolerowane; 19 pacjentów ukończyło leczenie, natomiast 11 musiało je przerwać z powodu zabiegu operacyjnego, zmiany leku lub z innych względów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Po zastosowaniu miejscowym dorzolamid przenika do krążenia ogólnego. W celu określenia jego siły działania jako układowego inhibitora anhydrazy węglanowej po podaniu miejscowym zmierzono stężenia substancji czynnej i jej metabolitów w erytrocytach i osoczu krwi oraz stopień hamowania anhydrazy węglanowej w erytrocytach. Po długotrwałym stosowaniu dorzolamid gromadzi się w erytrocytach, ze względu na selektywne wiązanie z anhydrazą węglanową II, a stężenia wolnego leku w osoczu krwi pozostają skrajnie małe. Jedynym metabolitem substancji czynnej jest N-deetylo-dorzolamid, który hamuje anhydrazę węglanową II słabiej niż dorzolamid, ale hamuje także izoenzym o mniejszej aktywności (anhydrazę węglanową I). Metabolit ten gromadzi się również w erytrocytach, w których wiąże się głównie z anhydrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (około 33%). Dorzolamid jest wydalany głównie w moczu w postaci niezmienionej; jego metabolit jest także wydalany w moczu. Po zakończeniu stosowania leku następuje nieliniowe zmniejszanie stężenia dorzolamidu w erytrocytach. Początkowo następuje szybkie zmniejszenie 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 anhydrazy węglanowej w erytrocytach był mniejszy niż ten, który prawdopodobnie wywiera działanie farmakologiczne na czynność nerek lub układu oddechowego. Podobne rezultaty farmakokinetyczne obserwowano po długotrwałym, miejscowym stosowaniu chlorowodorku 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 anhydrazy węglanowej ani istotnych klinicznie ogólnych działań niepożądanych, które można z tym wiązać.

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

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

Tymolol
W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego.

Ponadto nie obserwowano żadnych działań niepożądanych w obrębie oka u zwierząt, którym podawano miejscowo do oka roztwór zawierający dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian lub jednocześnie podawano dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Badania *in vitro* i *in vivo* przeprowadzone dla każdego ze składników nie ujawniły działania mutagennego. Z tego względu zastosowanie dawek leczniczych produktu leczniczego DUOKOPT nie powinno wiązać się z istotnym ryzykiem dla bezpieczeństwa stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksyetyloceluloza
Mannitol
Sodu cytrynian
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Po pierwszym otwarciu: 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE o pojemności 5 ml (co najmniej 125 kropli bez środków konserwujących – na 1 miesiąc leczenia) lub 10 ml (co najmniej 250 kropli bez środków konserwujących – na 2 miesiące leczenia) z pompką dozującą z nasadką zabezpieczającą, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
- 1 pudełko tekturowe zawierające jedną butelkę 5 ml
- 1 pudełko tekturowe zawierające jedną butelkę 10 ml
- 1 pudełko tekturowe zawierające trzy butelki po 5 ml
- 3 pudełka tekturowe zapakowane w folię, zawierające po jednej butelce 5 ml
- 1 pudełko tekturowe zawierające dwie butelki 10 ml
- 2 pudełka tekturowe zapakowane w folię, zawierające po jednej butelce 10 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

Laboratoires THEA
12, Rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBORTU

Pozwolenie nr 22333

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2015.02.26
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2020.01.31

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026.01.15

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.