

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 20 mg dorzolanidu (*Dorzolamidum*) (w postaci dorzolanidu chlorowodoru 22,26 mg) i 5 mg tymololu (*Timololum*) (w postaci tymololu maleinianu 6,83 mg).

Każda kropla (około 35 µl) zawiera 0,70 mg dorzolanidu i 0,18 mg tymololu.

Każda butelka zawiera 5 ml roztworu (nie mniej niż 105 kropli).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przejrzysty, bezbarwny, lekko lepki roztwór

pH 5,0 - 6,0

Osmolalność: 242-320 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy wskazany w leczeniu zwiększonego ciśnienia śródgałkowego u pacjentów 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

Dawkowanie

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

Jeżeli Nodofree Combi stosowany jest jednocześnie z innymi kroplami do oczu podawanymi miejscowo, przerwa pomiędzy podaniem kolejnych produktów leczniczych powinna wynosić co najmniej dziesięć minut. Maści do oczu należy stosować na końcu.

Pacjentów należy poinstruować, aby przed zastosowaniem produktu umyli ręce oraz unikali kontaktu końcówki kroplomierza z okiem lub okolicą oka, ponieważ może to spowodować obrażenia oka (patrz: Instrukcja stosowania).

Pacjentów należy również poinstruować, że nieprawidłowo użytkowane krople do oczu mogą ulec zanieczyszczeniu powszechnie występującymi bakteriami, które mogą spowodować zakażenia oka. Używanie zanieczyszczonych roztworów może prowadzić do poważnego uszkodzenia oka i w następstwie do utraty wzroku.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności u dzieci.

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

Podanie do oka.

Nodofree Combi sterylny roztwór, który nie zawiera środków konserwujących.

Przed zakropleniem kropli do oczu:

- W przypadku pierwszego użycia, przed podaniem kropli do oka, pacjent powinien wypróbować użycie butelki z kropłomierzem, ściskając ją powoli, aż jedna kropla zostanie wypuszczona z butelki, z dala od oka.
- Jeżeli pacjent jest pewny, że może zakropić pojedynczą kroplę, powinien przyjąć najbardziej komfortową pozycję do jego zakroplenia (może siedzieć, leżeć na plecach albo stanąć przed lustrem).

Instrukcja stosowania:

1. Przed zakropleniem produktu pacjent powinien dokładnie umyć ręce.
2. Jeśli opakowanie lub butelka są uszkodzone, produktu nie należy stosować.
3. Przed pierwszym użyciem produktu należy odkręcić zakrętkę po upewnieniu się, że pierścień gwarancyjny na zakrętce jest nieprzerwany. Podczas odkręcania pacjent odczuje lekki opór, dopóki pierścień się nie przerwie.
4. Jeśli pierścień gwarancyjny jest poluzowany, należy usunąć go przed zastosowaniem produktu, ponieważ może wpaść do oka i wywołać obrażenia.
5. Pacjent powinien odchylić głowę do tyłu, a następnie palcem delikatnie odciągnąć powiekę ku dołowi, tak by między gałką oczną a powieką utworzyła się „kieszonka”. Należy unikać kontaktu końcówki kropłomierza z okiem, powiekami lub palcami.
6. Zakropić jedną kroplę naciskając powoli butelkę. Butelkę należy delikatnie ścisnąć w środkowej części, tak aby kropla dostała się do oka pacjenta. Należy pamiętać, że może być kilka sekund opóźnienia pomiędzy ściśnięciem butelki, a uwolnieniem kropli. Pacjent nie powinien zbyt mocno ścisnąć butelki. Należy poinformować pacjenta, aby skonsultował się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących stosowania leku.
7. Pacjent powinien zamknąć oko i naciskać wewnętrzny kącik oka palcem przez około dwie minuty. Pomaga to zapobiec przedostawaniu się leku do całego organizmu.
8. Należy unikać kontaktu końcówki kropłomierza z okiem, powiekami lub palcami.
9. Jeśli lekarz zaleci stosowanie kropli do drugiego oka, należy powtórzyć czynności z punktu 5., 6. i 7.
10. Po użyciu a przed zamknięciem butelki, w celu usunięcia pozostałości płynu z końcówki należy wstrząsnąć butelkę w dół nie dotykając końcówki kropłomierza w celu usunięcia płynu pozostałego na końcówce kropłomierza. Jest to konieczne w celu zapewnienia możliwości zakroplenia kolejnych kropli. Bezpośrednio po użyciu dokładnie zakręcić butelkę.

Jeśli kropla nie trafi do oka próbę zakroplenia należy powtórzyć.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nodofree Combi jest przeciwwskazany u pacjentów z:

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

Powyższe przeciwwskazania wynikają z przeciwwskazań dotyczących stosowania każdego ze składników produktu leczniczego 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, patrz punkt 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 objawów wskazujących na pogorszenie tych schorzeń oraz działań niepożądanych.

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

Zaburzenia naczyniowe:

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

Zaburzenia układu oddechowego:

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

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Nodofree Combi 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 produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego dorzolamid/tymolol 20 mg/ml + 5 mg/ml u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy w tej grupie pacjentów.

Układ immunologiczny i nadwrażliwość na produkt

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 chlorowodurek dorzolamidu, obserwowano podczas stosowania produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierających dorzolamid/tymolol 20 mg/ml + 5 mg/ml. W przypadku wystąpienia tego typu objawów należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Nodofree Combi.

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

Pacjenci z nadwrażliwością kontaktową na srebro w wywiadzie nie powinni stosować tego produktu leczniczego, ponieważ krople mogą zawierać śladowe ilości srebra pochodzące z butelki.

Jednocześnie stosowane leki

Wpływ na ciśnienie śródgałkowe 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 produktu leczniczego

Tak jak w przypadku działających ogólnie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jeżeli u pacjentów z chorobą niedokrwinną 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. Nagłe przerwanie terapii lekami beta-adrenolitycznymi może spowodować nasilenie objawów choroby.

Choroby rogówki:

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

Znieczulenie do zabiegów operacyjnych:

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

Terapia lekami beta-adrenolitycznymi może pogorszyć objawy miastonii (*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 kamcią nerkową w wywiadzie. Pomimo, że podczas stosowania produktu leczniczego (postać ze środkiem konserwującym) nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ Nodofree Combi zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhidrazy węglanowej, który jest wchłaniany do krążenia ogólnego, u pacjentów z kamcią 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 śródgałkowe, 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 wystąpienia obrzęku rogówki jest bardziej prawdopodobna u pacjentów ze zmniejszoną liczbą komórek śródbłónka. Zalecając stosowanie produktu leczniczego Nodofree Combi pacjentom z tej grupy, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności.

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

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

Stosowanie soczewek kontaktowych

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego dorzolamid/tymolol 20 mg/ml + 5 mg/ml u pacjentów używających soczewek kontaktowych.

Pacjentów należy poinstruować, aby zdjęli soczewki kontaktowe przed zakropleniem produktu i założyli po 15 minutach od zakroplenia.

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 Nodofree Combi z innymi produktami leczniczymi.

W badaniu klinicznym nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego dorzolamid/tymolol 20 mg/ml + 5 mg/ml z następującymi produktami leczniczymi działającymi ogólnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), 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 przeciwartmienne (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 produkt (postać ze środkiem konserwującym) 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 leczniczego Nodofree Combi nie należy stosować w okresie ciąży.

Dorzolamid

Brak wystarczających danych klinicznych 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 konieczności. 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 Nodofree Combi.

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 roztworu kropli do oczu zawierającego dorzolamid/tymolol 20 mg/ml + 5 mg/ml, obserwowane działania niepożądane odpowiadały tym, które zgłaszano wcześniej w związku z podawaniem produktu leczniczego (postać ze środkiem konserwującym), dorzalamidu chlorowodoru i (lub) tymololu maleinianu.

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

W badaniu porównawczym z dawkowaniem wielokrotnym i podwójnym maskowaniem wykazano, że profil bezpieczeństwa produktu zawierającego dorzalamidu chlorowodorek i tymololu maleinian (postać bez środka konserwującego) jest podobny do profilu produktu zawierającego dorzalamidu chlorowodorek i tymololu maleinian (postać ze środkiem konserwującym).

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

Podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane związane z produktem leczniczym zawierającym dorzalamidu chlorowodorek i maleinian tymololu w postaci bez środka konserwującego lub jednym z jego składników czynnych:

[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 $< 1/1\,000$), częstość 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	<u>Dorzalamidu chlorowodoru i tymololu maleinian w postaci bez środka konserwującego</u>				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka,	

					anafilaksja	
	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa oraz uogólniona, anafilaksja	świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>					hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>			depresja*	bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci	halucynacja
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Roztwór dorzolanidu chlorowodoru w kroplach do oczu</u>		ból głowy*		zawroty głowy*, parestezje*	
	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>		ból głowy*	zawroty głowy*, omdlenie*	parestezje* nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów miastonii (<i>myastenia gravis</i>), osłabienie popędu płciowego*, incydent naczyniowo-mózgowy*, niedokrwienie mózgu	
Zaburzenia oka	<u>Dorzolanidu chlorowodoru i tymololu maleinianu w postaci bez środka konserwującego</u>	pieczenie i klucie	nastrzyknięcie spojówki, niewyraźne widzenie, erozje rogówki, swędzenie oczu, łzawienie			
	<u>Roztwór dorzolanidu chlorowo-</u>		stan zapalny powiek*,	zapalenie tęczówki i ciała	podrażnienie z zaczerwienieniem* i bólem*, sklejanie	uczucie ciała obcego w oku,

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

	<u>oczu</u>				dłonie i stopy*	
	<u>Roztwór</u> <u>dorzolamidu</u> <u>chlorowo-</u> <u>dorku</u> <u>w kroplach</u> <u>do oczu</u>					nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Dorzolamidu</u> <u>chlorowodo-</u> <u>rek i</u> <u>tymololu</u> <u>maleinian w</u> <u>postaci bez</u> <u>środka</u> <u>konserwują-</u> <u>cego</u>		zapalenie zatok		skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, rzadko skurcz oskrzeli	
	<u>Roztwór</u> <u>dorzolamidu</u> <u>chlorowo-</u> <u>dorku w</u> <u>kroplach do</u> <u>oczu</u>				krwawienie z nosa*	duszność
	<u>Roztwór</u> <u>tymololu</u> <u>maleinianu w</u> <u>kroplach do</u> <u>oczu</u>			duszność*	skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, niewydolność oddechowa, kaszel*	
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Dorzolamidu</u> <u>chlorowo-</u> <u>dorek i</u> <u>tymololu</u> <u>maleinian w</u> <u>postaci bez</u> <u>środka</u> <u>konserwując</u> <u>ego</u>	zaburze- nia smaku				
	<u>Roztwór</u> <u>dorzolamidu</u> <u>chlorowo-</u> <u>dorku w</u> <u>kroplach do</u> <u>oczu</u>		nudności*		podrażnienie gardła, suchość jamy ustnej*	
	<u>Roztwór</u> <u>tymololu</u> <u>maleinianu w</u> <u>kroplach do</u> <u>oczu</u>			nudności*, niestra- wność*	biegunka, suchość jamy ustnej*	zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Dorzolamidu</u> <u>chlorowo-</u> <u>dorek i</u> <u>tymololu</u> <u>maleinian w</u>				kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa- Johnsona, toksyczna	

	<u>postaci bez środka konserwującego</u>				epidermoliza naskórka	
	<u>Roztwór dorzolamidu chlorowodorku w kroplach do oczu</u>				wysypka*	
	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>				łyśnienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrenie łuszczycy*	wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>				toczeń rumieniowaty układowy	bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian w postaci bez środka konserwującego</u>			kamica moczowa		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>				choroba Peyroniego*, osłabienie popędu płciowego	zaburzenia funkcji seksualnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Roztwór dorzolamidu chlorowodorku w kroplach do oczu</u>		osłabienie /zmęczenie*			
	<u>Roztwór tymololu maleinianu w kroplach do oczu</u>			osłabienie/ zmęczenie		

*Działania niepożądane, które odnotowano również podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian ze środkiem konserwującym po wprowadzeniu go do obrotu.

**Dodatkowe działania niepożądane obserwowane u osób stosujących okulistyczne leki beta-adrenolityczne, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian 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 jest uzyskanych u ludzi danych dotyczących przedawkowania w wyniku przypadkowego lub umyślnego spożycia produktu leczniczego zawierającego dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian ze środkiem konserwującym lub zawierającego dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian bez środka konserwującego.

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 dorzolamidu chlorowodoru. Po doustnym zażyciu odnotowano występowanie sennaści. 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 przeciwwiskowe i zwężające źrenicę, leki beta-adrenolityczne, tymolol w połączeniach, kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Nodofree Combi zawiera dwie substancje czynne: dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Każda z nich obniża podwyższone ciśnienie śródgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, jednak mechanizmy działania tych substancji różnią się.

Dorzolamidu chlorowodorek silnie hamuje ludzką anhydrazę węglanową II. Hamowanie anhydrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie objętości wydzielanej cieczy wodnistej. Prawdopodobnie jest to spowodowane zmniejszeniem szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych i wynikającym z tego ograniczeniem transportu sodu i płynu. Tymololu maleinian jest nieselektywnym inhibitorem receptorów beta-adrenergicznych. Dokładny mechanizm działania tymololu maleinianu 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 produktu Nodofree Combi 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: ślepotą zmierzchowa, kurcz akomodacji i zwężenie źrenicy.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie kliniczne

W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy porównywano działanie produktu leczniczego zawierającego dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian (postać ze środkiem konserwującym) obniżające ciśnienie śródgałkowe względem 0,5% roztworu tymololu i 2,0% roztworu dorzolamidu, podawanych osobno i razem. Dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian (postać ze środkiem konserwującym) 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 współlistniejącej. 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 dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian (postać ze środkiem konserwującym) 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 dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian (postać ze środkiem konserwującym) 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. Dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian (postać ze środkiem konserwującym) 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.

W prowadzonym w grupach równoległych badaniu z grupą kontrolną aktywnie leczoną i podwójnym maskowaniem, w którym wzięło udział 261 pacjentów ze stwierdzonym podwyższeniem ciśnienia śródgałkowego (ang. IOP) w jednym lub obu oczach ≥ 22 mmHg, produkt leczniczy zawierający dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian bez środka konserwującego powodował obniżenie ciśnienia śródgałkowego w takim samym stopniu, jak postać ze środkiem konserwującym. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego zawierającego dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian bez środka konserwującego był zbliżony do profilu produktu leczniczego ze środkiem konserwującym).

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono trzymiesięczne kontrolowane badanie, którego pierwszoplanowym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu dorzolamidu chlorowodoru przeznaczanego 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 dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian (postać ze środkiem konserwującym) w otwartej fazie badania. Nie określono skuteczności leczenia u tych pacjentów. Produkt leczniczy zawierający dorzolamidu chlorowodorek i tymololu (postać ze środkiem konserwującym), podawany w tej małej grupie pacjentów dwa razy na dobę, był ogólnie dobrze

tolerowany; 19 pacjentów ukończyło leczenie, natomiast 11 musiało je przerwać z powodu zabiegu operacyjnego, zmiany leku lub z innych względów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorzolamidu chlorowodorek

W przeciwieństwie do doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej podanie miejscowe dorzolamidu chlorowodoru 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 wolnej substancji czynnej w osoczu krwi pozostają skrajnie małe.

Jedynym metabolitem substancji czynnej jest N-deetylo-dorzolamid, który hamuje anhidrazę węglanową II słabiej niż dorzolamid, ale hamuje także izoenzym o mniejszej aktywności (anhydrazę węglanową I). Metabolit ten gromadzi się również w erytrocytach, w których wiąże się głównie z anhidrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (około 33%). Dorzolamid jest wydalany głównie w moczu w postaci 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 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 dorzolamidu chlorowodoru. 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.

Tymololu maleinian

W badaniu z udziałem sześciu osób, dotyczącym stężenia substancji czynnej w osoczu, ekspozycję układową na tymolol określano po stosowaniu miejscowym dwa razy na dobę tymololu maleinianu w postaci 0,5% roztworu przeznaczonego do stosowania w okulistyce.

Najwyższe średnie stężenie w osoczu po podaniu dawki porannej wynosiło 0,46 ng/ml, zaś po podaniu dawki wieczornej 0,35 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Dorzolamid

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

Tymolol

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksyetyloceluloza 6400-11900 mPa·s

Mannitol

Sodu cytrynian

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności produktu po pierwszym otwarciu butelki wynosi 90 dni.

Warunki przechowywania produktu po pierwszym otwarciu butelki, patrz punkt 6.4.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 90 dni w temperaturze 25±2°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt raz otwarty należy przechowywać przez 90 dni w temperaturze poniżej 25°C. Za inne niż podane warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie to białe butelki 5 ml (LDPE), z wielodawkowym kroplomierzem (HDPE) zapobiegającym zanieczyszczeniu roztworu bakteriami dzięki systemowi składającemu się z silikonowej membrany i filtrowaniu powietrza zasysanego do butelki, z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Każda butelka zawiera 5 ml roztworu (nie mniej niż 105 kropli).

Opakowania:

1 x 5 ml

3 x 5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24215

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.08.2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.12.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.06.2026 r.