CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozacom, (20 mg + 5 mg)/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 22,26 mg dorzolamidu chlorowodorku, co odpowiada 20 mg dorzolamidu (*Dorzolamidum)* i 6,83 mg tymololu maleinianu, co odpowiada 5 mg tymololu (*Timololum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,075 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rozacom wskazany jest w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczania, gdy terapia lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rozacom dawkuje się po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Jeżeli Rozacom stosowany jest jednocześnie z innymi lekami okulistycznymi stosowanymi miejscowo, przerwa pomiędzy podaniem kolejnych produktów leczniczych powinna wynosić co najmniej dziesięć minut.

Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności umycia rąk przed zastosowaniem produktu leczniczego Rozacom, a także, że należy unikać kontaktu zakraplacza z powierzchnią lub okolicą oka.

Należy pacjentowi udzielić informacji, że w przypadku nieprawidłowego postępowania krople do oczu mogą ulec zanieczyszczeniu powszechnie występującymi bakteriami, które mogą wywołać zakażenie oka. Stosowanie zanieczyszczonego roztworu może prowadzić do poważnych uszkodzeń oka, a w następstwie do utraty wzroku.

Pacjent powinien zostać poinformowany jak prawidłowo korzystać z butelki.

Instrukcja stosowania:

1. Przed pierwszym użyciem leku należy upewnić się, że buteleczka jest oryginalnie zamknięta.

2. Aby otworzyć butelkę należy przerwać pierścień zabezpieczający odkręcając zakrętkę w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
3. Przechylić głowę do tyłu i odciągnąć dolną powiekę w dół, aby utworzyć kieszonkę pomiędzy powieką i gałką oczną.
4. Odwrócić buteleczkę i delikatnie ją nacisnąć, aż do wyciśnięcia jednej kropli leku do oka. Lekkie naciśnięcie ścianek wystarczy, aby odmierzyć dokładnie jedną kroplę. NIE NALEŻY powiększać otworu w kroplomierzu. NIE NALEŻY DOTYKAĆ KOŃCÓWKĄ KROPLOMIERZA DO OKA, POWIEKI I INNYCH POWIERZCHNI.
5. Po podaniu do oka leku Rozacom należy ucisnąć palcem kanał nosowo-łzowy lub zamknąć oko na 2 minuty. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz zwiększenie działania miejscowego.
6. Jeśli lekarz zlecił zakroplenie leku do drugiego oka, należy powtórzyć czynności z punktów 3, 4 i 5.
7. Po zakropleniu należy zakręcić buteleczkę.

Dzieci i młodzież
Nie określono skuteczności produktu leczniczego u dzieci.
Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat. (Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku ≥ 2 i < 6 lat, patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Rozacom 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 niekontrolowanym przy użyciu rozrusznika, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogennym,
- 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 każdej z substancji czynnych wchodzących w skład produktu leczniczego i nie są charakterystyczne dla leku złożonego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>*Działanie na układ sercowo-naczyniowy i na układ oddechowy*</u>

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 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 Rozacom u pacjentów z łagodną lub umiarkowanie 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 w przypadku innych stosowanych miejscowo leków okulistycznych, produkt leczniczy Rozacom może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Dorzolamid zawarty w produkcie leczniczym Rozacom jest sulfonamidem. Wobec tego te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym sulfonamidów, mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym (w tym ciężkie reakcje takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka). W przypadku stwierdzenia ciężkich działań niepożądanych lub objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Miejscowe działania niepożądane, podobne do tych obserwowanych podczas stosowania kropli do oczu zawierających dorzolamidu chlorowodorek, obserwowano podczas stosowania tego produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia tego typu objawów należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Rozacom.

Podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono atopię lub ciężkie reakcje anafilaktyczne na wiele alergenów, może wystąpić zwiększona reaktywność na powtórny kontakt z tymi alergenami, a pacjenci mogą nie reagować na dawki adrenaliny stosowane zwykle 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 produkt beta-adrenolityczny o działaniu ogólnym. U tych pacjentów należy ściśle obserwować reakcję. Nie zaleca się stosowania jednocześnie dwóch podawanych miejscowo beta-adrenolityków (patrz punkt 4.5).

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

Odstawienie leku

Tak jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych działających ogólnie, jeżeli u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca konieczne będzie przerwanie leczenia tymololem podawanym miejscowo, 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 beta-adrenolitykami 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. adrenalina. Jeśli pacjent stosuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

Terapia beta-adrenolitykami może pogorszyć objawy *myasthenia gravis*.

Dodatkowe skutki hamowania anhydrazy węglanowej

Leczenie doustnymi inhibitorami anhydrazy 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 Rozacom nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ Rozacom zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhydrazy 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 ostrej jaskry 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) wewnątrzgałkowym zabiegiem chirurgicznym w wywiadzie, odnotowano obrzęk i nieodwracalną dekompensację rogówki podczas stosowania dorzolamidu. Możliwość rozwoju obrzęku rogówki jest bardziej prawdopodobna u pacjentów ze zmniejszoną liczbą komórek śródbłonka. Zalecając stosowanie produktu leczniczego Rozacom 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 znaczących różnic w wartości średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego po początkowej stabilizacji.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Ten produkt leczniczy zawiera jako środek konserwujący benzalkoniowy chlorek. Benzalkoniowy chlorek może być obsorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropleniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Benzalkoniowy chlorek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki.

Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

Dzieci i młodzież
Z powodu niewielkiej liczby danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi.
Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci.

Patrz również punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Rozacom z innymi produktami leczniczymi.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z następującymi lekami działającymi ogólnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym, a także ze środkami hormonalnymi (np. estrogeny, insulina, tyroksyna).

Istnieje możliwość działania addycyjnego i w efekcie obniżenia ciśnienia tętniczego i (lub) wystąpienia znacznej bradykardii podczas jednoczesnego stosowania 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 Rozacom podawany w monoterapii wywiera niewielki wpływ lub nie ma wpływu na wielkość źrenicy, odnotowano sporadyczne przypadki jej rozszerzenia podczas jednoczesnego podawania beta-adrenolityków w postaci do stosowania do oczu i adrenaliny (epinefryny).

Beta-adrenolityki 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 Rozacom 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 wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w okresie ciąży. Nie należy stosować tymololu w okresie 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 produktu leczniczego do mleka ludzkiego 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 Rozacom.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych nie odnotowano działań niepożądanych charakterystycznych dla produktu leczniczego złożonego, zawierającego dorzolamid i tymolol. Działania niepożądane były ograniczone do tych, które obserwowano podczas terapii dorzolamidu chlorowodorkiem i (lub) tymololu maleinianem.

Podczas badań klinicznych podawano 1035 pacjentom produkt leczniczy zawierający dorzolamid i tymolol. Około 2,4% pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego z powodu miejscowych działań niepożądanych; około 1,2% pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego z powodu

wystąpienia miejscowej reakcji wskazującej na alergię lub nadwrażliwość (stan zapalny powieki i zapalenie spojówki).

Podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane związane z produktem leczniczym zawierającym dorzolamid i tymolol lub jedną z jego substancji czynnych:

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.

[Bardzo często: (≥1/10), Często: (≥1/100, <1/10), Niezbyt często: (≥1/1000, <1/100), Rzadko: (≥1/10 000, <1/1000), 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	Rozacom				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja	
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa oraz uogólniona, anafilaksja	świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu					hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			depresja*	bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci	halucynacje
Zaburzenia układu nerwowego	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu		ból głowy*		zawroty głowy*, parestezje*	
	Roztwór maleinianu tymololu 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	Rozacom	pieczenie i kłucie	nastrzyk spojówki, niewyraźne widzenie, erozje rogówki, swędzenie oczu, łzawienie			
	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu		stan zapalny powiek*, podrażnienie powiek*	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*	Podrażnienie, w tym zaczerwienienie*, ból*, sklejanie powiek*, przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, hipotonia gałki ocznej*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*	uczucie ciała obcego w oku

	Roztwór maleinianu tymololu 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)*	opadanie powieki, dwojenie (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	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				szumy uszne*	
Zaburzenia serca	Roztwór maleinianu tymololu 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, częstoskurcz*
Zaburzenia naczyniowe	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				niskie ciśnienie*, chromanie, zjawisko Raynauda*, zimne dłonie i stopy*	Nadciśnienie tętnicze*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rozacom		zapalenie zatok		skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli	
	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu				krwawienie z nosa*	duszność
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			duszność*	skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, niewydolność	

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

*Działania niepożądane, które odnotowano również podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol po wprowadzeniu go do obrotu.
** Dodatkowe działania niepożądane obserwowane u osób stosujących okulistyczne leki beta-adrenolityczne, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Rozacom.

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 Rozacom.

Objawy
Otrzymywano doniesienia dotyczące przedawkowania, w wyniku nieuwagi, kropli do oczu zawierających tymololu maleinian. 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 chlorowodorku. 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

Rozacom zawiera dwie substancje czynne: dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Każda z nich zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, jednak mechanizm działania tych substancji jest różny.

Dorzolamidu chlorowodorek silnie hamuje ludzką anhydrazę węglanową II. Hamowanie anhydrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie objętości wydzielanej cieczy wodnistej. Prawdopodobnie jest to spowodowane zmniejszeniem szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych i wynikającym z tego ograniczeniem transportu sodu i płynu. Tymololu maleinian jest nieselektywnym antagonistą 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 powstającej cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach zaobserwowano również niewielkie zwiększenie możliwości odpływu cieczy wodnistej. Połączony efekt działania obu tych substancji powoduje większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż każda z tych substancji podawana osobno.

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

Działanie farmakodynamiczne

Działanie kliniczne
W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy, porównywano działanie produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol wyrażające się zmniejszeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego względem 0,5% roztworu tymololu i 2,0% roztworu dorzolamidu, podawanych osobno i razem. Produkt leczniczy zawierający dorzolamid i tymolol podawano dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Grupę badaną stanowili pacjenci z jaskrą lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, 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 beta-adrenolityk w monoterapii. Analiza wyników badań wykazała, że produkt leczniczy zawierający dorzolamid i tymolol, podawany dwa razy na dobę, powodował większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż 2% roztwór dorzolamidu podawany trzy razy na dobę lub 0,5% roztwór tymololu podawany dwa razy na dobę. Zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol dwa razy na dobę było takie samo, jak zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas jednoczesnego stosowania dorzolamidu dwa razy na dobę i tymololu dwa razy na dobę. Produkt leczniczy zawierający dorzolamid i tymolol podawany dwa razy na dobę zmniejszał ciśnienie wewnątrzgałkowe 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 głównym 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 produkt leczniczy zawierający dorzolamid i tymolol w otwartej fazie badania. Nie określono skuteczności leczenia u tych pacjentów. Produkt leczniczy zawierający dorzolamid i tymolol podawany 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 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 związku z tym, w badaniach klinicznych stwierdzono, że zmniejszeniu 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 wolnej substancji czynnej 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 się 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 jej 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 dorzolamidu chlorowodorku. 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, 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 Rozacom w dawkach leczniczych nie powinno wiązać się z istotnym ryzykiem dla bezpieczeństwa stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu cytrynian
Hydroksyetyloceluloza
Benzalkoniowy chlorek
Sodu wodorotlenek, 1 N
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie.

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

Opakowanie zawiera 5 ml roztworu kropli do oczu.

Opakowanie: biała butelka z kroplomierzem z LDPE z białą zakrętką z HDPE i LDPE w tekturowym pudełku.

Dostępne wielkości opakowań:
Pudełko zawierające 1 lub 3 butelki po 5 ml roztworu.
Każda butelka 5 ml zawiera nie mniej niż 112 kropli.

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

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16298

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 grudnia 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO