



## Rekomendacja nr 44/2013

z dnia 15 kwietnia 2013 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Azarga (brinzolamidum+timololum), 10 mg/ml+5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, we wskazaniu: obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Azarga (brinzolamidum+timololum), 10 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, we wskazaniu: obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *intraocular pressure*, IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Azarga (brynzolamid + tymolol), 10 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina.

Wyniki analizowanych materiałów nie wskazują na większą skuteczność wnioskowanej technologii niż technologii refundowanych dotychczas ze środków publicznych. Azarga jest lekiem złożonym, przy czym dostępny na rynku lek o takim samym mechanizmie działania oraz każda z czynnych składowych produktu Azarga występująca oddzielnie na rynku<sup>a</sup>, są objęte refundacją.

#### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zasadność objęcia refundacją produktu leczniczego Azarga (brynzolamid + tymolol), 10 mg/ml+5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, we wskazaniu: obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP. Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

<sup>a</sup> leki jednoskładnikowe zawierające substancję czynną brynzolamid i tymolol, które wchodzi w skład leku złożonego Azarga



## Problem zdrowotny

Terminem jaskra określana jest heterogenna grupa chorób o różnej etiologii i patofizjologii. Bez względu na to, czy jaskra została wywołana przez czynniki pierwotne czy wtórne, zawsze końcowym rezultatem jest dysfunkcja i śmierć komórek zwojowych siatkówki i nerwu wzrokowego. Za zmiany w nerwie wzrokowym odpowiada apoptoza komórek, nekroza oraz niedostateczne ukrwienie nerwu.

Jaskra w populacji osób dorosłych dzielona jest na dwa podstawowe typy: jaskra zamkniętego kąta (ang. *Closed Angle Glaucoma*, CAG) oraz jaskra otwartego kąta (ang. *Open Angle Glaucoma*, OAG).

Pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *Primary Open Angle Glaucoma*, POAG) jest chorobą uwarunkowaną między innymi genetycznie. Około 5% zachorowań związanych jest z mutacjami jednogenowymi.

Wtórna jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *Secondary Open Angle Glaucoma*, SOAG) polega na mechanicznym blokowaniu różnymi substancjami odpływu cieczy wodnistej przez komórki siateczki beleczkowej, powodując wzrost IOP. Tego typu substancje to pigment, złuszcający się materiał biologiczny lub czerwone ciała krwi. Przyczyną SOAG może też być zaburzona struktura i/lub funkcja komórek siateczki beleczkowej wywołana urazem, nowotworem, zapaleniem lub niedokrwieniem. W rozwoju jaskry wtórnej duże znaczenie ma występowanie dwóch syndromów: syndrom rozproszonego barwnika - *pigmentary dispersion syndrome* (PDS) i syndrom złuszczenia - *pseudoexfoliation syndrome* (PES).

Istotą jaskry (ang. *glaucoma*) jest swoista, postępująca neuropatia nerwu wzrokowego i towarzyszące jej ubytki w polu widzenia, które w naturalnym rozwoju choroby prowadzą do nieodwracalnej ślepoty.

Jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *Open Angle Glaucoma*, OAG) powstaje w wyniku zaburzenia przepływu cieczy wodnistej i w konsekwencji wzrostu ciśnienia w zamkniętej przestrzeni gałki ocznej. W przypadku jaskry otwartego kąta przesączania, ciecz wodnista ma otwarty dostęp do szczytu kąta, w którym znajdują się beleczkowe „filtry”. Filtry te jednak są zwężone lub „zamulone” powodując w ten sposób opór odpływu.

Nadciśnienie oczne (ang. *Ocular Hypertension*, OHT) jest to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *Intraocular Pressure*, IOP), bez objawów neuropatii jaskrowej. Oznacza to, że ciśnienie wynosi między 21, a 30 mmHg, bez leczenia, z normalnym polem widzenia, tarczą nerwu wzrokowego, warstwą włókien nerwowych siatkówki i bez czynników ryzyka. Nadciśnienie oczne w zależności od poziomu IOP i innych czynników usposabiających, może być istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry. Etiologia nadciśnienia ocznego nie jest do końca poznana. Zespół badawczy, prowadzący badanie nad terapią nadciśnienia ocznego (ang. *Ocular Hypertension Treatment Study*, OHTS) finansowane przez amerykański National Eye Institute, wyszczególnia wysokie, umiarkowane i niskie stopnie występowania ryzyka zagrożenia rozwoju neuropatii jaskrowej u osób z nadciśnieniem ocznym.

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w przypadku jaskry otwartego kąta przesączania jest stopniowy i często trwa latami. Ze względu na brak gwałtownego wzrostu ciśnienia ten typ jaskry nie powoduje bólu, a pierwsze objawy pojawiają się dopiero, gdy dochodzi do niemal całkowitego uszkodzenia nerwu. Również w przypadku nadciśnienia ocznego przebieg jest bezobjawowy.

Jaskra to choroba przewlekła, postępująca i nieuleczalna. W leczeniu jaskry dąży się do zahamowania postępującego procesu neuropatii. Jedynym poznany czynnikiem ryzyka, na który można

oddziaływać jest poziom IOP. Do strategii leczenia neuropatii jaskrowej należy zaliczyć: obniżenie i stabilizację IOP, poprawę i stabilizację przepływu ocnego oraz neuroprotekcję (ochrona komórek nerwowych).

Jaskrę otwartego kąta przesączania można leczyć poprzez:

1. leczenie farmakologiczne, monoterapia i preparaty złożone,
2. leczenie laserem, które przy jaskrze otwartego kąta przesączania ma ograniczoną skuteczność,
3. zabiegi chirurgiczne stosowane, gdy leczenie farmakologiczne i leczenie laserem nie okaże się wystarczająco skuteczne w zmniejszeniu IOP.

W 2005 roku opublikowane zostały prognozy dotyczące liczby osób chorych na jaskrę w 2010 i 2020 r. na świecie. Prognozy mówiły o 60,5 mln ludzi z jaskrą w 2010 r. i 79,6 mln ludzi chorych na jaskrę w 2020 r. Na jaskrę otwartego kąta przesączania choruje około 2% populacji. Szacuje się, że w USA na jaskrę otwartego kąta przesączania chorują 2,22 mln Amerykanów, z czego przynajmniej połowa jest niezdiagnozowana. Eksperci z amerykańskiego National Eye Institute szacują, że około 4-8% Amerykanów powyżej 40 roku życia posiada OHT.

Według ekspertów klinicznych, w Polsce jest ok. 200 tys. chorych na jaskrę, a zagrożonych rozwojem tej choroby jest ok. 600 tys. Co roku diagnozuje się około 10 000 osób z nowo rozpoznaną jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocnym.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt Azarga zawiera dwie substancje czynne: brynzolamid i maleinian tymololu. Te dwa składniki zmniejszają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*, IOP) poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, za pośrednictwem różnych mechanizmów działania. Połączony efekt działania obu substancji czynnych powoduje dodatkowe zmniejszenie IOP w porównaniu z leczeniem przy pomocy każdej z nich stosowanej osobno.

Brynzolamid jest silnym inhibitorem ludzkiej anhidrazy węglanowej II (ang.: CA-II), izoenzymu przeważającego w oku. Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, przypuszczalnie poprzez spowolnienie wytwarzania jonów wodorowęglanowych i w następstwie tego zmniejszenie transportu sodu i płynów.

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

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym: obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocnym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, dotyczące leczenia jaskry, wymieniają następujące leki, jako zalecane do stosowania w ramach leczenia skojarzonego: dorzolamid/tymolol, brymonidyna/tymolol, trawoprost/tymolol, latanoprost/tymolol, bimatoprost/tymolol, pilokarpina/tymolol, pilokarpina/metypranolol, pilokarpina/karteolol. Wnioskodawca włączył do analizy klinicznej dwie technologie opcjonalne połączenie dorzolamidu i tymololu oraz monoterapię lekiem brynzolamid. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, technologię opcjonalną definiuje się, jako procedurę medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym wybór preparatu jednoskładnikowego brynzolamid jest niezasadny

(wybrany komparator jest lekiem stosowanym w ramach monoterapii, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP).

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 randomizowane badania kliniczne, w tym 3 badania porównujące brynzolamid/tymolol (B/T) z dorzolamidem/tymololem (D/T) (Manni 2009, Vold 2008 i Mundorf 2008) i 1 badanie porównujące brynzolamid/tymolol z brynzolamidem (Kaback 2008). W badaniach Manni 2009 i Kaback 2008 oceniona skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania leku, natomiast w badaniu Vold 2008 i Mundorf 2008 bezpieczeństwo.

Porównanie brynzolamid/tymolol vs dorzolamid/tymolol

Analiza skuteczności wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnim IOP podczas pomiarów w 6 miesiącu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy):

- pomiar o godzinie 8: B/T vs D/T; MD = -0,5 mmHg (95%CI: -1,2; 0,3), p = 0,224,

- pomiar o godzinie 10: B/T vs D/T; MD = -0,1 mmHg (95%CI: -0,8; 0,6), p = 0,751,

- pomiar o godzinie 16: B/T vs D/T; MD = 0,1 mmHg (95%CI: -0,6; 0,9), p = 0,701.

Górne granice 95% przedziału ufności podczas trzech pomiarów (o 8, 10 i 16 godzinie) w 6 miesiącu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiły odpowiednio 0,3 mmHg, 0,6 mmHg i 0,9 mmHg. Wyniki te są niższe od różnicy znamiennej klinicznie 1,5 mmHg.

Odsetek chorych, którzy uzyskali IOP poniżej 18 mm Hg (wartość zmniejszająca ryzyko rozwoju i progresji jaskry) był porównywalny w obu grupach, jedynie podczas pomiaru o godzinie 10 w 2 tygodniu badania zaobserwowano istotną statystycznie większą liczbę osób, które uzyskały IOP poniżej 18 mm Hg w grupie przyjmującej brynzolamid/tymolol niż w grupie osób stosujących dorzolamid/tymolol (RR=1,20 [95% CI: 1,002; 1,44], p=0,05; RD=0,10 [95% CI: 0,003; 0,20], p=0,04; NNT12 mies.=9 [95% CI: 4; 360]).

### Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla produktu Azarga (brynzolamid/tymolol) do najczęściej występujących działań niepożądanych leku należy zaliczyć: zaburzenia smaku, niewyraźne widzenie, ból oka, podrażnienie oka i uczucie obecności ciała obcego w oczach.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym notowanym w grupie pacjentów przyjmujących B/T było niewyraźne widzenie, które odnotowano u 7,7% pacjentów. W grupie pacjentów przyjmujących D/T zdarzeniem tym było podrażnienie oka, które wystąpiło u 13% pacjentów. Wyniki metaanalizy badań Manni 2009 i Mundorf 2008 wykazały istotne statystycznie, większe ryzyko wystąpienia niewyraźnego widzenia w grupie pacjentów stosujących brynzolamid/tymolol niż w grupie stosującej dorzolamid/tymolol. Natomiast w grupie pacjentów przyjmujących B/T zanotowano statystycznie istotne, mniejsze ryzyko wystąpienia podrażnienia, czy bólu oka w porównaniu do pacjentów leczonych D/T.

Ponadto analiza wyłącznie wyników badania Manni 2009 wykazała istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w grupie osób stosujących połączenie B/T. Jedynym ciężkim działaniem niepożądanym zaobserwowanym w tym badaniu była wymagająca hospitalizacji reakcja alergiczna na lek dorzolamid/tymolol.

W badaniu Vold 2008 mały, średni i duży dyskomfort odnotowywano rzadziej w grupie pacjentów leczonych B/T w stosunku do grupy przyjmującej D/T. Ryzyko występowania średniego dyskomfortu było istotne statystycznie mniejsze w grupie osób stosujących lek złożony brynzolamid/tymolol w porównaniu do grupy przyjmującej D/T. W grupie pacjentów leczonych połączeniem B/T istotnie

statystycznie częściej obserwowano brak dyskomfortu (RR= 3,29 [95%CI: 1,56; 6,91]). Dodatkowo średni stopień dyskomfortu oceniono w badaniu Mundorf, gdzie zaobserwowano, że średni stopień dyskomfortu jest istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów przyjmujących B/T w porównaniu do pacjentów leczonych D/T zarówno w populacji ITT (MD = -1,50 [95% CI: -2,02; -0,98],  $p < 0,00001$ ), jak i w populacji chorych, którzy wskazali jeden z badanych leków jako preferowany (MD = -1,80 [95% CI: -2,36; -1,24],  $p < 0,00001$ ).

Wyniki z badania Mundorf 2008, gdzie pierwszorzędowym punktem końcowym była preferencja pacjentów, co do jednej ze stosowanych naprzemianlegle terapii (B/T lub D/T). Spośród 129 pacjentów w badaniu, opinie wyraziło 106 (82%) z nich, przy czym w 79,2% przypadków była to preferencja leku złożonego brynzolamid/tymolol w stosunku do leku złożonego dorzolamid/tymolol. Jest to wynik istotny statystycznie (RR=3,82 [95%CI: 2,6; 5,61]).

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga) w celu obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP w porównaniu do produktów jednoskładnikowych oraz dodatkowo w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wskazanie, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym. Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jak i z perspektywy chorego ponoszącego część kosztów zakupu leków w 2-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2013 (I rok analizy) i 2014 (II rok analizy). Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z nabyciem produktu leczniczego. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich. Ponadto w treści analizy wskazano, iż przedstawione w niej wartości są wartościami zaokrąglonymi.

Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Azarga obejmują dołączenie leku do heterogennej grupy limitowej nr 212.2 (leki przeciwjaskrowe – inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu). Zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi wnioskowana jest kwalifikacja połączenia brynzolamidu i tymololu do odpłatności 30%.

Ograniczeniem jest oparcie analizy na danych sprzedażowych, przy braku rzeczywistych danych na temat liczebności populacji docelowej. Dane sprzedażowe pozwalają na ewentualne prognozy dotyczące liczby pacjentów leczonych, a nie liczby pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia.

Przedstawiona przez Wnioskodawcę analiza bazuje na danych pochodzących wyłącznie ze sprzedaży. Nie jest to wariant oparty na założeniach populacyjnych. Autorzy analizy odnoszą się do szacowania potencjalnej populacji pacjentów w kontekście grupy limitowej nr 212.2 (212.2, Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu) oraz grupy 213.0 (dla produktów opartych na tymololu) nie rozważając przy tym możliwości potencjalnego przejścia na nową terapię chorych leczonych lekami finansowanymi obecnie w innych grupach limitowych.



### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**



### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Według informacji przedstawionych w analizie wpływu na system ochrony zdrowia Wnioskodawcy, nie wykazano wzrostu kosztów refundacji, co uzasadnia brak konieczności przygotowania analizy racjonalizacyjnej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dla leku Azarga.

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: kanadyjską (CADTH) oraz australijską (PBAC) z 2010 roku, a także francuską (HAS) oraz szkocką (SMC) z 2009 roku. Wszystkie rekomendacje wskazywały, iż produkt złożony Azarga powinien być stosowany u pacjentów, którzy stosując monoterapię nie uzyskali wystarczającego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.02.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-17794-2/KWA/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Azarga (brinzolamidum+timololum), 10 mg/ml+5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, EAN 5909990673629 we wskazaniu: obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 64/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r. w sprawie oceny leku Azarga (brinzolamid + tymolol) we wskazaniu: obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP.

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r. w sprawie oceny leku Azarga (brynzolamid + tymolol) we wskazaniu: obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP.
2. Analiza weryfikacyjna: AOTM-OT-4350-3/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Azarga (brynzolamid + tymolol), kod EAN: 5909990673629 we wskazaniu: obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego