

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SifiOpt 20 mg/ 5 mg/mL picături oftalmice, soluție

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mL conține dorzolamidă 20 mg (sub formă de clorhidrat de dorzolamidă) și timolol 5 mg (sub formă de maleat de timolol).

Excipienți cu efecte cunoscute:

Fiecare mL de soluție conține clorură de benzalconiu 0,075 mg (ca 0,15 mg clorură de benzalconiu soluție 50%).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție apoasă incoloră, limpede, ușor vâscoasă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

SifiOpt este indicat în tratamentul presiunii intra-oculare (PIO) crescute, la pacienții cu glaucom cu unghi deschis sau glaucom pseudoexfoliativ, atunci când monoterapia cu beta-blocante topice nu este suficientă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza este de o picătură de SifiOpt de două ori pe zi, administrată în (sacul conjunctival al) ochiului(lor) afectat(ți), de două ori pe zi.

Dacă se folosește și un alt medicament oftalmic topic, SifiOpt și celălalt medicament trebuie administrate la un interval de cel puțin zece minute.

Pacienții trebuie instruiți să se spele pe mâini înainte de utilizarea medicamentului și să evite ca vârful picurătorului să vină în contact cu ochii sau cu zonele din jurul ochilor.

Pentru a se asigura administrarea unei doze corecte, vârful picurătorului nu trebuie lărgit.

De asemenea, pacienții trebuie informați asupra riscului că soluțiile oculare manipulate incorect pot să fie contaminate cu bacterii cunoscute că provoacă infecții oculare. Utilizarea soluțiilor

oculare contaminate poate să determine afecțiuni grave ale ochiului și pierderea ulterioară a vederii.

Pacienții trebuie informați despre modul corect de manipulare a flaconului de SifiOpt.

### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea la pacienții copii și adolescenți nu a fost stabilită.

Siguranța la copiii cu vârsta sub 2 ani nu a fost stabilită (Pentru informații privind siguranța la pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, vedeți secțiunea 5.1.)

### *Mod de administrare:*

1. Înainte de utilizarea pentru prima oară a medicamentului, se verifică dacă sigiliul de pe gâtul flaconului este intact. Un spațiu liber între flacon și capac este normal la un flacon sigilat.
2. Capacul flaconului trebuie scos.
3. Pacientul trebuie să încline capul pe spate și să tragă ușor de pleoapa inferioară până la formarea unui buzunar între pleoapă și ochi.
4. Flaconul se întoarce și se presează ușor până când se eliberează o singură picătură în ochi. **OCHIUL SAU PLEOAPELE NU TREBUIE ATINSE CU VÂRFUL PICURĂTORULUI.**
5. Pașii 3 și 4 trebuie repetați și la celălalt ochi, dacă este necesar.
6. Capacul trebuie pus la loc și flaconul trebuie închis imediat după utilizare.

Când se utilizează ocluzia nazolacrimală sau se închid pleoapele timp de 2 minute, absorbția sistemică este redusă. Aceasta poate provoca o scădere a reacțiilor adverse sistemice și o creștere a acțiunii locale a medicamentului.

### **4.3 Contraindicații**

SifiOpt este contraindicat la pacienții cu:

- boli reactive ale căilor respiratorii, inclusiv astm bronșic sau antecedente de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive cronice severe
- bradicardie sinusală, sindromul de nod sinusal bolnav, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de gradul doi sau trei necontrolat prin pace-maker, insuficiență cardiacă simptomatică, șoc cardiogen
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 mL/minut) sau acidoză hipercloremică
- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Cele de mai sus se referă la substanțele din compoziția medicamentului și nu sunt specifice pentru combinația lor.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reacții cardiovasculare/respiratorii

Ca și în cazul altor medicamente oftalmice cu aplicare topică, dorzolamida/timolol se absoarbe la nivel sistemic. Datorită componentei beta-adrenergice, timololul, pot apărea aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare și altele, observate în cazul administrării medicamentelor blocante beta-adrenergice sistemice. Frecvența RAM sistemice după administrarea oftalmică este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru scăderea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

#### *Tulburări cardiace*

La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu afecțiuni coronariene, angină Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și hipotensiune arterială, tratamentul cu medicamente beta-blocante trebuie evaluat atent și trebuie luat în considerare tratamentul cu alte substanțe active. Pacienții cu

afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați în vederea identificării semnelor de deteriorare a acestor afecțiuni și a reacțiilor adverse.

Din cauza efectului negativ asupra timpului de conducere, beta-blocantele trebuie administrate numai cu precauție la pacienții cu bloc cardiac de gradul I.

#### *Tulburări vasculare*

Pacienții cu probleme/tulburări circulatorii periferice severe (forme severe de boală Raynaud sau sindrom Raynaud) trebuie tratați cu precauție.

#### *Tulburări respiratorii*

Complicații respiratorii, inclusiv decesul provocat de bronhospasm la pacienții cu astm bronșic au fost raportate după administrarea unor beta-blocante oftalmice.

SifiOpt trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) de intensitate ușoară/moderată și numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

#### *Insuficiență hepatică*

Administrarea SifiOpt picături oftalmice, soluție nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică și, de aceea, trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți.

#### *Reacții imunologice și hipersensibilitate*

Ca și în cazul altor medicamente topice oftalmice, acest medicament poate fi absorbit sistemic.

Dorzolamidă: Substanța dorzolamidă conține un grup sulfonamidic, care se regăsește de asemenea în sulfonamide. De aceea, aceleași tipuri de reacții adverse observate în cazul administrării sistemice a sulfonamidelor pot să apară și în cazul administrării topice, incluzând reacții severe precum sindromul Stevens Johnson sau necroliza epidermică toxică. Dacă apar semne ale reacțiilor adverse grave sau ale reacțiilor de hipersensibilitate, trebuie întreruptă utilizarea acestui medicament.

La administrarea SifiOpt picături oftalmice soluție, s-a observat apariția reacțiilor adverse locale oculare similare celor observate în cazul utilizării picăturilor oftalmice de clorhidrat de dorzolamidă. Dacă apar astfel de reacții, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de SifiOpt.

Timolol: În timp ce utilizează beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau antecedente ale unei reacții anafilactice severe la diverși alergeni pot să fie mai reactivi la stimularea repetată cu astfel de alergeni și să nu prezinte răspuns terapeutic la administrarea dozelor uzuale de adrenalină utilizate în tratamentul reacțiilor anafilactice.

#### *Terapia concomitentă*

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale blocadei beta-adrenergice sistemice pot fi potențate când se administrează timolol la pacienții cărora li se administrează deja un medicament beta-blocant sistemic. Răspunsul acestor pacienți trebuie monitorizat cu atenție. Nu se recomandă administrarea a două medicamente blocante beta-adrenergice topice (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea dorzolamidei și a inhibitorilor de anhidrază carbonică administrați oral.

#### *Întreruperea terapiei*

Ca și în cazul utilizării beta-blocantelor sistemice, dacă este necesară întreruperea administrării oftalmice a timololului la pacienții cu boală cardiacă coronariană, tratamentul trebuie întrerupt treptat.

#### *Efecte suplimentare ale blocadei beta-adrenergice*

#### *Hipoglicemie/diabet zaharat*

Beta-blocantele trebuie administrate cu precauție la pacienții cu hipoglicemie spontană sau la pacienți cu diabet zaharat labil, deoarece beta-blocantele pot masca semnele și simptomele de hipoglicemie acută.

Beta-blocantele pot masca, de asemenea, semnele de hipertiroidie. Întreruperea bruscă a tratamentului cu beta-blocante poate precipita agravarea simptomelor.

#### *Afecțiuni corneene*

Beta-blocantele oftalmice pot induce xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni corneene trebuie tratați cu precauție.

#### *Anestezia chirurgicală*

Medicamentele beta-blocante oftalmice pot bloca efectele sistemice beta-agoniste, de exemplu ale adrenalinei. Anestezistul trebuie informat dacă pacientul este tratat cu timolol.

Tratamentul cu beta-blocante poate agrava simptomele miasteniei gravis.

#### *Efecte suplimentare ale inhibării anhidrazei carbonice*

Tratamentul cu inhibitori ai anhidrazei carbonice cu administrare orală a fost asociat cu urolitiază, ca rezultat al tulburărilor echilibrului acido-bazic, mai ales la pacienții cu antecedente de calculi renali. Deși nu s-au observat tulburări ale echilibrului acido-bazic în cazul utilizării de Dorzolamidă/Timolol picături oftalmice soluție, urolitiază s-a raportat rar. Deoarece SifiOpt conține un inhibitor topic al anhidrazei carbonice care este absorbit sistemic, pacienții cu antecedente de calculi renali pot avea un risc crescut de apariție a urolitiază în timpul utilizării SifiOpt.

#### *Altele*

Abordarea terapeutică a pacienților cu formă acută a glaucomului cu unghi închis necesită intervenții terapeutice suplimentare pe lângă administrarea medicamentelor oftalmice hipotensive. Nu s-a studiat administrarea de Dorzolamidă/Timolol picături oftalmice soluție la pacienții cu formă acută a glaucomului cu unghi închis.

La pacienții cu leziuni corneene și/sau cu antecedente de intervenții chirurgicale intraoculare s-au raportat edem cornean și decompensări corneene ireversibile în timpul utilizării dorzolamidei. Există un risc crescut de apariție a edemului cornean la pacienții cu un număr scăzut de celule endoteliale. Prescrierea de SifiOpt la aceste categorii de pacienți trebuie făcută cu prudență.

Dezlipirea coroidiană s-a raportat în asociere cu tratamente de suprimare a producerii umorii apoase (de exemplu timolol, acetazolamidă), după efectuarea procedurilor de filtrare.

Ca și în cazul utilizării altor medicamente antiglaucomatoase, la unii pacienți s-a raportat diminuarea responsivității la maleatul de timolol administrat oftalmic, în cazul tratamentului îndelungat. Cu toate acestea, în studiile clinice în care 164 de pacienți au fost urmăriți timp de cel puțin trei ani, nu s-au observat diferențe semnificative între valorile medii ale presiunii intraoculare după stabilizarea inițială a acestora.

#### *Utilizarea lentilelor de contact*

SifiOpt conține clorură de benzalconiu, cu rol de conservant, care poate cauza iritație oculară. Despre clorura de benzalconiu se știe că determină decolorarea lentilelor de contact moi. Lentilele de contact ar trebui îndepărtate. Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de administrarea medicamentului și trebuie reinsertate după cel puțin 15 minute.

S-a raportat că clorura de benzalconiu provoacă iritarea ochilor, simptom de ochi uscat și pot afecta filmul lacrimal și suprafața corneană. Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu ochi uscat și la pacienții în care corneea poate fi compromisă.

Pacienții trebuie monitorizați în cazul unei utilizări prelungite.

#### *Administrarea la copii și adolescenți*

Vezi pct. 5.1.

### **4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii specifice cu Dorzolamidă/Timolol privind interacțiunile.

În studiile clinice, Dorzolamida/Timolol picături oftalmice soluție s-a utilizat concomitent cu următoarele medicamente cu administrare sistemică, fără a se evidenția semne ale interacțiunilor cu efecte adverse: inhibitori ai ECA, blocante ale canalelor de calciu, diuretice, antiinflamatoare nesteroidiene inclusiv acid acetilsalicilic și hormoni (de exemplu estrogeni, insulină, tiroxină).

Există riscul de apariție a efectelor aditive care pot provoca hipotensiune arterială și/sau bradicardie accentuată în cazul administrării concomitente a soluției oftalmice beta-blocante cu blocante orale ale canalelor de calciu, medicamente depletive de catecolamină, medicamente blocante beta-adrenergice, antiaritmice (inclusiv amiodaronă), glicozide digitale, parasimpatomimetice, guanetidină, narcotice și inhibitori ai monoaminooxidazei (MAO).

S-a raportat potențarea blocadei beta-adrenergice sistemice (de exemplu scăderea frecvenței cardiace, depresia) în timpul tratamentului asociat cu inhibitori ai izoenzimei CYP2D6 (de exemplu chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol.

Deși SifiOpt administrat în monoterapie are un efect minim sau nu are efect asupra dimensiunii pupilei, ocazional s-a raportat midriază ca rezultat al utilizării oftalmice concomitente a beta-blocantelor și adrenalinei (epinefrinei).

Beta-blocantele pot accentua efectul hipoglicemiant al medicamentelor antidiabetice.

Medicamentele blocante beta-adrenergice cu administrare orală pot determina exacerbarea hipertensiunii arteriale de rebound ce poate urma întreruperii clonidinei.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

SifiOpt nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

#### *Dorzolamidă*

Nu sunt disponibile date clinice adecvate privind sarcinile expuse. La puile femelelor de iepure cărora li s-au administrat doze maternotoxice de dorzolamidă, s-au observat efecte teratogene (vezi pct. 5.3).

#### *Timolol*

Nu există date adecvate privind utilizarea Timololului la femeile gravide. Timololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este strict necesar. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Studiile epidemiologice nu au evidențiat efecte malformative dar au arătat un risc de întârziere a creșterii intrauterine când beta-blocantele se administrează pe cale orală. În plus, la nou-născuți s-au observat semne și simptome de blocadă beta-adrenergică (de exemplu bradicardie, detresă

respiratorie și hipoglicemie) când beta-blocantele s-au administrat până la naștere. Dacă se administrează SifiOpt până la naștere, nou-născutul trebuie să fie monitorizat atent în primele zile de viață.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dorzolamida se excretă în laptele uman. La puii de șobolan alăptați de către femelele cărora li s-a administrat dorzolamidă, s-a observat diminuarea creșterii în greutate. Beta-blocantele se excretă în laptele matern. Cu toate acestea, la doze de terapeutice de timolol sub formă de picături oftalmice este puțin probabil ca în laptele matern să fie prezente cantități suficiente de medicament pentru a provoca simptome clinice de blocadă beta-adrenergică la sugăr. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Dacă este necesar un tratament cu SifiOpt, nu se recomandă alăptarea.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au făcut studii privind efectele asupra capacității de a conduce mașini și de a folosi utilaje. Reacții adverse posibile cum ar fi vederea încețoșată pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

În studiile clinice cu Dorzolamidă/Timolol picături oftalmice, soluție, reacțiile adverse observate au corespuns cu cele raportate anterior la utilizarea de clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol.

În timpul studiilor clinice, 1035 de pacienți au fost tratați cu Dorzolamidă/Timolol picături oftalmice, soluție. Aproximativ 2,4% din totalul pacienților au întrerupt terapia cu acest medicament din cauza reacțiilor adverse locale oculare, iar aproximativ 1,2% din totalul pacienților au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse locale care sugerau apariția unei reacții alergice sau a unei hipersensibilități (cum ar fi inflamație a pleoapei și conjunctivită).

Ca și alte medicamente oftalmice cu aplicare topică, Dorzolamida/Timolol se absoarbe în circulația sistemică. Acest lucru poate provoca reacții adverse similare celor observate în cazul medicamentelor beta-blocante sistemice. Frecvența RAM sistemice după administrarea topică oftalmică este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice.

Următoarele reacții adverse s-au raportat în cazul utilizării Dorzolamidă/Timolol picături oftalmice soluție sau a uneia dintre substanțele active din componența sa, fie în timpul studiilor clinice, fie după punerea pe piață a medicamentului:

[Foarte frecvente: ( $\geq 1/10$ ), frecvente: ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente: ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare: ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)].

Clasificare pe sisteme și organe (MedDRA)	Formulare	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută **
Tulburări ale sistemului imunitar	Dorzolamidă/ Timolol picături oftalmice, soluție				semne și simptome de reacții alergice sistemice, incluzând angioedem,	

					urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, anafilaxie	
	<u>Maleat de timolol</u> <u>soluție,</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u>				semne și simptome de reacții alergice, incluzând angioedem, urticarie, erupție cutanată localizată și generalizată, erupție cutanată tranzitorie, anafilaxie	prurit
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<u>Maleat de timolol</u> <u>soluție,</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u>					hipoglicemie
<b>Tulburări psihice</b>	<u>Maleat de timolol</u> <u>soluție,</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u>			depresie*	insomnii*, coșmaruri*, pierderi de memorie	Halucinație
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<u>Clorhidrat de dorzolamidă</u> <u>soluție,</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u>		cefalee*		amețeli*, parestezii*	
	<u>Maleat de timolol</u> <u>soluție,</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u>		cefalee*	amețeli*, sincope*	parestezii*, amplificarea semnelor și simptomelor de miastenia gravis, libidou scăzut*, accident vascular cerebral*, ischemie cerebrală	
<b>Tulburări oculare</b>	<u>Dorzolamidă/ Timolol</u> picături oftalmice, soluție	arsură și înțepătură	inflamație conjunctivală, vedere încetoșată, eroziuni corneene, prurit ocular, lăcrimare			
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă</u> <u>soluție,</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u>		inflamația pleoapelor*, iritația pleoapelor*	iridociclită*	Iritație incluzând roșeață*, durere*, cruste palpebrale*,	Senzație de corp străin în ochi

					miopie tranzitorie (care se remite la întreruperea terapiei), edem cornean*, hipotonie oculară*, dezlipire coroidiană (după chirurgia filtrantă)*	
	<u>Maleat de timolol</u> <u>soluție,</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u>		semne și simptome de iritație oculară incluzând blefarită*, cheratită*, reducerea sensibilității corneene și xeroftalmie*	tulburări de vedere incluzând modificări refractare (cauzate de întreruperea terapiei miotice în anumite cazuri)*	ptoză, diplopie, dezlipire coroidiană după chirurgia filtrantă* (vezi Atenționări și precauții special pentru utilizare la pct. 4.4)	prurit, lăcrimare, roșeață, vedere încețoșată, eroziune corneeană
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	<u>Maleat de timolol</u> <u>soluție,</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u>				tinitus*	
<b>Tulburări cardiace</b>	<u>Clorhidrat de dorzolamidă</u> <u>soluție,</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u>					Palpitații
	<u>Maleat de timolol</u> <u>soluție,</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u>			bradicardie*	dureri în piept*, palpitații*, edeme*, aritmii*, insuficiență cardiacă congestivă*, stop cardiac*, bloc cardiac	bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă
<b>Tulburări vasculare</b>	<u>Maleat de timolol</u> <u>soluție,</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u>				Hipotensiune arterială*, claudicații, fenomene Raynaud*, mâini și picioare reci*	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<u>Dorzolamidă/ Timolol</u>		sinuzită		respirație scurtă, insuficiență respiratorie, rinită, rar bronhospasm	
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă</u>				epistaxis*	Dispnee



	<u>soluție, picături oftalmice</u>					
	<u>Maleat de timolol soluție, picături oftalmice</u>			dispnee*	bronhospasm (predominant la pacienții cu boală bronhospastică preexistentă)*, insuficiență respiratorie, tuse*	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<u>Dorzolamidă/ Timolol picături oftalmice, soluție,</u>	disgeuzie				
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă soluție, picături oftalmice</u>		greață*		Iritații faringiene, gură uscată*	
	<u>Maleat de timolol soluție, picături oftalmice</u>			greață*, dispepsii*	diaree, xerostomi e*	disgeuzie, dureri abdominale, vomă
<b>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<u>Dorzolamidă/ Timolol picături oftalmice, soluție,</u>				dermatită de contact, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică	
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă soluție, picături oftalmice</u>				erupție cutantă tranzitorie*	
	<u>Maleat de timolol soluție, picături oftalmice</u>				alopecie*, erupție psoriaziformă sau exacerbarea psoriazisului*	Eruție cutantă trecătoare
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<u>Maleat de timolol soluție, picături oftalmice</u>				lupus eritematos sistemic,	mialgii
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	<u>Dorzolamidă/ Timolol picături oftalmice, soluție</u>			urolitiază		
<b>Afecțiuni ale sistemului</b>	<u>Maleat de timolol</u>				boala Peyronie*, libidou scăzut	disfuncții sexuale

<b>reproducător și ale sânelui</b>	<u>soluție, picături oftalmice</u>					
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<u>Clorhidrat de dorzolamidă soluție, picături oftalmice</u>		astenie/ oboseală*			
	<u>Maleat de timolol soluție, picături oftalmice</u>			astenie/ oboseală*		

\*Aceste reacții adverse au fost de asemenea observate la soluția oftalmică de Dorzolamidă/Timolol și după punerea medicamentului pe piață.

\*\* \*\* În cazul beta-blocantelor oftalmice s-au observat reacții adverse suplimentare și pot să apară cu SifiOpt.

Raportarea presupuselor reacții adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### 4.9 Supradozaj

La om, nu sunt disponibile date referitoare la supradozajul prin ingestie accidentală sau intenționată a SifiOpt picături oftalmice soluție.

##### Simptome

Au existat raportări de supradozaj din neatenție cu soluție oftalmică ce conține maleat de timolol, care a determinat efecte sistemice similare celor observate în cazul utilizării sistemice a blocantelor beta-adrenergice, cum ar fi: amețeli, cefalee, dispnee, bradicardie, bronhospasm și stop cardiac. Cele mai frecvente semne și simptome care pot să apară în cazul supradozajului cu dorzolamidă sunt: dezechilibre electrolitice, apariția unei stări de acidoză și, posibil, efecte la nivelul sistemului nervos central.

La om, sunt disponibile foarte puține informații referitoare la supradozajul produs prin ingestie accidentală sau intenționată a clorhidratului de dorzolamidă. În cazul ingestiei, s-a raportat apariția somnolenței. În cazul administrării locale, s-au raportat următoarele: greață, amețeli, cefalee, fatigabilitate, visuri anormale și disfagie.

##### Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Trebuie monitorizate valorile concentrațiilor plasmatice ale electroliților (îndeosebi cea a potasiului) și ale pH-ului sângelui. Studiile au evidențiat că timololul nu este ușor dializabil.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiglaucomatoase și miotice, agenți Beta-blocanți, combinații cu timolol, codul ATC: S01E D51

#### Mecanism de acțiune

SifiOpt conține două substanțe active: clorhidratul de dorzolamidă și maleatul de timolol. Fiecare dintre aceste două componente determină scăderea presiunii intraoculare crescute prin diminuarea secreției umorii apoase, dar realizează aceasta prin mecanisme de acțiune diferite.

La om, clorhidratul de dorzolamidă este un inhibitor potent al anhidrazei carbonice de tip II. Inhibiția anhidrazei carbonice la nivelul proceselor ciliare ale ochiului determină scăderea secreției umorii apoase, probabil prin încetinirea formării ionilor de bicarbonat, cu reducerea ulterioară a transportului de sodiu și fluid. Maleatul de timolol este un medicament blocant neselectiv al receptorilor beta-adrenergici. Mecanismul precis de acțiune al maleatului de timolol prin care acesta determină scăderea presiunii intraoculare crescute nu este pe deplin stabilit în acest moment, deși un studiu cu fluoresceină și studii tonografice evidențiază că acțiunea predominantă poate fi legată de reducerea formării umorii apoase. Cu toate acestea, în unele studii s-a observat, de asemenea, o ușoară creștere a drenării umorii apoase. Asocierea celor două substanțe active are ca efect o reducere suplimentară a presiunii intraoculare (PIO) comparativ cu efectul administrării fiecărei substanțe active în parte.

După administrarea locală, Dorzolamidă/Timolol reduce presiunea intraoculară crescută, asociată sau nu glaucomului. Presiunea intraoculară crescută este un factor major de risc implicat în patogeneza leziunilor nervului optic și a limitării câmpului vizual din cauza glaucomului. Dorzolamidă/Timolol picături oftalmice soluție reduce presiunea intraoculară fără a determina reacțiile adverse frecvente apărute în cazul administrării mioticelor, cum ar fi nictalopia, spasmul de acomodare și mioza.

#### Efecte farmacodinamice

##### *Efecte clinice:*

S-au efectuat studii clinice cu durata de până la 15 luni pentru a se compara efectul de reducere a PIO al dorzolamidă/timolol picături oftalmice soluție administrată de două ori pe zi (dimineața și seara) față de cel al administrării în monoterapie și în asociere a timololului 0,5% și a dorzolamidei 2% la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară, în cazul cărora s-a considerat adecvată terapia asociată în cadrul studiilor. Această categorie a inclus atât pacienți netratați cât și pacienți cu boală insuficient controlată în urma administrării de timolol în monoterapie. Majoritatea acestor pacienți au fost tratați cu un beta-blocant cu administrare locală în monoterapie înainte de a se înrola în cadrul studiului. Într-o analiză a studiilor combinate, efectul de reducere a PIO al dorzolamidă/timolol picături oftalmice soluție administrată de două ori pe zi a fost mai mare decât cel al monoterapiei atât cu dorzolamidă 2% administrată de trei ori pe zi, cât și cu timolol 0,5% administrat de două ori pe zi. Efectul de reducere a PIO al dorzolamidă/timolol picături oftalmice soluție administrată de două ori pe zi a fost echivalent cu cel al terapiei asociate cu dorzolamidă administrată de două ori pe zi și timolol administrat de două ori pe zi. Efectul de reducere a PIO al dorzolamidă/timolol picături oftalmice soluție administrată de două ori pe zi a fost demonstrat prin măsurători la diferite momente pe parcursul zilei, iar acest efect s-a menținut în cazul administrării îndelungate.

##### Copii și adolescenți

S-a efectuat un studiu controlat cu durata de trei luni, având ca obiectiv principal documentarea siguranței utilizării clorhidratului de dorzolamidă 2% soluție oftalmică la copii cu vârste mai mici de 6 ani. În cadrul acestui studiu, la 30 de pacienți cu vârste mai mici de șase ani și mai mari sau

egale cu doi ani, a căror PIO nu era controlată corespunzător prin monoterapie cu dorzolamidă sau timolol, s-a administrat dorzolamidă/timolol picături oftalmice soluție într-un studiu de fază deschis. Nu s-a stabilit eficacitatea în cazul acelor pacienți. La acest mic grup de pacienți, administrarea de două ori pe zi a dorzolamidă/timolol picături oftalmice soluție a fost, în general, bine tolerată, 19 pacienți terminând perioada de tratament, iar 11 pacienți oprind tratamentul pentru intervenții chirurgicale, schimbări de medicație sau din alte motive.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Clorhidratul de dorzolamidă:

Spre deosebire de administrarea orală a inhibitorilor anhidrazei carbonice, administrarea locală a clorhidratului de dorzolamidă oferă substanței active posibilitatea să-și exercite efectele direct la nivelul ochiului, în condițiile administrării unor doze substanțial mai mici și, prin urmare, cu o expunere sistemică mai scăzută. În studiile clinice, acest fapt a avut ca rezultat o scădere a PIO fără a asocia tulburări ale echilibrului acido-bazic sau modificări ale electroliților, caracteristice administrării orale a inhibitorilor de anhidrază carbonică.

Când este administrată local, dorzolamida ajunge în circulația sistemică. Pentru a evalua potențialul de inhibare sistemică a anhidrazei carbonice după administrare locală, s-au determinat concentrațiile eritrocitare și plasmatică ale substanței active și ale metabolizilor săi și inhibarea activității anhidrazei carbonice eritrocitare. În timpul administrării cronice, dorzolamida se acumulează în eritrocite ca rezultat al legării selective de AC-II în timp ce în plasmă se mențin concentrații foarte mici ale formei libere a substanței active. Substanța activă de bază formează un singur metabolit N-desetil care inhibă AC-II mai puțin puternic decât forma nemodificată a substanței active, dar inhibă, de asemenea, o izoenzimă mai puțin activă (AC-I). Metabolitul se acumulează, de asemenea, în eritrocite, unde se leagă în principal de AC-I. Dorzolamida se leagă moderat de proteinele plasmatică (aproximativ 33%). Dorzolamida este excretată în principal în urină, sub formă nemodificată; de asemenea, metabolitul este excretat în urină. După încetarea administrării, dorzolamida este eliminată din eritrocite în mod non-liniar, rezultând inițial o scădere rapidă a concentrației substanței active, urmată de o fază de eliminare mai lentă cu un timp de înjumătățire de aproximativ patru luni.

În cazul în care dorzolamida se administrează oral pentru a simula expunerea sistemică maximă după administrarea oftalmică locală pe o perioadă îndelungată, starea de echilibru este atinsă în decurs de 13 săptămâni. La starea de echilibru, nu a existat practic substanță activă sau metabolit sub formă liberă în plasmă; inhibarea AC la nivel eritrocitar a fost mai slabă decât s-a anticipat ca fiind necesară pentru apariția unui efect farmacologic asupra funcției renale sau respiratorii. Rezultate farmacocinetice similare s-au observat după administrarea locală cronică a clorhidratului de dorzolamidă. Cu toate acestea, unii pacienți vârstnici cu insuficiență renală (clearance al creatininei estimat la 30-60 mL/minut) au prezentat concentrații eritrocitare mai mari ale metabolitului, dar nu s-au înregistrat modificări semnificative în ceea ce privește inhibarea anhidrazei carbonice și nici reacții adverse sistemice semnificative clinic care pot să fie atribuite acestei observații.

### Maleatul de timolol

Într-un studiu de evaluare a concentrației plasmatică a substanței active la șase subiecți, s-a determinat expunerea sistemică la timolol după administrarea locală de două ori pe zi a soluției oftalmice de maleat de timolol 0,5%. Valorile medii ale concentrației plasmatică maxime au fost de 0,46 ng/mL după administrarea de dimineață și de 0,35 ng/mL după administrarea de după amiază.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță al administrării oftalmice și sistemice a ambelor substanțe active este bine stabilit.

#### Dorzolamidă

La iepuri, în urma administrării unor doze maternotoxice de dorzolamidă asociate cu acidoza metabolică, s-au observat malformații ale corpurilor vertebrale.

#### Timolol

Studiile la animale nu au demonstrat vreun efect teratogen.

Mai mult decât atât, nu s-au observat reacții adverse oculare la animalele cărora li s-au administrat local soluțiile oftalmice de clorhidrat de dorzolamidă și maleat de timolol sau în cazul administrării concomitente a acestora. Studiile *in vitro* și *in vivo* efectuate cu fiecare dintre substanțele active componente nu au evidențiat un potențial mutagen al acestora. De aceea, nu este de așteptat să existe la om un risc semnificativ în ceea ce privește siguranța de administrare a dozelor terapeutice de dorzolamidă/timolol.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol (E 421)  
Hidroxietilceluloză  
Citrat de sodiu  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Clorură de benalconiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După prima deschidere: 28 de zile

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon oftalmic, din polietilenă de densitate medie, alb, opac, prevăzut cu picurător din PEJD sigilat, închis cu capac, din PEID cu inel de siguranță, într-o cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 1, 3 sau 6 flacoane de 5 mL fiecare

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea deșeurilor și alte manipulări**

Fără cerințe speciale.

**7. Deținătorul autorizației de punere pe piață**

SIFI S.P.A.  
Via Ercole Patti, 36  
95025 Aci Sant'Antonio (CT),  
Italia

**8. Numărul(ele) autorizației de punere pe piață**

10640/2018/01-03

**9. Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: februarie 2018

**10. Data revizuirii textului**

Iunie 2021