

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSLUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUOKOPT 20 mg/ml+5 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține clorhidrat de dorzolamidă 22,25 mg , echivalent cu dorzolamidă 20 mg și maleat de timolol 6,83 mg, echivalent cu timolol 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice soluție.

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie, cu un pH cuprins între 5,3 și 5,9 și o osmolalitate de 240-300 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

DUOKOPT este indicat în tratamentul presiunii intraoculare (PIO) crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis sau glaucom pseudoexfoliativ atunci când monoterapia cu beta-blocante cu administrare locală nu este suficientă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este de o picătură de DUOKOPT instilată la nivelul (sacului conjunctival al) ochiului (ochilor) afectat (afecțați), de două ori pe zi.

Acest medicament este o soluție sterilă care nu conține niciun conservant.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită eficacitatea administrării formulei combinate de dorzolamidă/timolol la copii cu vârsta între 0 și 18 ani. Nu a fost stabilită siguranța administrării la copii cu vârsta între 0 și 2 ani (pentru informații privind siguranța administrării la copii cu vârsta ≥ 2 ani și < 6 ani, vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Dacă se utilizează un alt medicament oftalmic cu administrare locală, DUOKOPT și acest alt medicament trebuie administrate separat, la interval de cel puțin 10 minute.

Pacienții trebuie instruiți să evite contactul între vârful recipientului și ochi sau cu suprafețele înconjurătoare.

De asemenea, pacienții trebuie instruiți că soluțiile oculare, în cazul manipulării necorespunzătoare, se pot contamina cu bacterii larg răspândite care determină infecții oculare. Leziunile oculare grave și pierderea consecutivă a vederii pot fi rezultatul utilizării de soluții contaminate.

Pacienții trebuie instruiți după cum urmează:

Înainte de prima utilizare, asigurați-vă că dopul cu sigiliu este intact. Pentru a deschide recipientul deșurubați ferm dopul cu sigiliu.

1. Înaintea fiecărei utilizări, spălați-vă bine pe mâini și îndepărtați capacul de pe vârful recipientului. Evitați orice contact al vârfului recipientului cu degetele dumneavoastră.

Apăsați de câteva ori, cu recipientul răsturnat, pentru a activa mecanismul de pompare, până la apariția primei picături. Acest proces este destinat doar primei utilizări și nu este necesar pentru administrările ulterioare.

2. Plasați policele în zona de la capătul recipientului și indexul la baza acestuia. Plasați apoi degetul mijlociu în a doua zonă de la baza recipientului. Țineți recipientul în poziție răsturnată.

3. Pentru utilizare, aplecați capul ușor pe spate și poziționați vertical vârful picurător al recipientului deasupra ochiului dumneavoastră. Cu ajutorul indexului celeilalte mâini trageți ușor în jos pleoapa inferioară. Spațiul astfel creat se numește sac conjunctival inferior. Evitați contactul vârfului recipientului cu degetele sau ochii.

Pentru a aplica o picătură în sacul conjunctival inferior al ochiului (ochilor) afectat (afecțat), apăsați scurt, dar ferm pe recipient. Datorită dozării automate, la fiecare pompare este eliberată exact o singură picătură.

4. Când se practică ocluzia canalului nazo-lacrimonal sau închiderea pleoapelor timp de 2 minute, absorbția sistemică este redusă. Aceasta poate determina diminuarea reacțiilor adverse sistemice și creșterea activității locale.

5. Acoperiți vârful recipientului cu capacul imediat după utilizare.

4.3 Contraindicații

DUOKOPT este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la una sau ambele substanțe active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- afecțiuni cu hiperreactivitate a căilor respiratorii, incluzând astm bronșic, antecedente de astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică severă.
- bradicardie sinusală, sindrom de nod sinusal bolnav, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de gradul II sau III care nu sunt controlate cu pacemaker, insuficiență cardiacă manifestă, șoc cardiogen.
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau acidoză hipercloremică

Contraindicațiile menționate mai sus sunt caracteristice substanțelor active utilizate separat și nu asocierii acestora.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte sistemice

Deși este aplicat topic, timololul se absoarbe sistemic. Datorită componentei beta-adrenergice, timololul, pot să apară aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare și alte reacții

adverse observate la medicamentele blocante beta-adrenergice administrate sistemic. Incidența reacțiilor adverse sistemice legate de medicament după administrarea topică oftalmică este mai mică decât după administrarea sistemică. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Reacții cardiovasculare/respiratorii

Afecțiuni cardiace

La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (cum sunt boala coronariană, angina Prinzmetal și insuficiența cardiacă) și hipotensiune arterială terapia cu blocante beta-adrenergice trebuie foarte atent evaluată și trebuie avută în vedere terapia cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor de agravare a acestor afecțiuni și apariția reacțiilor adverse.

Datorită efectului negativ asupra timpului de conducere, blocantele beta-adrenergice trebuie administrate cu prudență la pacienții cu bloc cardiac de grad I.

Afecțiuni vasculare

Pacienții cu afecțiuni/disfuncții circulatorii periferice severe (cum sunt forme severe ale bolii Raynaud sau sindromului Raynaud) trebuie tratați cu prudență.

Afecțiuni respiratorii

Reacții respiratorii, inclusiv deces datorită bronhospasmului la pacienții cu astm bronșic, au fost raportate după administrarea oftalmică a unor blocante beta-adrenergice.

DUOKOPT trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) ușoară/moderată și numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

Insuficiență hepatică

Nu s-a studiat administrarea acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică și, de aceea, trebuie utilizat cu precauție la astfel de pacienți.

Insuficiență renală

Nu s-a studiat administrarea acestui medicament la pacienții cu insuficiență renală și, de aceea, trebuie utilizat cu precauție la astfel de pacienți. Vezi pct. 4.3.

Reacții imunologice și de hipersensibilitate

Deși este aplicat topic, acest medicament poate fi absorbit sistemic. Dorzolamida conține o grupare sulfonamidică, conținută, de asemenea, în sulfonamide. Ca urmare, aceleași tipuri de reacții adverse observate în cazul administrării sistemice a sulfonamidelor pot să apară în cazul administrării locale, incluzând reacții adverse severe cum sunt sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. Dacă apar semne ale reacțiilor adverse grave sau ale reacțiilor de hipersensibilitate, trebuie întreruptă utilizarea acestui medicament.

În cazul utilizării acestui medicament s-a observat apariția reacțiilor adverse locale oculare similare celor observate în cazul utilizării picăturilor oftalmice care conțin clorhidrat de dorzolamidă. Dacă apar astfel de reacții, trebuie luată în considerare întreruperea administrării DUOKOPT.

Reacții anafilactice

În timp ce utilizează beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau antecedente de reacții anafilactice severe la diverși alergeni pot fi mai reactivi la stimularea repetată accidentală cu astfel de alergeni și pot să nu prezinte răspuns terapeutic la dozele uzuale de adrenalină utilizate în tratamentul reacțiilor anafilactice.

Tratament concomitent

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, în special la pacienții cu antecedente de litiază renală. Deși nu s-au observat tulburări ale echilibrului acido-bazic în cazul utilizării dorzolamidă/timolol (formularea cu conservant), urolitiaza a fost raportată rar. Deoarece DUOKOPT conține un inhibitor al anhidrazei carbonice care este absorbit sistemic, pacienții cu antecedente de litiază renală pot avea un risc crescut de apariție a urolitiazii în timpul utilizării acestui medicament.

Alte medicamente beta-blocante

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale blocantelor beta-adrenergice sistemice pot crește când timolol este administrat la pacienți care primesc deja un medicament blocant beta-adrenergic sistemic. Răspunsul acestor pacienți la tratament trebuie atent monitorizat. Administrarea topică a două medicamente blocante beta-adrenergice nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de dorzolamidă și inhibitori ai anhidrazei carbonice cu administrare orală nu este recomandată.

Întreruperea tratamentului

Similar beta-blocantelor sistemice, dacă este necesară întreruperea administrării oftalmice a timololului la pacienții cu boală coronariană, tratamentul trebuie întrerupt treptat.

Efecte suplimentare ale blocării receptorilor beta-adrenergici

Hipoglicemie/diabet zaharat:

Medicamentele blocante beta-adrenergice trebuie administrate cu prudență la pacienții cu hipoglicemie spontană sau la cei cu diabet zaharat instabil, deoarece blocantele beta-adrenergice pot masca semnele și simptomele de hipoglicemie acută.

Blocantele beta-adrenergice pot, de asemenea, masca semnele de hipertiroidism. Întreruperea bruscă a tratamentului cu blocante beta-adrenergice poate precipita agravarea simptomelor.

Anestezia din timpul procedurilor chirurgicale

Medicamentele oftalmice blocante beta-adrenergice pot bloca efectele sistemice ale agoniștilor beta-adrenergici de exemplu ale adrenalinei. Medicii anesteziști trebuie informați dacă pacienții se află sub tratament cu timolol.

Tratamentul cu blocante beta-adrenergice poate agrava simptomele miasteniei gravis.

Efecte oculare

Abordarea terapeutică a pacienților cu formă acută a glaucomului cu unghi închis necesită intervenții terapeutice suplimentare, pe lângă administrarea medicamentelor care scad presiunea intraoculară. Nu s-a studiat administrarea acestui medicament la pacienții cu formă acută a glaucomului cu unghi închis.

La pacienții cu defecte corneene cronice preexistente și/sau antecedente de intervenții chirurgicale intraoculare s-au raportat edem cornean și decompensare corneeană ireversibilă în timpul utilizării dorzolamidei. Pacienții cu un număr mic de celule endoteliale prezintă un risc crescut de apariție a edemului cornean. Se recomandă prudență când se prescrie DUOKOPT la acest grup de pacienți.

Decolare coroidală

La administrarea de terapii de suprimare a producerii umorii apoase (de exemplu timolol, acetazolamidă) după efectuarea procedurilor de filtrare s-a raportat decolare coroidiană.

Afecțiuni corneene

Medicamentele oftalmice blocante beta-adrenergice pot induce xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni corneene trebuie tratați cu prudență.

Similar utilizării altor medicamente antiglaucomatoase, la unii pacienți s-a raportat diminuarea responsivității la maleatul de timolol administrat oftalmic după tratament de lungă durată. Cu toate acestea, în studiile clinice în care 164 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

Administrarea acestui medicament nu a fost studiată la pacienții care poartă lentile de contact.

Sportivi

Utilizarea DUOKOPT poate determina rezultate pozitive în cadrul testelor antidoping.

Copii și adolescenți

Vezi pct. 5.1.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice cu DUOKOPT privind interacțiunile medicamentoase.

În cadrul unui studiu clinic, s-a utilizat combinația de dozolamidă și timolol împreună cu următoarele medicamente cu administrare sistemică fără a se evidenția semne ale interacțiunilor adverse: inhibitori ai ECA, blocante ale canalelor de calciu, diuretice, antiinflamatoare nesteroidiene incluzând acid acetilsalicilic, și hormoni (de exemplu estrogen, insulină, tiroxină).

Există potențialul de apariție a efectelor aditive rezultând hipotensiune arterială și/sau bradicardie accentuată când soluția oftalmică de blocante beta-adrenergice este administrată concomitent cu blocante ale canalelor de calciu, medicamente care epuizează depozitele de catecolamine sau medicamente blocante beta-adrenergice, antiaritmice (incluzând amiodaronă), glicozide digitale, parasimpatomimetice, guanetidină, narcotice și inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO).

În timpul tratamentului asociat dintre inhibitori ai CYP2D6 (de exemplu chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol s-a raportat un efect de potențare a blocadei beta-adrenergice sistemice (de exemplu scăderea frecvenței cardiace, depresie).

Deși formularea combinată dorzolamidă/ timolol cu conservant administrată în monoterapie are un efect ușor sau nu are niciun efect asupra dimensiunii pupilei, ocazional s-a raportat midriază ca rezultat al utilizării oftalmice concomitente a blocanților beta-adrenergice și adrenalinei (epinefrinei).

Beta-blocanțele pot accentua efectul de scădere a glicemiei al medicamentelor antidiabetice.

Medicamentele blocante beta-adrenergice cu administrare orală pot determina exacerbarea hipertensiunii arteriale de rebound care poate să apară ca urmare a întreruperii tratamentului cu clonidină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

DUOKOPT nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Dorzolamidă

Nu sunt disponibile date clinice adecvate privind sarcinile expuse. La iepure, administrarea dorzolamidei a determinat efecte teratogene la doze maternotoxice (vezi pct. 5.3).

Timolol

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea timololului la femeile gravide. Timololul nu

trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Studiile epidemiologice nu au evidențiat efecte teratogene, dar au arătat un risc de retard al creșterii intrauterine când blocantele beta-adrenergice sunt administrate pe cale orală. În plus, semnele și simptomele blocării beta-adrenergice (cum sunt bradicardie, hipotensiune arterială, disfuncție respiratorie și hipoglicemie) au fost observate la nou-născuți când blocantele beta-adrenergice au fost administrate până în momentul nașterii. În cazul administrării acestui medicament până în momentul nașterii, nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție în timpul primelor zile de viață.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dorzolamida este excretată în laptele uman. La femelele de șobolan care alăptează cărora li s-a administrat dorzolamidă au fost observate scăderi ale greutateii corporale la pui.

Blocantele beta-adrenergice se excretă în laptele matern. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de timolol administrat sub formă de picături oftalmice, este puțin probabil să fie prezente în laptele matern cantități suficiente care să producă simptome clinice de blocare beta-adrenergică la sugar. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2. În cazul în care tratamentul cu DUOKOPT este necesar, alăptarea nu este recomandată.

Fertilitatea

Sunt disponibile date pentru fiecare substanță activă dar nu pentru combinația în doză fixă de clorhidrat de dorzolamidă și maleat de timolol. Cu toate acestea, la dozele terapeutice ale acestui medicament administrat sub formă de picături oftalmice, nu sunt de așteptat efecte asupra fertilității.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. DUOKOPT are un efect minor asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje: similar altor medicamente cu administrare oculară, instilarea de picături oftalmice poate produce tulburarea tranzitorie a vederii. Până la dispariția acesteia, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Într-un studiu clinic pentru formularea combinată dorzolamidă/timolol, reacțiile adverse observate au fost concordante cu cele care au fost raportate anterior în cazul utilizării clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol.

În timpul studiilor clinice, 1035 pacienți au fost tratați cu dozolamidă/timolol. Aproximativ 2,4% din totalul pacienților au întrerupt tratamentul cu dorzolamidă/timolol din cauza reacțiilor adverse locale oculare; aproximativ 1,2% din totalul pacienților au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse locale sugestive pentru reacții alergice sau de hipersensibilitate (cum sunt inflamația pleoapei și conjunctivita).

Într-un studiu comparativ, dublu-orb, cu doze repetate, s-a demonstrat că formularea dorzolamidă/timolol are un profil de siguranță similar formulării clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol.

Similar altor medicamente oftalmice administrate local, timololul se absoarbe în circulația sistemică. Aceasta poate determina reacții adverse similare cu cele observate la medicamentele blocante beta-adrenergice cu administrare sistemică. Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea locală oftalmică este mai mică decât cea după administrarea sistemică.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cazul utilizării formulării dorzolamidă/timolol 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 $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)]

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Formulara	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări ale sistemului imunitar	Formulara combinată dorzolamidă /timolol				semne și simptome de reacții alergice sistemice, inclusiv angioedem, urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, anafilaxie	
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				semne și simptome de reacții alergice, inclusiv angioedem, urticarie, erupție cutanată tranzitorie localizată și generalizată, anafilaxie	prurit
Tulburări metabolice și de nutriție	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție					hipoglicemie
Tulburări psihice	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție			depresie*	insomnie*, coșmaruri*, pierderea memoriei	
Tulburări ale sistemului nervos	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție		cefalee*		amețeli*, parestezii*	
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție		cefalee*	amețeli*, sincopă*	parestezii*, agravarea semnelor și simptomelor miasteniei gravis, diminuarea libidoului*, accident cerebrovascular*, ischemie cerebrală	

Tulburări oculare	formularea combinată dorzolamid o/timolol	senzație de arsură și înțepătură	hiperemie conjunctivală, vedere încețoșată, eroziune corneană, prurit ocular, lăcrimare			
	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție		inflamație palpebrală*, iritație palpebrală*	iridociclită*	iritație incluzând eritem*, durere*, formarea de cruste palpebrale*, miopie tranzitorie (care se remite după întreruperea tratamentului), edem cornean*, hipotonie oculară*, dezlipirea coroidei (după intervențiile chirurgicale de filtrare)*	Senzație de corp străin în ochi
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție		semne și simptome de iritație oculară incluzând blefarită*, keratită*, diminuare a sensibilității corneene și xeroftalmie*	tulburări de vedere incluzând tulburări de refracție (ca urmare a întreruperii terapiei miotice în unele cazuri)*	ptoză, diplopie, dezlipirea coroidei după intervențiile chirurgicale de filtrare* (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare)	prurit ocular, lăcrimare, eritem, vedere încețoșată, eroziune corneană
Tulburări acustice și vestibulare	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				tinitus*	
Tulburări cardiace	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție			bradicardie*	durere toracică*, palpitații*, edeme*, aritmii*, insuficiență cardiacă congestivă*, stop cardiac*, bloc cardiac	bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă

Tulburări vasculare	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				hipotensiune arterială*, claudicație, fenomen Raynaud*, membre superioare și inferioare reci*	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Formularea combinată dorzolamidă /timolol		sinuzită		dispnee, insuficiență respiratorie, rinită, rareori bronhospasm	
	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție				epistaxis*	dispnee
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție			dispnee*	bronhospasm (predominant la pacienții cu afecțiune bronhospastică preexistentă)*, insuficiență respiratorie, tuse*	
Tulburări gastro-intestinale	Formularea dorzolamidă /timolol	disgeuzie				
	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție		greață*		iritație faringiană, xerostomie*	
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție			greață*, dispepsie*	diaree, xerostomie*	disgeuzie, dureri abdominale, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Formularea combinată dorzolamidă /timolol				dermatită de contact, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică	
	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție				erupție cutanată tranzitorie*	

	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				alopecie*, erupție cutanată psoriaziformă sau exacerbarea psoriazisului*	erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				lupus eritematos sistemic	mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Formularea combinată dorzolamide/timolol			urolitiază		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				boală Peyronie*, scăderea libidoului	disfuncție sexuală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție		astenie/fatigabilitate*			
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție			astenie/fatigabilitate*		

*Aceste reacții adverse au fost observate și în cazul utilizării formulării clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol, după punerea pe piață a medicamentului.

**Reacții adverse suplimentare au fost observate în cazul administrării oftalmice a blocantelor beta-adrenergice și este posibil să apară și în cazul administrării dorzolamidă/timolol.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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 <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

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.

4.9 Supradozaj

La om, nu sunt disponibile date referitoare la supradozajul prin ingestie accidentală sau intenționată a

formulării combinate clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol sau a formulării dorzolamidă/timolol.

Simptome

S-au raportat cazuri de supradozaj din neatenție cu soluție oftalmică care conține maleat de timolol care a determinat efecte sistemice similare celor observate în cazul utilizării sistemice a blocantelor beta-adrenergice, precum amețeli, cefalee, dispnee, bradicardie, bronhospasm și stop cardiac. Cele mai frecvente semne și simptome care pot să apară în cazul supradozajului cu dorzolamidă sunt dezechilibrul electrolitic, apariția unei stări de acidoză și, posibil, efecte la nivelul sistemului nervos central.

La om, sunt disponibile informații limitate referitoare la supradozajul 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, vise anormale și disfagie.

Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Trebuie monitorizate valorile concentrațiilor electrolitilor serici (în special potasiul) și cele ale pH-ului sanguin. Studiile au evidențiat că timololul nu este ușor dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiglaucomatoase și miotice, medicamente beta-blocante, combinații ale timololului, codul ATC: S01ED51

Mecanism de acțiune

DUOKOPT conține două substanțe active: clorhidrat de dorzolamidă și maleat de timolol. Fiecare dintre aceste 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 puternic al anhidrazei carbonice de tip II. Inhibarea anhidrazei carbonice de 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 blocant neselectiv al receptorilor beta- adrenergici. Mecanismul de acțiune precis al maleatului de timolol prin care determină scăderea presiunii intraoculare nu este pe deplin stabilit în acest moment, deși un studiu cu fluoresceină și studii de tomografie indică faptul 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 facilitării drenării umorii apoase. Asocierea acestor două substanțe active are ca efect reducerea suplimentară a presiunii intraoculare (PIO) comparativ cu efectul administrării fiecărui component în monoterapie.

După administrare locală, DUOKOPT reduce presiunea intraoculară crescută, asociată sau nu glaucomului. Presiunea intraoculară crescută este un factor de risc major implicat în patogeneza leziunilor nervului optic și a limitării câmpului vizual din cauza glaucomului. Acest medicament reduce presiunea intraoculară fără a determina reacțiile adverse care apar frecvent în cazul administrării mioticelor cum ar fi hemeralopia, spasmul de acomodare și miozia.

DUOKOPT se prezintă sub formă de picături oftalmice fără conservanți, soluție ambalată într-un recipient multidoză dotat cu pompă.

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 formulării combinate clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol administrată de două ori pe zi (dimineața și seara) cu efectele administrării de timolol 0,5% în monoterapie și în asociere cu dorzolamidă 2% la pacienți cu glaucom sau hipertensiune intraoculară, în cazul cărora, în cadrul studiilor, s-a considerat ca fiind adecvată terapia asociată. Aceasta a inclus atât pacienți netratați, cât și pacienți cu afecțiune insuficient controlată în urma administrării de timolol în monoterapie. Înainte de includerea în studiu, majoritatea pacienților au fost tratați cu un blocant beta-adrenergic cu administrare locală în monoterapie. Într-o analiză a studiilor combinate, efectul de reducere a PIO al formulării combinate clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol administrată de două ori pe zi a fost mai puternic 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 formulării cu conservant de dorzolamidă și timolol administrată de două ori pe zi a fost echivalent cu cel al tratamentului concomitent cu dorzolamidă administrată de două ori pe zi, și timolol administrat de două ori pe zi. Efectul de reducere a PIO al formulării cu conservant de dorzolamidă și timolol administrată de două ori pe zi a fost demonstrat prin măsurători la diferite intervale de timp pe parcursul zilei, iar acest efect s-a menținut în cazul administrării de lungă durată.

Într-un studiu dublu-orb, paralel, controlat activ terapeutic, efectuat la 261 pacienți cu presiune intraoculară crescută ≥ 22 mm Hg la unul sau la ambii ochi, formularea dorzolamidă/timolol a avut un efect de reducere a PIO echivalent cu cel exercitat de formularea combinate clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol. Profilul de siguranță al formulării dorzolamidă/timolol este similar cu al formulării combinate clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol.

Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu durata de 3 luni, având ca criteriu final principal evaluarea siguranței administrării soluției oftalmice de clorhidrat de dorzolamidă 2% la copiii cu vârsta sub 6 ani. În cadrul acestui studiu, 30 pacienți cu vârsta mai mică de 6 ani și mai mare sau egală cu 2 ani, a căror PIO nu a fost controlată corespunzător prin administrarea de dorzolamidă sau timolol în monoterapie, au fost tratați cu formularea combinate clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol în cadrul unei faze deschise. Eficacitatea la acești pacienți nu a fost stabilită. În cadrul acestui grup mic de pacienți, administrarea formulării combinate clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol de două ori pe zi a fost, în general, bine tolerată, un număr de 19 pacienți finalizând perioada de tratament și 11 pacienți întrerupând tratamentul din motive chirurgicale, schimbare a medicației sau alte motive.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Clorhidrat de dorzolamidă

Spre deosebire de administrarea orală a inhibitorilor anhidrazei carbonice, administrarea locală a clorhidratului de dorzolamidă permite substanței active să își exercite efectele direct la nivelul ochiului, în condițiile administrării unor doze substanțial mai mici și, prin urmare, ale unei expuneri sistemice mai reduse. În studiile clinice, aceasta a avut ca rezultat o scădere a PIO fără a asocia tulburări ale echilibrului acido-bazic sau electrolitice 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 eritrocitară și plasmatică ale substanței active și metabolizilor săi și inhibarea activității anhidrazei carbonice eritrocitare. După administrare repetată, dorzolamida se acumulează în eritrocite ca rezultat al legării selective de AC-II în timp ce se mențin concentrații plasmatice foarte mici ale formei libere a substanței active. În urma metabolizării substanței active rezultă 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 în eritrocite unde se leagă în principal de AC-I. Dorzolamida se leagă moderat de proteinele plasmatice

(aproximativ 33%). Dorzolamida este eliminată, 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-linear, rezultând inițial o scădere rapidă a concentrației substanței active, urmată de o fază de eliminare mai lentă caracterizată printr-un timp de înjumătățire de aproximativ 4 luni.

În cazul în care dorzolamida se administrează oral pentru a simula expunerea sistemică maximă după administrarea oftalmică locală de lungă durată, starea de echilibru este atinsă în decurs de 13 săptămâni. La starea de echilibru, nu a existat practic substanță activă 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 la nivel renal sau respirator. Rezultate farmacocinetice similare s-au observat după administrarea locală repetată a clorhidratului de dorzolamidă. Cu toate acestea, unii pacienți vârstnici cu insuficiență renală (Cl_{cr} estimat la 30 - 60 ml/min) au prezentat concentrații eritrocitare mai mari ale metabolitului, dar nu au prezentat modificări semnificative în ceea ce privește inhibarea anhidrazei carbonice și nici reacții adverse sistemice semnificative care pot să fie atribuite acestei observații.

Maleat de timolol

Într-un studiu de evaluare a concentrației plasmatice a substanței active la 6 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 plasmatice 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 componente este bine stabilit.

Dorzolamidă

La iepuri cărora li s-au administrat doze maternotoxice de dorzolamidă asociată cu acidoză metabolică, au fost observate malformații ale corpurilor vertebrale.

Timolol

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene.

Mai mult decât atât, nu s-au observat reacții adverse oculare la animalele cărora li s-au administrat local soluții 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 potențial mutagen al acestora. Ca urmare, nu se anticipează vreun factor de risc semnificativ la om în ceea ce privește siguranța administrării de doze terapeutice de DUOKOPT.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxietilceluloză
Manitol (E 421)
Citrat de sodiu (E331)
Hidroxid de sodiu (E524) pentru ajustarea pH-ului
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere a recipientului: 2 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon multidoză (PEÎD) echipat cu pompă și sistem de picurare, închisă cu capac cu sigiliu, conținând 5 ml (cel puțin 125 de picături dorzolamidă/timolol) sau 10 ml (cel puțin 250 de picături dorzolamidă/timolol).

Mărimi de ambalaj:

1 cutie cu un flacon de 5 ml.

1 cutie cu un flacon de 10 ml.

1 cutie cu 3 flacoane de 5 ml.

3 cutii cu câte un flacon de 5 ml ambalat în folie.

1 cutie cu 2 flacoane de 10 ml.

2 cutii cu câte un flacon de 10 ml ambalat în folie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoires THEA

12, rue Louis Blériot – 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2

Franta

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12977/2020/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări : August 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2020

11. DOZIMETRIE

Nu este cazul

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Nu este cazul