

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dorzolamidă/Timolol Misom 20 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține clorhidrat de dorzolamidă echivalentă cu dorzolamidă 20 mg și maleat de timolol echivalent cu timolol 5 mg.

O picătură (aproximativ 0,04 ml) conține dorzolamidă 0,8 mg și timolol 0,2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare ml conține clorură de benzalconiu 0,075 mg.

Pentru lista completă tuturor excipienților, consultați secțiunea vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție ușor vâscoasă, transparentă, incoloră spre aproape incoloră, cu un pH cuprins între 4,80 și 6,80 și osmolalitate cuprinsă între 242-323 mosmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dorzolamidă/Timolol Misom este indicat în tratamentul presiunii intraoculare (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 Dorzolamidă/Timolol Misom instilată în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat(-ți), de două ori pe zi.

Dacă se utilizează un alt medicament oftalmic cu administrare locală, Dorzolamidă/Timolol Misom și celălalt medicament trebuie administrate separat la interval de cel puțin 10 minute.

Pacienții trebuie instruiți să -și spele mâinile înainte de utilizarea medicamentului și să evite ca vârful picurătorului să atingă ochiul sau zonele din jurul acestuia.

De asemenea, pacienții trebuie instruiți că soluțiile oculare, dacă sunt manipulate necorespunzător, se pot contamina cu bacterii cunoscute a determina infecții oculare. În cazul utilizării soluțiilor contaminate pot apărea leziuni oculare grave și pierderea consecutivă a vederii.

Pacienții trebuie informați privind manipularea corectă a soluției oftalmice Dorzolamidă/Timolol Misom.

Mod de administrare

1. Banda de siguranță a sigiliului de pe gâtul flaconului trebuie să fie intactă înainte ca medicamentul să fie utilizat pentru prima dată. Pentru un flacon nedeschis este normal să existe un spațiu între flacon și capac.

2. Trebuie să deșurubați capacul flaconului.

3. Pacientul trebuie să aplece capul pe spate și să tragă ușor în jos pleoapa inferioară pentru a forma un mic buzunar între pleoapă și ochi.

4. Flaconul trebuie răsturnat și comprimat până când o singură picătură este degajată în ochi. **OCHIUL SAU PLEOAPA NU TREBUIE ATINSE CU VÂRFUL PICURĂTORULUI.**

5. Pașii 3 și 4 trebuie repetați la celălalt ochi, dacă este necesar.

6. Capacul trebuie înșurubat la loc și flaconul trebuie închis imediat după utilizare.

La aplicarea unei ocluzii a canalului nazo-lacrimon sau când se închid pleoapele timp de 2 minute, absorbția sistemică este redusă. Acest lucru poate duce la o scădere a efectelor secundare sistemice și la o creștere a activității locale.

Copii și adolescenți

Eficacitatea administrării la copii și adolescenți nu a fost stabilită.

Siguranța administrării la adolescenți și copii cu vârsta sub 2 ani nu a fost stabilită. (Pentru informații privind siguranța la copii cu vârsta de 2 și < 6 ani, vezi pct. 5.1).

4.3 Contraindicații

Dorzolamidă/Timolol Misom este contraindicat la pacienții cu:

- boală cu hiperreactivitate a căilor aeriene, inclusiv astm bronșic sau antecedente de astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică severă.
- bradicardie sinusală, sindromul sinusului bolnav, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de gradul II sau III care nu sunt controlate cu pacemaker, insuficiență cardiacă manifestă, șoc cardiogenic
- insuficiență renală severă (CrCl < 30 ml/min) sau acidoză hipercloremică
- hipersensibilitate la una sau la ambele substanțe active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții cardiovasculare/respiratorii

Similar altor medicamente oftalmice cu administrare topică, timololul este absorbit sistemic. Datorită componentei beta-adrenergice, timololul, pot apărea aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare și alte reacții adverse observate la administrarea sistemică a blocantelor beta-adrenergice. Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea topică oftalmică este mai mică decât după administrarea sistemică. Pentru a reduce absorbția sistemică, consultați vezi pct. 4.2.

Tulburări cardiace:

La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu, boală coronariană, angină Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și hipotensiune arterială, terapia cu beta-blocante trebuie evaluată cu atenție și trebuie luată în considerare o schemă terapeutică cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați pentru a se observa semnele de agravare a acestor afecțiuni existente, și a semnele de apariție a reacțiilor adverse.

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

Tulburări vasculare:

Pacienții cu afecțiuni/tulburări circulatorii periferice severe (de exemplu, forme severe ale bolii Raynaud sau ale sindromului Raynaud) trebuie tratați cu prudență.

Tulburări respiratorii:

Au fost raportate reacții adverse respiratorii, inclusiv decesul datorat bronhospasmului la pacienții cu astm bronșic, în urma administrării oftalmice a unor beta-blocante oftalmice.

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

Insuficiență hepatică

Acest medicament nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică și, prin urmare, trebuie utilizat cu prudență la astfel de pacienți.

Reacții imunologice și hipersensibilitate

Similar altor medicamente cu administrare locală oftalmică, acest medicament poate fi absorbit pe cale sistemică. Dorzolamida conține o grupare sulfonamică, conținută de asemenea în sulfonamide. Prin urmare, aceleași tipuri de reacții adverse observate la administrarea sistemică a sulfonamidelor pot apărea la administrarea locală, inclusiv reacții adverse severe, cum sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Dacă apar semne de reacții adverse grave sau reacții de hipersensibilitate, întrerupeți utilizarea acestui medicament.

În cazul utilizării acestui medicament au fost observate reacții adverse oculare locale, similare celor observate în cazul utilizării picăturilor oftalmice care conțin clorhidrat de dorzolamidă. Dacă apar astfel de reacții, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu acest medicament.

În timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau cu antecedente de reacții anafilactice severe la diverși alergeni pot fi mai reactivi la stimularea repetată cu astfel de alergeni și pot

să nu prezinte răspuns terapeutic la doza uzuală de adrenalină utilizată în tratamentul reacțiilor anafilactice.

Terapie în asociere

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot fi potențate atunci când timololul este administrat la pacienții cărora li se administrează deja un medicament beta-blocant sistemic. Răspunsul acestor pacienți la tratament trebuie observat îndeaproape. Nu se recomandă utilizarea a două medicamente blocante beta-adrenergice topici (consultați secțiunea 4.5).

Nu se recomandă administrarea orală dorzolamidei în asociere cu inhibitorii anhidrazei carbonice pe cale orală.

Întreruperea tratamentului

Similar 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 prudență la pacienții care prezintă episoade spontane de hipoglicemie sau la pacienții cu diabet zaharat instabil, deoarece beta-blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

De asemenea, beta-blocantele pot masca semnele hipertiroidismului. Întreruperea bruscă a tratamentului cu beta-blocante poate precipita o agravare a simptomelor.

Afecțiuni corneene

Beta-blocantele oftalmice pot induce xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni ale corneei trebuie tratați cu prudență.

Anestezia din timpul procedurilor chirurgicale

Medicamentele oftalmologice beta-blocante pot bloca efectele sistemice ale agoniștilor beta- adrenergici, de exemplu ale adrenalinei. Medicul anestezist trebuie informat atunci când pacientului i se administrează timolol.

Tratamentul cu beta-blocante poate agrava simptomele miasteniei gravis.

Efecte suplimentare ale inhibării anhidrazei carbonice

Terapia orală cu inhibitori ai anhidrazei carbonice a fost asociată cu urolitiază ca rezultat al tulburărilor echilibrului acido-bazic, în special la pacienții cu antecedente de litiază renală. Deși nu au fost observate tulburări ale echilibrului acido-bazic cu acest medicament, urolitiază a fost raportată rar. Deoarece Dorzolamidă/Timolol Misom conține un inhibitor topic al anhidrazei carbonice care este absorbit pe cale sistemică, pacienții cu antecedente de litiază renală pot prezenta un risc crescut de apariție a urolitiază în timpul utilizării acestui medicament.

Altele

Abordarea terapeutică a pacienților cu glaucom acut cu unghi închis necesită intervenții terapeutice suplimentare pe lângă administrarea medicamentelor care scad presiunea intraoculară.. Acest medicament nu a fost studiat la pacienții cu glaucom acut cu unghi închis.

La pacienții cu defecte corneene cronice preexistente și/sau cu antecedente de intervenție chirurgicală intraoculară s-au raportat edem cornean și decompensare corneană ireversibilă în timpul utilizării dorzolamidei. Există un potențial crescut de apariție a edemului cornean la pacienții cu un număr redus de celule endoteliale. Trebuie luate măsuri de precauție atunci când se prescrie Dorzolamidă/Timolol Misom la acest grup de pacienți.

A fost raportată desprinderea coroidiană la administrarea de terapii de suprimare apoase (de exemplu timolol, acetazolamidă) după proceduri de filtrare.

Similar utilizării altor medicamente antiglaucomatoase, la unii pacienți a fost raportată o diminuare a răspunsului la maleatul de timolol oftalmic după un tratament prelungit. Cu toate acestea, în studiile clinice în care 164 de pacienți au fost urmăriți timp de cel puțin trei ani, nu s-a observat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește presiunea intraoculară medie după stabilizarea inițială.

Clorură de benzalconiu

S-a raportat că clorura de benzalconiu provoacă iritații oculare, simptome de ochi uscat și poate afecta filmul lacrimal și suprafața corneei. Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu ochi uscat și la pacienții la care corneea poate fi compromisă. Pacienții trebuie monitorizați în caz de utilizare prelungită.

Utilizarea lentilelor de contact

Acest medicament conține clorură de benzalconiu cu rol de conservant. Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de aplicare și trebuie să se aștepte cel puțin 15 minute înainte de a fi reintroduse. Clorura de benzalconiu produce decolorarea lentilelor de contact moi.

Populația pediatrică

Vezi pct. 5.1.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii specifice cu dorzolamidă/timolol soluție oftalmică picături pentru ochi privind interacțiunile medicamentoase.

În studiile clinice, acest medicament a fost utilizat concomitent cu următoarele medicamente cu administrare sistemică, fără a se evidenția semne ale interacțiunilor adverse: inhibitori ECA, blocante ale canalelor de calciu, diuretice, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic, și hormoni (de exemplu, estrogeni, insulină, tiroxină).

Există un potențial de apariție a efectelor aditive care determină hipotensiune arterială și/sau bradicardie marcată atunci când soluția oftalmică de beta-blocante este administrată concomitent cu blocante ale canalelor de calciu orale, medicamente care epuizează depozitele de catecolamină sau medicamente blocante beta-adrenergice, antiaritmice (inclusiv amiodaronă), glicozide digitale, parasimpatomimetice, guanetidină, narcotice și inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO).

A fost raportat un efect de potențare a blocadei beta-adrenergice sistemice (de exemplu, scăderea frecvenței cardiace, depresie) în timpul tratamentului concomitent cu inhibitori ai CYP2D6 (de exemplu, chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol.

Deși Dorzolamidă/Timolol Misom singur are un efect mic sau inexistent asupra dimensiunii pupilei, ocazional a fost raportată midriază rezultată în urma utilizării concomitente a beta-blocantelor oftalmice și a adrenalinei (epinefrina).

Beta-blocantele pot crește efectul hipoglicemic al medicamentelor antidiabetice.

Medicamentele blocante beta- adrenergice orale pot exacerba hipertensiunea arterială de rebound ca urmare a întreruperii tratamentului cu clonidină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Dorzolamidă/Timolol Misom nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Dorzolamidă

Nu sunt disponibile date clinice adecvate în cazul gravidelor expuse. La iepuri, dorzolamida a produs efect teratogen la doze maternotoxice toxice materne (vezi pct. 5.3).

Timolol

Nu există date adecvate pentru utilizarea timololului la femeile gravide. Timololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este clar necesar. Pentru a reduce absorbția sistemică, consultați pct. 4.2.

Studiile epidemiologice nu au evidențiat efecte malformative, dar arată un risc de întârziere a creșterii intrauterine atunci când beta-blocantele sunt administrate pe cale orală. În plus, au fost observate semne și simptome ale blocării beta-adrenergice (de exemplu, bradicardie, hipotensiune arterială, detresă respiratorie și hipoglicemie) la nou-născut atunci când beta-blocantele au fost administrate până la naștere. În cazul în care acest medicament este administrat până la naștere, nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție în primele zile de viață.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dorzolamida este excretată în laptele matern. În șobolanii cu lactație care au primit dorzolamidă, s-au observat creșteri mai mici în greutate ale puilor. Beta-blocantele sunt excretate în laptele matern. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de timolol în picături oftalmice, nu este probabil ca în laptele matern să fie prezente cantități suficiente pentru a produce simptome clinice de beta-blocadă la sugar. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Dacă este necesar tratamentul cu Dorzolamidă/Timolol Misom, atunci nu se recomandă alăptarea.

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a opera echipamente. Reacțiile adverse posibile, cum ar fi vederea încețoșată, pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și/sau de a folosi echipamente.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice pentru dorzolamidă/timololol reacțiile adverse observate au fost concordante cu cele care au fost raportate anterior cu clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol.

În timpul studiilor clinice, 1035 pacienți au fost tratați cu dorzolamidă/timololol picături oftalmice soluție. Aproximativ 2,4% din totalul pacienților au întrerupt tratamentul cu acest medicament din cauza reacțiilor adverse oculare locale, aproximativ 1,2% din totalul pacienților au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse locale care sugerau alergii sau hipersensibilitate (cum sunt inflamația palpebrală și conjunctivita).

Similar altor medicamente oftalmologice cu aplicare locală, timololul este absorbit în circulația sistemică. Acest lucru poate provoca reacțiile adverse similare celor observate cu beta-blocantele sistemice. Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea oftalmică topică este mai mică decât în cazul administrării sistemice.

S-au raportat următoarele reacții adverse reacții cu dorzolamida/timololul picături oftalmice soluție sau una din componentele sale în studii clinice sau în timpul experienței ulterioare punerii pe piață.

[Foarte frecvente: ($\geq 1/10$), Frecvente: ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), Neobișnuite Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), și Rare: ($\geq 1/10,000$ până la $< 1/1000$)], cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)]

Clasă organ sistemic (MedDRA)	Formulare	Foarte frecvente	Frecvente	e Mai puțin frecvente	Rare	Necunoscute**
Tulburări ale sistemului imunitar	dorzolamidă/timolol				semne și simptome ale reacțiilor alergice sistemice, inclusiv angioedem, urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, anafilaxie	
	Picături oculare de maleat de timolol, soluție				semne și simptome de reacții alergice, inclusiv angioedem, urticarie, erupții cutanate tranzitorie localizate și generalizate, anafilaxie	prurit
Tulburări metabolice și de nutriție	Picături oculare de maleat de timolol, soluție					hipoglicemie
Tulburări psihice	Picături oculare de maleat de timolol,			depresie*	insomnie*, coșmaruri*,	halucinații

	soluție				pierderi de memorie	
Tulburări ale sistemului nervos	Clorhidrat de dorzolamidă picături pentru ochi, soluție		cefalee*		amețeli*, parestezii*	
	Picături oculare de maleat de timolol, soluție		cefalee*	amețeli*, sincopă*	parestezii*, accentuarea semnelor și simptomelor de miastenia gravis, scăderea libidoului*, accident vascular cerebral*, ischemie cerebrală	
Tulburări oculare	dorzolamidă/timolol	usturime și înțepături	injecție conjunctivală, vedere încețoșată, eroziune corneană, prurit ocular, lăcrimar			
	Clorhidrat de dorzolamidă picături pentru ochi, soluție		inflamația pleoapelor*, iritarea pleoapelor*, iritarea pleoapelor*.	iridociclita*	iritație, inclusiv eritem*, durere*, formare de cruste palpebrale*, miopie tranzitorie (care s-a rezolvat la întreruperea tratamentului), edem cornean*, hipotonie oculară*, dezlipire a coroidei (în urma unei intervenții chirurgicale de filtrare)*.	Senzație de corp străin în ochi
	Picături oculare de maleat de timolol,		semne și simptome de	tulburări de vedere,	ptoză, diplopie, dezlipire a	mâncărime, lăcrimare,

	soluție		iritație oculară, inclusiv blefarită*, cheratită*, scăderea sensibilității corneei și uscăciunea ochilor*.	inclusiv modificări de refracție (datorate întreruperii tratamentului miotic în unele cazuri)*	coroidei (în urma unei intervenții chirurgicale de filtrare)* (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare)	roșeață, vedere încețoșată, eroziune corneană
Tulburări acustice și vestibulare	Picături oftalmice de maleat de timolol, soluție				tinitus*	
Tulburări cardiace	Picături oftalmice de maleat de timolol, soluție			bradicardie*	durere toracică*, palpitații*, edem*, aritmie*, insuficiență cardiacă congestivă*, stop cardiac*, bloc cardiac	bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă
	Clorhidrat de dorzolamidă picături pentru ochi, soluție					Palpitații
Tulburări vasculare	Picături oftalmice de maleat de timolol, soluție				hipotensiune arterială*, claudicație, fenomenul Raynaud*, mâini și picioare reci*	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dorzolamidă/timolol		sinuzită		dificultăți de respirație, insuficiență respiratorie, rinită, rareori bronhospasm	
	Clorhidrat de dorzolamidă picături pentru ochi, soluție				epistaxis*	Dispnee
	Picături oftalmice de maleat de timolol, soluție			dispnee*	bronhospasm (predominant la pacienții cu boală bronhospastică preexistentă)*,	

					insuficiență respiratorie, tuse*	
Tulburări gastro-intestinale	dorzolamidă/timolol	disgeuzie				
	Clorhidrat de dorzolamidă picături pentru ochi, soluție		greață*		iritație a gâtului, xerostomie*	
	Picături oftalmice de maleat de timolol, soluție			greață*, dispepsie*	diaree, xerostomie*	disgeuzie, dureri abdominale, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	dorzolamidă/timolol				dermatită de contact, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică	
	Clorhidrat de dorzolamidă picături pentru ochi, soluție				erupție cutanată*	
	Picături oftalmice de maleat de timolol, soluție				alopecie*, erupție cutanată psoriaziformă sau exacerbarea psoriazisului*	erupție cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Picături oftalmice de maleat de timolol, soluție				lupus eritematos sistemic,	mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	dorzolamidă/timolol			urolitiază		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Picături oftalmice de maleat de timolol, soluție				Boala lui Peyronie*, scăderea libidoului	disfuncție sexuală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Clorhidrat de dorzolamidă picături pentru ochi, soluție		astenie/ oboseală*			
	Picături oftalmice de maleat de timolol,			astenie/ oboseală*		

	soluție					
--	---------	--	--	--	--	--

*Acele reacții adverse au fost observate și cu dorzolamidă/timololol soluție oftalmică de după punerea pe piață.

**Reacții adverse suplimentare au fost observate cu beta-blocante oftalmice și este posibil să apară cu dorzolamida/timololol soluție picături oftalmice.

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 la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date pe pacienți umani în ceea ce privește supradozajul prin ingestia accidentală sau deliberată de dorzolamidă/timololol soluție picături oftalmice.

Simptome

Au fost raportate cazuri de supradozaj accidental cu soluție oftalmică de maleat de timololol care au avut ca rezultat efecte sistemice similare cu cele observate la agenții blocați beta-adrenergici sistemici, cum ar fi amețeli, cefalee, dificultăți de respirație, bradicardie, bronhospasm și stop cardiac. Cele mai frecvente semne și simptome care trebuie așteptate în cazul supradozelor de dorzolamidă sunt dezechilibrul electrolic, apariția unei stări acidotice și, posibil, efecte asupra sistemului nervos central.

Sunt disponibile numai informații limitate în ceea ce privește supradozajul la om prin ingestia accidentală sau deliberată de clorhidrat de dorzolamidă. În cazul ingestiei pe cale orală, a fost raportată somnolență. În cazul aplicării topice au fost raportate următoarele: greață, amețeli, cefalee, oboseală, vise anormale și disfagie.

Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Trebuie monitorizate nivelurile electroliților serici (în special ale potasiului) și ale pH-ului sanguin. Studiile au arătat că timololul nu se dializează ușor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiglaucomatoase și miotice, medicamente beta-blocante, combinații ale timololului cod ATC: S01ED51

Mecanism de acțiune

Dorzolamidă/Timolol Misom conține două substanțe active: clorhidratul de dorzolamidă și maleatul de timolol. Fiecare dintre aceste două componente scade presiunea intraoculară ridicată prin reducerea secreției umorii apoase, dar face acest lucru printr-un mecanism de acțiune diferit.

Clorhidratul de dorzolamidă este un inhibitor puternic al anhidrazei carbonice umane II. Inhibarea anhidrazei carbonice în procesele ciliare ale ochiului scade secreția de umoare apoasă, probabil prin încetinirea formării ionilor de bicarbonat cu reducerea ulterioară a transportului de sodiu și de lichid. Maleatul de timolol este un agent blocant neselectiv al receptorilor beta-adrenergici. Mecanismul precis de acțiune al maleatului de timolol în scăderea presiunii intraoculare nu este stabilit în mod clar în acest moment, deși un studiu cu fluoresceină și studii tonografice indică faptul că acțiunea predominantă poate fi legată de reducerea formării apoase. Cu toate acestea, în unele studii s-a observat și o ușoară creștere a ușurinței de scurgere. Efectul combinat al acestor doi agenți are ca rezultat o reducere suplimentară a presiunii intraoculare (PIO) comparativ cu oricare dintre componente administrate separat.

În urma administrării topice, acest medicament reduce presiunea intraoculară crescută, asociată sau nu cu glaucomul. Presiunea intraoculară crescută este un factor de risc major în patogeneza afectării nervului optic și a pierderii câmpului vizual glaucomatos.

Dorzolamidă/Timolol Misom reduce presiunea intraoculară fără efectele secundare comune ale mioticelor, cum ar fi orbirea nocturnă, spasmul acomodativ și constricția pupilară.

Efecte farmacodinamice

Efecte clinice:

Pacienți adulți

S-au efectuat studii clinice cu o durată de până la 15 luni pentru a compara efectul de scădere a PIO al picăturilor oftalmice dorzolamidă/timolol soluție oftalmică picături de două ori pe zi (dozat dimineața și la culcare) cu timololul 0,5% și dorzolamida 2,0% administrate individual și concomitent la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară pentru care tratamentul concomitent a fost considerat adecvat în cadrul studiilor. Aceasta a inclus atât pacienți netratați, cât și pacienți insuficient controlați cu timolol în monoterapie. Majoritatea pacienților au fost tratați cu administrarea topică de monoterapie cu beta-blocante înainte de înscrierea în studiu. Într-o analiză a studiilor combinate, efectul de scădere a PIO al soluției de picături oftalmice dorzolamidă/timolol soluție de două ori pe zi, a fost mai mare decât cel al monoterapiei fie cu 2% dorzolamidă de trei ori pe zi, fie cu 0,5% timolol de două ori pe zi. Efectul de scădere a PIO cu dorzolamidă/timolol picături oftalmice soluție de două ori pe zi a fost echivalent cu cel al terapiei concomitente cu dorzolamidă de două ori pe zi și timolol de două ori pe zi. Efectul de scădere a PIO al dorzolamidă/timolol picături oftalmice soluție de două ori pe zi a fost demonstrat atunci când a fost măsurat la diferite momente de timp pe parcursul zilei și acest efect s-a menținut în timpul administrării pe termen lung.

Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu controlat de 3 luni, cu obiectivul principal de a documenta siguranța clorhidratului de dorzolamidă 2% soluție oftalmică la copii cu vârsta sub 6 ani. În cadrul acestui studiu, 30 de pacienți cu vârsta sub 6 ani și cu vârsta mai mare sau egală cu 2 ani, a căror PIO nu a fost controlată în mod adecvat prin monoterapie cu dorzolamidă sau timolol, li s-a administrat dorzolamidă/timolol soluție oftalmică sub formă de picături oftalmice într-o fază deschisă. Eficacitatea la acei pacienți nu a fost stabilită. În acest grup mic de pacienți, administrarea de două ori pe zi a soluției de picături oftalmice dorzolamidă/timolol a fost, în general, bine tolerată, 19 pacienți finalizând perioada de tratament și 11 pacienți întrerupând tratamentul din cauza unei intervenții chirurgicale, a unei schimbări de medicație sau din alte motive.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Clorhidrat de dorzolamidă:

Spre deosebire de inhibitorii anhidrazei carbonice pe cale orală, administrarea topică a clorhidratului de dorzolamidă permite substanței active să își exercite efectele direct în ochi la doze substanțial mai mici și, prin urmare, cu o expunere sistemică mai mică. În studiile clinice, acest lucru a dus la o reducere a PIO fără tulburările acido-bazice sau alterarea electroliților caracteristice inhibitorilor anhidrazei carbonice pe cale orală.

Atunci când este aplicată local, dorzolamida ajunge în circulația sistemică. Pentru a evalua potențialul de inhibare sistemică a anhidrazei carbonice în urma administrării topice, au fost măsurate concentrațiile de substanță activă și de metaboliți în eritrocite și în plasmă și inhibarea anhidrazei carbonice în eritrocite. Dorzolamida se acumulează în eritrocite în timpul administrării cronice ca urmare a legării selective la CA-II, în timp ce se mențin concentrații extrem de scăzute de substanță activă liberă în plasmă. Substanța activă mamă formează un singur metabolit N-desetilat care inhibă CA-II mai puțin puternic decât substanța activă mamă, dar care inhibă și o izoenzimă mai puțin activă (CA-I). Metabolitul se acumulează și el în eritrocite, unde se leagă în principal de CA-I. Dorzolamida se leagă moderat de proteinele plasmatică (aproximativ 33%). Dorzolamida se excretă în principal neschimbată în urină; metabolitul se excretă și el în urină. După terminarea dozei, dorzolamida se elimină din eritrocite în mod neliniar, rezultând o scădere rapidă a concentrației substanței active inițial, urmată de o fază de eliminare mai lentă cu un timp de înjumătățire de aproximativ patru luni.

Atunci când dorzolamida a fost administrată pe cale orală pentru a simula expunerea sistemică maximă după administrarea oculară topică pe termen lung, starea de echilibru a fost atinsă în 13 săptămâni. La starea de echilibru, nu a existat practic nicio substanță activă liberă sau metabolit în plasmă; inhibiția CA în eritrocite a fost mai mică decât cea anticipată a fi necesară pentru un efect farmacologic asupra funcției renale sau a respirației.

Rezultate farmacocinetice similare au fost observate după administrarea cronică, topică, de clorhidrat de dorzolamidă. Cu toate acestea, unii pacienți vârstnici cu insuficiență renală (ClCr estimată 30-60 ml/min) au avut concentrații mai mari de metaboliți în eritrocite, dar nicio diferență semnificativă în ceea ce privește inhibarea anhidrazei carbonice și niciun efect secundar sistemic semnificativ din punct de vedere clinic nu au putut fi atribuite direct acestei constatări.

Maleat de timolol:

Într-un studiu privind concentrația plasmatică a substanței active la șase subiecți, a fost determinată expunerea sistemică la timolol după administrarea topică de două ori pe zi a soluției oftalmice de maleat de timolol 0,5%. Concentrația plasmatică medie de vârf în urma administrării de dimineață a fost de 0,46 ng/ml și în urma administrării de după-amiază a fost de 0,35 ng/ml.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță ocular și sistemic al componentelor individuale este bine stabilit.

Dorzolamidă

La iepurii cărora li s-au administrat doze maternotoxice de dorzolamidă asociate cu acidoză metabolică, s-au observat malformații ale corpurilor vertebrale

Timolol

Studiile la animale nu au evidențiat efect teratogen.

Mai mult, nu au fost observate efecte oculare adverse la animalele tratate local cu clorhidrat de dorzolamidă și soluție oftalmică de maleat de timolol sau cu clorhidrat de dorzolamidă și maleat de timolol administrate concomitent. Studiile in vitro și in vivo cu fiecare dintre componente nu au evidențiat un potențial mutagen. Prin urmare, nu se așteaptă niciun risc semnificativ pentru siguranța umană cu dozele terapeutice de dorzolamidă/timolol soluție picături oftalmice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benzalconi
Hidroxietilceluloză (E 467)
Manitol (E 421)
Citrat de sodiu (E 331)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH) (E 524)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere a flaconului: 28 de zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipient alb din PEJD cu aplicator pentru picurare și capac albastru din PEÎD cu filet și inel de siguranță. Fiecare recipient conține 5 ml soluție oftalmică.

Un recipient conține minimum 119 picături de soluție oftalmică.

Mărimi de ambalaj:

1 x 5 ml (1 flacon de 5 ml)
2 x 5 ml (2 flacoane de 5 ml)
3 x 5 ml (3 flacoane de 5 ml)
4 x 5 ml (4 flacoane de 5 ml)
6 x 5 ml (6 flacoane de 5 ml)

Este posibil ca nu toate dimensiunile să fie puse pe piață.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Misom Labs Limited
84, St. Francis Street
Balzan BZN 1424
Malta

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15291/2024/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024