

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

O picătură (circa 0,03-0,05 ml) conține în medie 0,8 mg de dorzolamidă și 0,2 mg de timolol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție în recipient unidoză

Soluție ușor vâscoasă, transparentă, incoloră până la aproape incoloră, cu un pH între 5,0 și 6,0 și osmolalitate de 255-315 mOsmol/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Dorzolamidă/Timolol Misom 20 mg/ml+ 5 mg/ml picături oculare, soluție în recipient unidoză 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 în (sacul conjunctival al) ochiul afectat (ochilor afectați) de două ori pe zi.

Dacă se utilizează un alt medicament oftalmic topic, Dorzolamidă/Timolol Misom și celălalt medicament trebuie administrate la interval de cel puțin zece minute.

Acest medicament este o soluție sterilă care nu conține un conservant. Soluția dintr-un recipient unidoză individual va fi utilizată imediat după deschidere pentru administrare în ochiul afectat (ochilor afectați). Cum sterilitatea nu se poate menține după deschiderea recipientului unidoză individual, eventualul conținut rămas trebuie aruncat imediat după administrare.

Pacienții trebuie îndrumați să se spele pe mâini înainte de utilizare și să evite atingerea recipientului de ochi sau de zonele din jurul ochilor, pentru a evita afectarea ochiului (vezi instrucțiuni de utilizare).

De asemenea, pacienții trebuie instruiți că soluțiile oftalmice, dacă sunt manipulate necorespunzător, pot fi contaminate cu bacterii comune cunoscute ca determinând infecții oculare. În cazul utilizării soluțiilor contaminate pot apărea leziuni grave ale ochiului și pierderea ulterioară a vederii.

Atunci când se utilizează ocluzia nazo-lacrimonă sau când se închid pleoapele timp de 2 minute, absorbția sistemică este redusă. Acest lucru poate duce la o scădere a reacțiilor adverse sistemice și la o creștere a activității locale.

### Instrucțiuni de utilizare

Pacienții trebuie să fie informați cu privire la manipularea corectă a recipientului unidoză. Vezi pct. 6.6 pentru diagrame și instrucțiuni de utilizare specifice.

### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea la copii nu a fost stabilită.

Siguranța la copiii cu vârsta sub 2 ani nu a fost stabilită.

Datele disponibile în prezent privitoare la siguranța la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani sunt descrise la pct. 5.1.

## **4.3 Contraindicații**

Dorzolamidă/Timolol Misom este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la una sau la ambele substanțe active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- boală reactivă a căilor respiratorii, inclusiv astm bronșic sau antecedente de astm bronșic, sau boală pulmonară obstructivă cronică severă.
- bradicardie sinusală, sindromul sinusului bolnav, bloc sino-atrial, bloc atrioventricular de gradul doi sau trei necontrolat cu pacemaker, insuficiență cardiacă evidentă, șoc cardiogen
- insuficiență renală severă ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min) sau acidoză hipercloremică

Cele de mai sus se bazează pe substanțele active și nu sunt proprii combinației.

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

### Reacții cardiovasculare/respiratorii

Timololul este absorbit sistemic. Din cauza substanței active cu efect beta-adrenergic, timololul, pot apărea aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare și alte reacții adverse observate în cazul substanțelor cu efect de blocare beta-adrenergică cu administrare sistemică. Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea oftalmică topică este mai mică decât în cazul administrării sistemice. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi secțiunea 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 critic și trebuie luată în considerare terapia cu alte substanțe active. Pacienții cu boli cardiovasculare trebuie supravegheați pentru a se observa semnele de agravare a acestor boli și reacțiile adverse.

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

### *Tulburări vasculare:*

Pacienții cu afectări/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 respiratorii, inclusiv deces indus de bronhospasm la pacienții cu astm bronșic, în urma administrării unor beta-blocante oftalmice.

Dorzolamidă/Timolol Misom trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) ușoară/moderată și numai dacă beneficiul potențial depășește potențialul risc.

### Insuficiență hepatică

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

### Imunologie și hipersensibilitate

Acest medicament poate fi absorbit sistemic. Dorzolamida conține o grupare sulfonamido, care apare și în compoziția sulfonamidelor. Prin urmare, aceleași tipuri de reacții adverse întâlnite la administrarea sistemică a sulfonamidelor pot apărea la administrarea topică, inclusiv reacții severe, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Dacă apar semne de reacții grave sau de hipersensibilitate, se întrerupe utilizarea acestui medicament.

Cu acest medicament au fost observate reacții adverse oculare locale, similare celor observate cu picăturile oftalmice cu clorhidrat de dorzolamidă. Dacă apar astfel de reacții, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Dorzolamidă/Timolol Misom.

În timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau cu antecedente de reacție anafilactică severă la o varietate de alergeni pot fi mai reactivi la provocarea repetată cu astfel de alergeni și pot să nu răspundă la dozele obișnuite de adrenalină utilizate pentru tratarea reacțiilor anafilactice.

### Terapie concomitentă

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 agent beta-blocant sistemic. Răspunsul acestor pacienți trebuie observat îndeaproape. Nu se recomandă utilizarea a doi agenți beta-blocanți beta-adrenergici topici (vezi secțiunea 4.5).

Nu se recomandă utilizarea dorzolamidei și a inhibitorilor de anhidrază carbonică pe cale orală.

### Întreruperea tratamentului

Ca și în cazul beta-blocantelor sistemice, dacă este necesară întreruperea timololului cu administrare oftalmică la pacienții cu boală coronariană, tratamentul trebuie întrerupt treptat.

### Efecte suplimentare ale beta-blocantelor

#### *Hipoglicemie/diabet:*

Beta-blocantele trebuie administrate cu prudență la pacienții cu episoade spontane de hipoglicemie sau la pacienții cu diabet 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.

#### *Bolile corneei:*

Beta-blocantele cu administrare oftalmică pot induce uscăciunea ochilor. Pacienții cu afecțiuni ale corneei trebuie tratați cu prudență.

#### *Anestezie chirurgicală:*

Beta-blocantele cu administrare oftalmică pot bloca efectele beta-agoniste sistemice, de exemplu ale adrenalinei. Medicul anestezist trebuie informat atunci când pacientul este tratat cu timolol.

Tratamentul cu beta-blocante poate agrava simptomele miasteniei gravis.

#### Efecte suplimentare ale inhibării anhidrazei carbonice

Terapia cu inhibitori ai anhidrazei carbonice cu administrare orală a fost asociată cu urolitiaza, ca urmare a tulburărilor acido-bazice, în special la pacienții cu antecedente de calculi renali. Deși nu au fost observate tulburări acido-bazice în cazul utilizării de picături oftalmice care conțin dorzolamidă/timolol (formulă cu conservant), urolitiaza a fost raportată cu frecvență redusă. Deoarece Dorzolamidă/Timolol Misom conține un inhibitor topic al anhidrazei carbonice care este absorbit pe cale sistemică, pacienții cu antecedente de calculi renali pot prezenta un risc crescut de urolitiază în timpul utilizării acestui medicament.

#### Altele

Abordarea terapeutică a pacienților cu glaucom acut cu unghi închis necesită intervenții terapeutice în plus față de medicamentele cu administrare oftalmică cu efect de reducere a presiunii intraoculare. Acest medicament nu a fost studiat la pacienții cu glaucom acut cu unghi închis.

Au fost raportate edem cornean și decompensare corneană ireversibilă la pacienții cu defecte corneene cronice preexistente și/sau cu antecedente de intervenție chirurgicală intraoculară în timpul utilizării dorzolanidei. 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 aceste grupe de pacienți.

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 antiglaucom, la unii pacienți a fost raportată o diminuare a răspunsului la maleatul de timolol cu utilizare oftalmică 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.

#### Utilizarea lentilelor de contact

Acest medicament nu a fost studiat la pacienții care poartă lentile de contact.

#### Copii și adolescenți

Vezi pct. 5.1

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

Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu medicamente pentru Dorzolamidă/Timolol Misom picături oftalmice, soluție.

În studiile clinice, dorzolamidă/timolol picături oftalmice, soluție a fost utilizat concomitent cu următoarele medicamente sistemice, fără a se evidenția interacțiuni adverse: inhibitori ai ECA, blocante ale canalelor de calciu, diuretice, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv aspirină și hormoni (de exemplu, estrogeni, insulină, tiroxină).

Există un potențial de efecte aditive care determină hipotensiune arterială și/sau bradicardie marcată atunci când soluția cu beta-blocante cu administrare oftalmică este utilizată concomitent cu blocante ale canalelor de calciu cu administrare orală, medicamente care diminuează catecolamina sau medicamente cu efect de blocare beta-adrenergică, antiaritmice (inclusiv amiodarona), glicozide digitale, parasimpaticomimetice, guanetidină, narcotice și inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO).

A fost raportată o beta-blocadă sistemică potențată (de exemplu, scăderea frecvenței cardiace, depresie) în timpul tratamentului concomitent cu inhibitori ai CYP2D6 (de exemplu, chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol.

Deși dorzolamidă/timolol picături oftalmice, soluție (formula cu conservant) utilizat în monoterapie 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 (epinefrină).

Beta-blocantele pot crește efectul hipoglicemic al medicamentelor antidiabetice.

Medicamentele cu efect de blocare beta-adrenergică cu administrare orală pot exacerba hipertensiunea de rebound care poate apărea în cazul opririi administrării clonidinei.

#### **4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare**

##### 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 avut efect teratogen la doze maternotoxice (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, vezi secțiunea 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 de beta-blocadă (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 cazul femelelor de șobolan cu lactație cărora li s-a administrat 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 conținute în picăturile oftalmice, nu este probabil ca în laptele matern să fie prezente cantități suficiente pentru a produce simptome clinice de beta-blocadă la sugăr. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi secțiunea 4.2. Dacă este necesar tratamentul cu Dorzolamidă/Timolol Misom, atunci nu se recomandă alăptarea.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele dorzolamidă/timololului picături oftalmice, soluție asupra fertilității umane.

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Într-un studiu clinic pentru dorzolamidă/timololului picături oftalmice fără conservanți, reacțiile adverse observate au fost în concordanță cu cele raportate anterior pentru dorzolamidă/timololului picături oftalmice (formulă cu conservant), clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol.

În timpul studiilor clinice, 1035 pacienți au fost tratați cu dorzolamidă/timololului picături oftalmice (formulă cu conservant). Aproximativ 2,4% din totalul pacienților au întrerupt tratamentul cu dorzolamidă/timololului picături oftalmice (formulă cu conservant) din cauza reacțiilor adverse oculare locale; aproximativ 1,2% din totalul pacienților au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse locale care sugerau alergie sau hipersensibilitate (cum ar fi inflamația palpebrală și conjunctivita).

Într-un studiu comparativ, dublu orb, cu doză repetată, s-a demonstrat că dorzolamida/timololului picături oftalmice fără conservant are un profil de siguranță similar cu dorzolamida/timololului picături oftalmice (formulă cu conservant).

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

##### Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

S-au raportat următoarele reacții adverse la dorzolamidă/timololului picături oftalmice fără conservant sau la una din componentele sale în studii clinice sau în timpul experienței ulterioare punerii pe piață:

[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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile)]

Clasă de parate, organe și sisteme (MedDRA)	Formulare	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută **
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	<u>Dorzolamidă</u> <u>/timolol</u> <u>picături</u> <u>oftalmice</u> <u>fără</u>				semne și simptome ale reacțiilor alergice sistemice,	

Clasă de parate, organe și sisteme (MedDRA)	Formulare	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută **
	<u>conservant</u>				inclusiv angioedem, urticarie, prurit, erupție cutanată, anafilaxie	
	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>				semne și simptome de reacții alergice sistemice, inclusiv angioedem, urticarie, erupții cutanate localizate și generalizate, anafilaxie	prurit
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>					hipoglicemie
<b>Tulburări psihice</b>	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>			depresie*	Insomnie*, coșmaruri*, pierderi de memorie	halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<u>Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție</u>		cefalee*		amețeli*, parestezii*	
	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>		cefalee*	amețeli*, sincopă*	parestezii*, accentuarea semnelor și simptomelor de miastenia gravis, scăderea libidoului*, accident vascular cerebral*, ischemie cerebrală	

Clasă de parate, organe și sisteme (MedDRA)	Formulare	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută **
<b>Tulburări oculare</b>	<u>Dorzolamidă /timolol picături oftalmice fără conservant</u>	usturime și înțepături	inflamație conjunctivală , vedere încețoșată, eroziune corneană, prurit ocular, lăcrimare			
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție</u>		Inflamație a pleoapelor*, iritarea pleoapelor*	Iridociclită *	Iritație, inclusiv roșeață*, durere*, crustă palpebrală*, miopie tranzitorie (care s-a rezolvat la întreruperea tratamentului), edem cornean*, hipotonie oculară*, dezlipire coroidiană (în urma unei operații de filtrare)*.	Senzație de corp străin în ochi
	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>		semne și simptome de iritație oculară blefarită*, cheratită*, scădere a sensibilității corneei și uscăciune a ochilor*.	tulburări de vedere, inclusiv modificări de refracție (determina te de întrerupere a tratamentu lui miotic în unele cazuri)*	Ptoză, diplopie, dezlipire coroidiană (în urma unei intervenții chirurgicale de filtrare)* (vezi Atenționări și precauții speciale pentru utilizare 4.4)	Prurit, lăcrimare, roșeață, vedere încețoșată, eroziune corneană



Clasă de parate, organe și sisteme (MedDRA)	Formulare	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută **
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>				tinitus*	
<b>Tulburări cardiace</b>	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>			bradicardie*	durere toracică*, palpitații*, edem*, aritmie*, insuficiență cardiacă congestivă*, stop cardiac*, bloc cardiac	bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție</u>					palpitații
<b>Tulburări vasculare</b>	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>				hipotensiune arterială*, claudicație, fenomen Raynaud*, mâini și picioare reci*	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<u>Dorzolamidă /timolol picături oftalmice, soluție fără conservant</u>		sinuzită		dificultăți la respirație, insuficiență respiratorie, rinită, rareori bronhospasm	
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție</u>				epistaxis	dispnee
	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>			dispnee	bronhospasm (predominant la pacienții cu boală bronhospastică preexistentă	

Clasă de parate, organe și sisteme (MedDRA)	Formulare	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută **
					)*, insuficiență respiratorie, tuse*	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<u>Dorzolamidă /timolol picături oftalmice, soluție fără conservant</u>	disgeuzie				
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție</u>		greață*		iritație a gâtului, xerostomie*	
	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>			greață*, dispepsie*	diaree, xerostomie*	disgeuzie, dureri abdominale, vărsături
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<u>Dorzolamidă /timolol picături oftalmice fără conservant</u>				dermatită de contact, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică	
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție</u>				erupție cutanată*	
	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>				alopecie*, erupție cutanată psoriaziformă sau exacerbarea psoriazisului*	erupție cutanată
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>				lupus eritematos sistemic	mialgie

Clasă de parate, organe și sisteme (MedDRA)	Formulare	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută **
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	<u>Dorzolamidă /timolol picături oftalmice, soluție fără conservant</u>			urolitiază		
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>				Boala Peyronie*, scădere a libidoului	disfuncție sexuală
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<u>Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție</u>		astenie/ oboseală*			
	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>			astenie/ oboseală*		

\* Aceste reacții adverse au fost observate și cu dorzolamidă/timololol picături oftalmice (formulă cu conservant) în timpul experienței ulterioare punerii pe piață.

\*\* Reacții adverse suplimentare au fost observate cu beta-blocante oftalmice și pot apărea și la dorzolamid/timololol picături oftalmice, soluție fără conservant

#### 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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

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

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile date la om în ceea ce privește supradozajul prin ingestia accidentală sau deliberată de dorzolamidă/timololol picături oftalmice (formulă cu conservant) sau dorzolamidă/timolol picături oftalmice (fără conservant).

#### 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 substanțele cu efect blocant beta-adrenergic cu administrare sistemică, cum ar fi amețeli, cefalee, dificultăți la respirație, bradicardie, bronhospasm și stop cardiac. Cele mai frecvente semne și simptome care trebuie așteptate în cazul supradozajului cu dorzolamidă sunt dezechilibrul electrolitic, apariția unei acidoze 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 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 cu ușurință.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Preparate antiglaucomatoase și miotice, Agenți beta-blocanți, Timolol, combinații, cod ATC: S01ED51.

#### Mecanism de acțiune

Dorzolamidă/Timolol Misom 20mg/ml+ 5mg/ml, picături oftalmice, soluție în recipient unidoză conține două substanțe active: clorhidrat de dorzolamidă și maleat de timolol. Fiecare dintre aceste două componente scade presiunea intraoculară crescută 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 umorii apoase. Cu toate acestea, în unele studii s-a observat și o ușoară creștere a drenării umorii apoase. Efectul combinat al acestor două substanțe active are ca rezultat o reducere suplimentară a presiunii intraoculare (PIO), comparativ cu oricare dintre componente administrate separat.

În urma administrării topice, Dorzolamidă/Timolol Misom reduce presiunea intraoculară crescută, asociată sau nu cu glaucomul. Presiunea intraoculară crescută este un factor de risc major în patogeniza afectării nervului optic și a limitării câmpului vizual din cauza glaucomului. Acest medicament 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 (formulă cu conservant) 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 (formulă cu conservant) 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 (formulă cu conservant) 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 de lungă durată.

Într-un studiu controlat prin tratament activ, paralel, dublu mascat, realizat la 261 de pacienți cu presiune intraoculară crescută  $\geq 22$  mmHg la unul sau la ambii ochi, picăturile oftalmice dorzolamidă/timolol, soluție în recipient unidoză, au avut un efect de scădere a PIO echivalent cu cel al picăturilor oftalmice dorzolamidă/timolol (formulă cu conservant). Profilul de siguranță al Dorzolamidă/Timolol Misom a fost similar cu cel al picăturilor oftalmice dorzolamidă/timolol (formulă cu conservant).

### Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu controlat cu durata 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, la 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, s-a administrat dorzolamidă/timolol picături oftalmice (formulă cu conservant) într-o fază deschisă a studiului. Eficacitatea la acei pacienți nu a fost stabilită. În acest grup mic de pacienți, administrarea de două ori pe zi a dorzolamidă/timolol picături oftalmice (formulă cu conservant) 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 cu administrare pe cale orală, administrarea topică a clorhidratului de dorzolamidă permite substanței active să își exercite efectele direct la nivel ocular, 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 modificările electroliților caracteristice inhibitorilor anhidrazei carbonice cu administrare pe cale orală.

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 metaboliților 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.

#### 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%. Media concentrației plasmatice maxime în urma administrării dimineața a fost de 0,46 ng/ml și în urma administrării după-amiaza 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 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 Misom.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxietilceluloză  
Manitol (E421)  
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

Dorzolamidă/Timolol Misom trebuie utilizat în decurs de cel mult 15 de zile de la prima deschidere. După această dată, a se elimina toate recipientele unidoză nefolosite.

A se elimina recipientul unidoză deschis imediat după utilizare.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în plicul original pentru a fi protejat de lumină.

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

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

Dorzolamidă/Timolol Misom este disponibil în recipiente unidoză din polietilenă cu densitate joasă de 0,2 ml, incluse într-un plic care conține 15 sau 10 recipiente unidoză.

Mărimi de ambalaj:

10 x 0,2 ml (1 plic cu 10 recipiente unidoză)  
15 x 0,2 ml (1 plic cu 15 recipiente unidoză)  
30 x 0,2 ml (2 plicuri cu 15 recipiente unidoză) sau  
30 x 0,2 ml (3 plicuri cu 10 recipiente unidoză)  
50 x 0,2 ml (5 plicuri cu 10 recipiente unidoză)  
60 x 0,2 ml (4 plicuri cu 15 recipiente unidoză) sau  
60 x 0,2 ml (6 plicuri cu 10 recipiente unidoză)  
90 x 0,2 ml (6 plicuri cu 15 recipiente unidoză) sau  
90 x 0,2 ml (9 plicuri cu 10 recipiente unidoză)  
100 x 0,2 ml (10 plicuri cu 10 recipiente unidoză)  
120 x 0,2 ml (8 plicuri cu 15 recipiente unidoză) sau  
120 x 0,2 ml (12 plicuri cu 10 recipiente unidoză)

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Doza este de o picătură de Dorzolamidă/Timolol Misom în (sacul conjunctival al) ochiul afectat (ochilor afectați) de două ori pe zi.

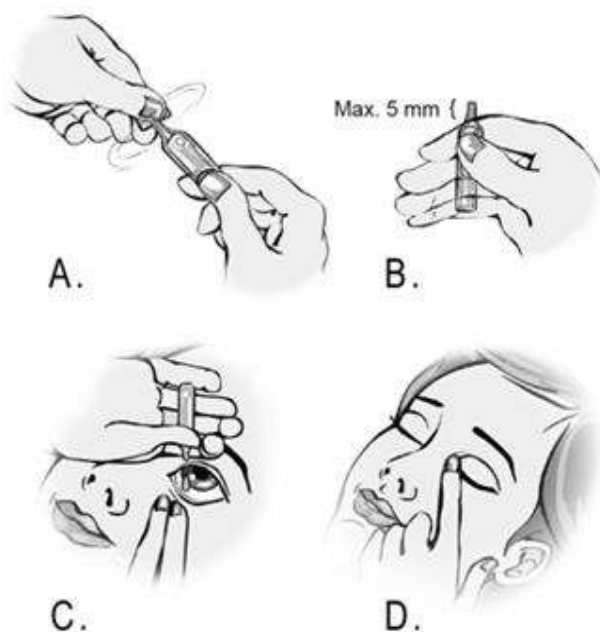
**Nu permiteți ca recipientul unidoză să atingă ochiul sau zonele din jurul ochiului.** Pot apărea leziuni oculare. De asemenea, acesta poate fi contaminat cu bacterii ce pot provoca infecții oculare ce duc la afectarea gravă a ochiului, chiar la pierderea vederii. Pentru evitarea contaminării soluției de picături oftalmice, un nou recipient unidoză trebuie deschis imediat înainte de fiecare utilizare; în fiecare recipient există suficientă soluție pentru ambii ochi, dacă medicul dumneavoastră v-a spus să utilizați picăturile la ambii ochi.

Eliminați imediat după utilizare recipientul deschis cu orice conținut rămas.

### **Instrucțiuni de utilizare**

Deschideți plicul care conține recipientele unidoză individuale. Scrieți data primei deschideri pe plic.

*De fiecare dată când utilizați Dorzolamidă/Timolol Misom*



1. Spălați-vă pe mâini.
2. Scoateți banda cu recipiente din plic.
3. Detașați un recipient unidoză din bandă.
4. Puneți banda rămasă înapoi în folie și pliați marginea pentru a închide plicul.
5. Pentru a deschide recipientul desfaceți capacul (Imaginea A).
6. Țineți recipientul între degetul mare și arătător. Țineți cont că vârful recipientului nu trebuie să depășească cu mai mult de 5 mm marginea degetului arătător. (Imaginea B).
7. Dați capul pe spate sau stați întins. Puneți-vă mâna pe frunte. Arătătorul trebuie să fie aliniat cu sprânceana sau sprijinit pe capătul nasului. Priviți în sus. Trageți în jos de pleoapa inferioară cu cealaltă mână. Nu atingeți ochiul sau zonele din jurul ochiului cu nicio parte a recipientului. Apăsăți ușor recipientul, pentru a lăsa o picătură să cadă în spațiul dintre pleopă și ochi. (Imaginea C). Nu clipești când puneți picătura în ochi. Fiecare recipient unidoză conține suficientă soluție pentru ambii ochi.
8. Închideți ochiul și apăsați cu degetul colțul interior al ochiului, timp de aproximativ două minute. Acest lucru ajută la împiedicarea pătrunderii medicamentului în restul corpului. (Imaginea D).
9. Ștergeți eventuala soluție în exces de pe pielea din jurul ochiului

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus să utilizați picături în ambii ochi, repetați pașii 7-9 și pentru celălalt ochi.

După ce ați pus picăturile în ochi, aruncați recipientul unidoză folosit, chiar dacă a mai rămas soluție, pentru a evita contaminarea soluției fără conservant.

Păstrați recipientele neutilizate în plic; recipientele rămase trebuie utilizate în decurs de 15 zile de la deschiderea ambalajului. Dacă mai sunt recipiente neutilizate după 15 zile de la deschiderea ambalajului, acestea trebuie aruncate într-un loc sigur și se va deschide un ambalaj nou. Este important să continuați utilizarea picăturilor conform prescripției medicului dumneavoastră.

Dacă nu sunteți sigur cum să vă administrați medicamentul, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.



**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Misom Labs Limited  
Malta Life Sciences Park,  
LS2.01.06, Industrial Estate,  
San Gwann, SGN 3000,  
Malta

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15376/2024/01-12

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2024