RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zycopt 5 mg/ml + 20 mg/ml, colírio solução

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 6,83 mg de maleato de timolol correspondente a 5 mg de timolol e 22,26 mg de cloridrato de dorzolamida correspondente a 20 mg de dorzolamida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução

Solução aquosa límpida, ligeiramente viscosa e incolor, com o pH entre 5 e 6 e uma osmolalidade de 242-323 mOsM/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Indicado no tratamento da pressão intraocular elevada (PIO) em doentes com glaucoma de ângulo aberto, ou glaucoma pseudo-esfoliativo quando a monoterapia com um bloqueador beta-adrenérgico tópico não é suficiente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
A dose é de uma gota de Zycopt, no fundo-de-saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s), duas vezes por dia.

Este medicamento é uma solução estéril que não contém conservantes.

População pediátrica
A eficácia da associação timolol + dorzolamida em crianças com idades entre os 0 e 18 anos não foi estabelecida. A segurança em crianças com idades entre os 0 e 2 anos não foi estabelecida.
(Para informações relativamente à segurança em doentes pediátricos com idades entre ≥ 2 e < 6 anos de idade, consulte a secção 5.1).

Modo de administração
No caso de uso concomitante de mais de um medicamento tópico oftálmico, Zycopt e os outros medicamentos oftálmicos deverão ser administrados com, pelo menos, 10 minutos de intervalo entre si.
Os doentes devem ser instruídos para lavar as mãos antes de utilizar e evitar que o topo do recipiente entre em contacto com o olho ou áreas que o rodeiam.
Deve ainda explicar-se aos doentes que as soluções oculares, se manuseadas incorretamente, podem ser contaminadas por bactérias comuns, conhecidas por provocarem infeções oculares. A utilização de soluções contaminadas pode provocar lesões graves no olho e consequente perda de visão.

Os doentes devem ser informados sobre o modo de utilização correto do recipiente do medicamento.

Antes de utilizar o frasco pela primeira vez, certifique-se de que a tampa de segurança não está danificada. De seguida desenrosque com firmeza a tampa de segurança para abrir o frasco.

1. Antes de cada utilização, lave cuidadosamente as suas mãos e retire a tampa da ponta do frasco. Evite tocar na ponta do frasco com os dedos.
Para ativar o doseador, pressione várias vezes o frasco virado para baixo até que apareça a primeira gota. Este passo é apenas necessário na primeira utilização, não sendo necessário repeti-lo nas administrações seguintes.

2. Coloque o polegar na aba da parte superior do frasco e o dedo indicador na base do frasco. De seguida coloque também o dedo médio na segunda aba que está na base do frasco. Segure no frasco com a ponta virada para baixo.

3. Para utilizar, incline a sua cabeça ligeiramente para trás e coloque o doseador na vertical sobre o seu olho. Com o dedo indicador da outra mão, puxe a pálpebra inferior ligeiramente para baixo. O espaço criado designa-se por saco conjuntival inferior. Evite tocar na ponta do frasco com os seus dedos ou com os seus olhos.

Para aplicar uma gota no saco conjuntival inferior do(s) olho(s) afetado(s), pressione o frasco momentaneamente, mas com firmeza. Devido ao doseador automático, é libertada uma gota exatamente após cada atuação.

Se não cair qualquer gota, agite suavemente o frasco para remover a gota da ponta do frasco. Nesta situação repita o passo 3.

4. Ao realizar o método de oclusão nasolacrimal ou ao fechar as pálpebras durante 2 minutos, a absorção sistémica será reduzida. Isto pode levar a uma diminuição dos efeitos secundários sistémicos e a um aumento da atividade local.

5. Feche o frasco com a tampa imediatamente após a utilização.

4.3 Contraindicações

Zycopt está contraindicado em doentes com:
- hipersensibilidade a qualquer uma das substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- doenças reativas das vias aéreas, incluindo asma brônquica ou história de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crónica grave.
- bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, bloqueio sino-auricular, bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau não controlado com pacemaker, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogénico.
- compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou com acidose hipercloremica

As contraindicações acima indicadas foram estabelecidas com base nas contraindicações dos componentes e não são específicas desta associação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos sistémicos
Apesar de ser aplicado por via tópica, o timolol é absorvido por via sistémica. Devido ao componente beta-adrenérgico, timolol, pode ocorrer o mesmo tipo de

reações adversas cardiovasculares, pulmonares e outras reações adversas observadas com bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos. A incidência de reações adversas sistémicas após administração ocular tópica é inferior à da administração sistémica. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

Reações cardiovasculares/respiratórias
Cardiopatias:
Os doentes com patologias cardiovasculares (p. ex. doença cardíaca coronária, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) que fazem terapêutica anti-hipertensora com bloqueadores beta adrenérgicos devem ser avaliados criticamente e deve ser considerada a terapêutica com outras substâncias ativas. Os doentes com patologias cardiovasculares devem ser observados no que diz respeito aos sinais de deterioração da doença e ao aparecimento de reações adversas.
Devido ao efeito negativo no tempo de condução, os bloqueadores beta só devem ser administrados com precaução a doentes com bloqueio cardíaco de primeiro grau.

Vasculopatias:
Doentes com alterações/perturbações circulatórias periféricas graves (i. e. formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com precaução.

Afeções respiratórias:
Foram notificados casos de reações respiratórias, incluindo morte devido a broncospasmo em doentes com asma após administração de alguns bloqueadores beta oftálmicos. O Zycopt deve ser utilizado com precaução em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ligeira/moderada e apenas se o potencial benefício for superior ao potencial risco.

Compromisso hepático
Este medicamento não foi estudado em doentes com compromisso hepático e portanto deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Compromisso renal
Este medicamento não foi estudado em doentes com compromisso renal e portanto deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Ver secção 4.3.

Imunologia e hipersensibilidade
Apesar de ser aplicado por via tópica, este medicamento pode ser absorvido sistemicamente. A dorzolamida contém um grupo sulfonamido, que também existe nas sulfonamidas. Portanto, os mesmos tipos de reações adversas detetadas com a administração sistémica das sulfonamidas podem ocorrer com a administração tópica, incluindo reações graves como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Se ocorrerem sinais de reações graves ou de hipersensibilidade, dever-se-á interromper a utilização deste medicamento.
Foram observados efeitos adversos oculares locais semelhantes aos observados com o colírio de cloridrato de dorzolamida. Caso ocorram tais reações, dever-se-á considerar a interrupção da utilização do Zycopt.

Reações anafiláticas
Durante o tratamento com bloqueadores beta, os doentes com história de atopia ou de reação anafilática grave a vários alergénios podem estar mais reativos à exposição repetida a tais alergénios e podem não responder às doses habituais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações anafiláticas.

Terapêutica concomitante
Efeitos adicionais dos Inibidores da Anidrase Carbónica

A terapêutica oral com inibidores da anidrase carbónica foi associada a urolitíase como resultado das perturbações do equilíbrio ácido-base, especialmente em doentes com antecedentes de cálculos renais. Apesar de não terem sido observadas perturbações do equilíbrio ácido-base com a associação timolol + dorzolamida com conservantes, têm sido descritos casos raros de urolitíase. Dado que o Zycopt contém um inibidor da anidrase carbónica de aplicação tópica que é absorvido por via sistémica, os doentes com antecedentes de cálculos renais podem ter um risco aumentado de urolitíase durante a utilização deste medicamento.

Outros bloqueadores beta
O efeito sobre a pressão intraocular ou os já conhecidos efeitos de bloqueio beta sistémico podem ser potenciados quando o timolol é administrado a doentes que estejam a receber outro bloqueador beta por via sistémica. A resposta destes doentes deve ser acompanhada de perto. Não é recomendada a utilização de dois bloqueadores beta de aplicação tópica (ver secção 4.5).
A utilização de dorzolamida e de inibidores da anidrase carbónica por via oral não é recomendada.

Interrupção da terapêutica
Tal como com os bloqueadores beta sistémicos, se for necessária a interrupção da terapêutica com timolol oftálmico em doentes com patologia coronária cardíaca, esta deverá ser feita de forma gradual.

Efeitos adicionais do bloqueio beta
Hipoglicemia/diabetes:
Os bloqueadores beta devem ser administrados com precaução em doentes suscetíveis a hipoglicemias espontâneas ou em doentes com diabetes lábil, uma vez que os bloqueadores beta podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda. Os bloqueadores beta podem igualmente mascarar os sinais de hipertiroidismo. A interrupção abrupta da terapêutica com bloqueadores beta pode precipitar um agravamento dos sintomas.

Anestesia cirúrgica
As preparações oftálmicas de bloqueio beta podem bloquear os efeitos sistémicos dos agonistas beta como, por exemplo, da adrenalina. O anestesista deve ser informado quando o doente estiver a receber timolol.
A terapêutica com bloqueadores beta pode agravar os sintomas de miastenia gravis.

Efeitos oculares
O tratamento de doentes com glaucoma de ângulo fechado agudo requer intervenções terapêuticas para além de agentes hipotensores oculares. Este medicamento não foi estudado em doentes com glaucoma de ângulo fechado agudo.
Durante a utilização de dorzolamida foram notificados edemas da córnea e descompensações irreversíveis da córnea em doentes com alterações crónicas preexistentes na córnea e/ou antecedentes de cirurgia intraocular. Existe um potencial aumentado para o desenvolvimento de edema na córnea em doentes com baixas contagens de células endoteliais. Devem ser tomadas precauções durante a prescrição de Zycopt neste grupo de doentes.

Descolamento da coroide
Foram notificados casos de descolamento da coroide com a administração de terapêutica supressora de humor aquoso (p. ex. timolol, acetazolamida), após procedimentos de filtração.

Afeções da córnea

Os bloqueadores beta oftálmicos podem induzir secura dos olhos. Os doentes com afeções da córnea devem ser tratados com precaução. Tal como acontece com outros medicamentos antiglaucomatosos, em alguns doentes foi notificada uma diminuição da resposta à aplicação tópica de maleato de timolol após um tratamento prolongado. No entanto, em estudos clínicos nos quais se fez um acompanhamento de 164 doentes durante pelo menos três anos, não foram observadas diferenças significativas na pressão intraocular média após a estabilização inicial.

Utilização de lentes de contacto
Este medicamento não foi estudado em doentes que utilizam lentes de contacto.

Desportistas
A utilização de Zycopt pode originar resultados positivos nos controlos anti-doping.

População pediátrica
Ver secção 5.1.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de interação com o Zycopt.

Num estudo clínico foi utilizada uma formulação de timolol + dorzolamida concomitantemente com os seguintes medicamentos de ação sistémica não se registando evidência de interações adversas: inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides incluindo o ácido acetilsalicílico e hormonas (p. ex., estrogénios, insulina, tiroxina).

Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando colírios contendo bloqueadores beta são administrados concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio, medicamentos depletores de catecolaminas ou bloqueadores beta adrenérgicos, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos, guanetidina, narcóticos e inibidores da monoaminoxidase (MAO).

Foi notificada uma potenciação do bloqueio beta sistémico (p. ex., diminuição do ritmo cardíaco, depressão) durante o tratamento concomitante com inibidores do CYP2D6 (ex. quinidina, fluoxetina, paroxetina) e timolol.

Apesar da formulação timolol + dorzolamida com conservantes administrada isoladamente ter pouco ou nenhum efeito no tamanho da pupila, foi ocasionalmente notificada midríase resultante da utilização concomitante de bloqueadores beta oftálmicos e adrenalina (epinefrina).
Os bloqueadores beta podem aumentar o efeito hipoglicemiante dos medicamentos antidiabéticos.
Os bloqueadores beta adrenérgicos orais podem exacerbar a hipertensão rebound, a qual pode ocorrer após a interrupção da administração de clonidina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Zycopt não deve ser utilizado durante a gravidez.
Dorzolamida
Não estão disponíveis dados clínicos adequados relativos à exposição durante a gravidez.
Em coelhos, a dorzolamida provocou efeitos teratogénicos em doses maternotóxicas (ver secção 5.3).

Timolol
Não existem dados suficientes sobre a utilização de timolol em mulheres grávidas. O timolol não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja absolutamente necessário. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.
Os estudos epidemiológicos não têm revelado efeitos de malformações mas demonstram risco de atraso do crescimento intrauterino, quando os bloqueadores beta são administrados por via oral. Adicionalmente, foram observados sinais e sintomas de bloqueio beta adrenérgico (p. ex., bradicardia, hipotensão, dificuldade respiratória e hipoglicemia) em recém-nascidos, quando os bloqueadores beta foram administrados até ao momento do parto. Caso este medicamento seja administrado até ao parto, o recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorizado durante os primeiros dias de vida.

Amamentação
Não se sabe se a dorzolamida é excretada no leite materno. Em ratos fêmeas lactantes, a receber dorzolamida, observaram-se diminuições no aumento do peso corporal das crias.
Os bloqueadores beta são excretados no leite materno. Contudo, com as doses terapêuticas de timolol em colírio, não é provável que passe para o leite materno uma quantidade suficiente para produzir no lactente sintomas clínicos de bloqueio beta. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2. Se o tratamento com Zycopt for necessário, a amamentação não é recomendada.

Fertilidade
Existem disponíveis dados para cada substância, mas não para a combinação fixa de cloridrato de dorzolamida e maleato de timolol. No entanto, utilizando as doses terapêuticas deste medicamento em colírio, não se espera qualquer efeito na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O Zycopt tem uma influência ligeira na capacidade de conduzir e utilizar máquinas; tal como com outras preparações oculares, a instilação do colírio pode causar uma turvação transitória da visão. Os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas até que a visão volte ao normal.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos estudos clínicos realizados com a associação timolol + dorzolamida sem conservantes as reações adversas observadas foram consistentes com as notificadas anteriormente com a associação timolol + dorzolamida com conservantes, cloridrato de dorzolamida e/ou maleato de timolol.
Durante os estudos clínicos, foram tratados 1035 doentes com a associação timolol +dorzolamida com conservantes. Aproximadamente 2,4% de todos os doentes interromperam a terapêutica com a associação timolol + dorzolamida com conservantes devido a reações adversas oculares locais; aproximadamente 1,2% de todos os doentes interromperam a terapêutica devido a reações adversas locais sugestivas de alergia ou hipersensibilidade (tais como inflamação da pálpebras e conjuntivite).
Num estudo comparativo de doses repetidas, realizado em dupla ocultação, a associação timolol + dorzolamida sem conservantes demonstrou ter um perfil de segurança semelhante ao da associação timolol + dorzolamida com conservantes.

O timolol é absorvido para a circulação sistémica. Tal pode causar efeitos indesejáveis semelhantes aos observados com agentes bloqueadores beta

sistémicos. A incidência de reações adversas sistémicas após a administração oftálmica tópica é inferior à observada com a administração sistémica.
Foram notificadas as seguintes reações adversas com a associação timolol + dorzolamida sem conservantes ou com um dos seus componentes durante os ensaios clínicos ou durante a experiência pós comercialização:

As reações adversas encontram-se classificadas por frequência em: Muito frequentes: (≥1/10), Frequentes: (≥1/100 to <1/10), Pouco frequentes: (≥1/1.000 a <1/100) e Raras: (≥1/10.000 to <1/1.000), Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos (MedDRA)	Formulação	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	Associação timolol + dorzolami-da sem conser-vantes				Sinais e sintomas de reações alérgicas sistémicas incluindo angioedema, urticária, prurido, erupção cutânea, anafilaxia	
	Solução oftálmica de maleato de timolol				Sinais e sintomas de reações alérgicas sistémicas incluindo angioedema, urticária, erupção localizada e generali-zada, anafilaxia	Prurido
Doenças do metabolismo e da nutrição	Solução oftálmica de maleato de timolol					Hipoglicémia
Perturba-ções do foro psiquiátrico	Solução oftálmica de maleato de timolol			Depressão *	Insónia*, pesadelos *, perda de memória	Alucina-ções

Classe de Sistema de Órgãos (MedDRA)	Formulação	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida		Cefaleias*		Tonturas*, parestesias*	
	Solução oftálmica de maleato de timolol		Cefaleias*	Tonturas*, síncope	Parestesias*, aumento dos sinais e sintomas de miastenia gravis, diminuição da líbido*, acidente vascular cerebral*, isquemia cerebral	
Afeções oculares	Associação timolol + dorzolamida sem conservantes	Sensação de queimadura e picadas	Infeção na conjuntiva, visão turva, erosão da córnea, prurido ocular, lacrimejo			
	Solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida		Inflamação na pálpebra*, irritação na pálpebra*	Iridociclite*	Irritação incluindo vermelhidão*, dor*, crostas nas pálpebras*, miopia transitória (a qual se resolveu após a interrupção da terapêutica),	Sensação de corpo estranho, fotofobia

Classe de Sistema de Órgãos (MedDRA)	Formulação	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Desconhecido
					edema da córnea*, hipotonia ocular*, descolamento da coroide (após cirurgia de filtração)*	
	Solução oftálmica de maleato de timolol		Sinais e sintomas de irritação ocular incluindo blefarite*, queratite*, sensibilidade da córnea diminuída e olhos secos*	Perturbações visuais incluindo alterações refrativas (em alguns casos devido à interrupção da terapêutica miótica)*	Ptose, diplopia, descolamento da coroide após cirurgia de filtração* (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização)	Prurido, lacrimejo, vermelhidão, visão turva, erosão da córnea
Afeções do ouvido e do labirinto	Solução oftálmica de maleato de timolol				Zumbidos*	
Cardiopatias	Solução oftálmica de maleato de timolol			Bradicardia*	Dor torácica*, Palpitações*, edema*, arritmia*, insuficiência cardíaca congestiva*, paragem cardíaca*, bloqueio cardíaco	Bloqueio Aurículo-ventricular, Insuficiência cardíaca
	Solução oftálmica de cloridrato de					Palpitações, taquicardia

Classe de Sistema de Órgãos (MedDRA)	Formulação	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Desconhecido
	dorzolamida					
Vasculopatias	Solução oftálmica de maleato de timolol				Hipotensão* claudicação, fenómeno de Raynaud*, mãos e pés frios*	
	Solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida					Hipertensão
Doenças Respiratórias, torácicas e do mediastino	Associação timolol + dorzolamida sem conservantes		Sinusite		Falta de ar, insuficiência Respiratória, rinite, raramente broncospasmo	
	Solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida				Epistaxe*	Dispneia
	Solução oftálmica de maleato de timolol			Dispneia*	Broncospasmo (predominantemente em doentes com patologia broncospástica pré-existente)*, insuficiência respiratória, tosse*	
Doenças	Associação	Alteração				

Classe de Sistema de Órgãos (MedDRA)	Formulação	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Desconhecido
Gastrointestinais	timolol + dorzolamida sem conservantes	do paladar				
	Solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida		Náuseas*		Irritação na garganta, xerostomia*	
	Solução oftálmica de maleato de timolol			Náuseas*, dispepsia*	Diarreia, Xerostomia*	Alteração do paladar, dor abdominal, vómitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Associação timolol + dorzolamida sem conservantes				Dermatite de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica	
	Solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida				Erupção cutânea*	
	Solução oftálmica de maleato de timolol				Alopecia*, exantema psoriasiforme ou exacerbação da psoríase*	Erupção cutânea
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Solução oftálmica de maleato de timolol				Lúpus eritematoso sistémico	Mialgia
Doenças renais e urinárias	Associação timolol + dorzolamida sem conservantes			Urolitíase		

Classe de Sistema de Órgãos (MedDRA)	Formulação	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Solução oftálmica de maleato de timolol				Doença de Peyronie*, diminuição da líbido	Disfunção sexual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida		Astenia/fadiga*			
	Solução oftálmica de maleato de timolol			Astenia/fadiga*		

* Estas reações adversas foram também observadas com a associação timolol + dorzolamida com conservantes durante a experiência pós-comercialização.
** Foram observadas reações adversas adicionais com a utilização de bloqueadores beta oftálmicos e estas podem potencialmente ocorrer com a associação timolol + dorzolamida sem conservantes.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis de sobredosagem por ingestão acidental ou intencional da associação timolol + dorzolamida com conservantes ou sem conservantes, em humanos.

Sintomas
Registaram-se casos de sobredosagem inadvertida com o colírio de maleato de timolol, da qual resultaram efeitos sistémicos idênticos aos observados com agentes bloqueadores beta-adrenérgicos por via sistémica, tais como tonturas, cefaleias, falta de ar, bradicardia, broncospasmo e paragem cardíaca. Os sinais e sintomas mais frequentes e expetáveis com uma sobredosagem de dorzolamida são

desequilíbrio eletrolítico, desenvolvimento de um estado de acidose e possíveis efeitos no sistema nervoso central.

A informação disponível relativamente à sobredosagem em humanos por ingestão acidental ou deliberada de cloridrato de dorzolamida é limitada. Foi notificada sonolência com a ingestão por via oral. Foram notificados os seguintes efeitos com a aplicação tópica: náuseas, tonturas, cefaleias, fadiga, sonhos estranhos e disfagia.

Tratamento
O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Os níveis séricos dos eletrólitos (particularmente de potássio) e do pH deverão ser monitorizados. Estudos demonstraram que o timolol não é rapidamente dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 15.4.5. Medicamentos usados em afeções oculares. Medicamentos usados no tratamento do glaucoma. Outros. Código ATC: S01ED51

Mecanismo de ação
Zycopt contém dois componentes ativos: o cloridrato de dorzolamida e o maleato de timolol. Cada um destes componentes diminui a pressão intraocular elevada através da redução da secreção de humor aquoso, mas atuando por mecanismos de ação diferentes.
O cloridrato de dorzolamida é um potente inibidor da anidrase carbónica II humana. A inibição da anidrase carbónica nos processos ciliares do olho diminui a secreção de humor aquoso possivelmente atrasando a formação de iões de bicarbonato com a subsequente redução do sódio e transporte de fluido. O maleato de timolol é um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo. O mecanismo exato da ação do maleato de timolol na redução da pressão intraocular não está por ora claramente estabelecido, embora um estudo com fluoresceína e estudos de tonografia tenham indicado que a sua ação predominante pode estar relacionada com uma reduzida formação de humor aquoso. No entanto, nalguns estudos foi também observado um ligeiro aumento da drenagem. Os efeitos associados destes dois agentes resultam na redução adicional da pressão intraocular (PIO) comparativamente a qualquer componente administrado em monoterapia.

Após a administração tópica, Zycopt reduz a pressão intraocular elevada, quer esteja ou não associada a glaucoma. A pressão intraocular elevada é um fator de risco maior na patogénese da lesão do nervo ótico e perda do campo de visão associada ao glaucoma.
Este medicamento reduz a pressão intraocular sem os efeitos secundários frequentes dos mióticos tais como cegueira noturna, espasmo da acomodação e constrição da pupila.

O Zycopt é um colírio, solução sem conservantes, fornecido num frasco multidose com um doseador airless.

Efeitos farmacodinâmicos
Efeitos Clínicos
Foram realizados estudos clínicos com duração até 15 meses para comparar os efeitos da associação timolol + dorzolamida com conservantes, instilada duas vezes por dia (de manhã e à noite), na redução da PIO e do timolol a 0,5% e da dorzolamida a 2,0% administrados em monoterapia ou em associação em doentes

com glaucoma ou hipertensão ocular para os quais a terapêutica concomitante foi considerada apropriada nos ensaios. Foram incluídos doentes não tratados e doentes não controlados de forma adequada com timolol em monoterapia. A maioria dos doentes foi tratada com bloqueadores beta tópicos em monoterapia antes do estudo. Numa análise dos estudos combinados, o efeito da associação timolol + dorzolamida com conservantes, instilada duas vezes por dia, na redução da PIO foi maior do que o efeito em monoterapia quer com dorzolamida 2% três vezes por dia quer com timolol 0,5% duas vezes por dia. O efeito da associação timolol + dorzolamida com conservantes, instilada duas vezes por dia, na redução da PIO foi equivalente ao efeito da terapêutica concomitante de dorzolamida duas vezes por dia e de timolol duas vezes por dia. O efeito da associação timolol + dorzolamida com conservantes, instilada duas vezes por dia, na redução da PIO foi demonstrado pelas determinações feitas em diversas ocasiões ao longo do dia, sendo este efeito mantido durante a administração a longo prazo.

Num estudo paralelo, com dupla ocultação, controlado com substância ativa, realizado em 261 doentes com pressão intraocular elevada ≥ 22 mmHg em um ou ambos os olhos, a associação timolol + dorzolamida sem conservantes teve um efeito semelhante na redução da PIO em comparação com a associação timolol + dorzolamida com conservantes. O perfil de segurança da associação timolol + dorzolamida sem conservantes foi semelhante ao da associação timolol + dorzolamida com conservantes.

População pediátrica
Foi realizado um estudo controlado com duração de 3 meses, cujo principal objetivo foi o de comprovar a segurança da solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida a 2% em crianças com menos de 6 anos. Neste estudo, 30 doentes com idade igual ou superior a 2 anos e inferior a 6 anos, cuja PIO não estava adequadamente controlada com dorzolamida ou com timolol em monoterapia, receberam a associação timolol + dorzolamida com conservantes numa fase aberta do estudo. Não foi estabelecida a eficácia nesses doentes. Neste pequeno grupo de doentes, a administração da associação timolol + dorzolamida com conservantes duas vezes por dia foi geralmente bem tolerada, com 19 doentes a completarem o período de tratamento e 11 doentes a interromperem devido a cirurgia, a uma alteração da medicação, ou por outras razões.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Cloridrato de dorzolamida
Ao contrário dos inibidores da anidrase carbónica de administração oral, a utilização tópica de cloridrato de dorzolamida permite que o medicamento exerça o seu efeito diretamente no globo ocular, em doses substancialmente mais baixas e, por isso, com menor exposição sistémica. Nos estudos clínicos, isto resultou numa redução da PIO sem as perturbações ácido-base ou alterações nos eletrólitos características dos inibidores da anidrase carbónica de administração oral.

Quando aplicada topicamente, a dorzolamida atinge a circulação sistémica. A fim de avaliar o potencial da inibição sistémica da anidrase carbónica após administração tópica, determinaram-se as concentrações de substância ativa e do seu metabolito nos eritrócitos e no plasma e a inibição da anidrase carbónica nos eritrócitos. A dorzolamida acumula-se nos eritrócitos durante a administração crónica, como resultado de uma ligação seletiva à AC-II, mantendo-se concentrações extremamente baixas de substância ativa livre no plasma. A substância ativa original forma um único metabolito N-desetil, que inibe a AC-II com menor potência do que a substância ativa original, mas também inibe uma isoenzima menos ativa (AC-I). O metabolito também se acumula nos eritrócitos, onde se liga primariamente à AC-I. A dorzolamida liga-se moderadamente às proteínas

plasmáticas (aproximadamente 33 %). A dorzolamida é principalmente excretada, inalterada, na urina; o seu metabolito também é excretado na urina. Após o final do tratamento, a dorzolamida é eliminada dos eritrócitos de forma não-linear, resultando, inicialmente, numa rápida diminuição da concentração da substância ativa, seguida de uma fase de eliminação mais lenta com uma semivida de cerca de quatro meses.

Quando a dorzolamida foi administrada por via oral, para simular a exposição sistémica máxima, após administração tópica ocular prolongada, o estado estacionário foi alcançado em 13 semanas. No estado estacionário não havia praticamente substância ativa livre ou o seu metabolito no plasma; a inibição da AC, nos eritrócitos, foi menor do que a prevista como necessária para um efeito farmacológico na função renal ou na respiração. Foram observados resultados farmacocinéticos semelhantes, após administração tópica crónica de cloridrato de dorzolamida. No entanto, alguns doentes idosos com compromisso renal (ClCr estimada de 30-60 ml/min) apresentaram concentrações mais elevadas do metabolito nos eritrócitos, mas não foram atribuídas diretamente a esta constatação quaisquer diferenças significativas na inibição da anidrase carbónica ou efeitos adversos sistémicos clinicamente significativos.

Maleato de timolol
Num estudo de concentração plasmática do medicamento realizado em seis indivíduos, a exposição sistémica ao timolol foi determinada após a administração tópica duas vezes por dia do colírio de maleato de timolol 0,5%. O pico da concentração plasmática média após a dose da manhã foi de 0,46 ng/mililitro e após a dose da tarde foi de 0,35 ng/mililitro.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança ocular e sistémico dos componentes individuais está bem estabelecido.

Dorzolamida
Em coelhos aos quais foram administradas doses maternotóxicas de dorzolamida associada a acidose metabólica, foram observadas malformações dos corpos vertebrais.

Timolol
Estudos realizados em animais não relevaram efeitos teratogénicos.
Também não foram observados efeitos adversos oculares em animais tratados topicamente com a solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida e maleato de timolol ou com terapêutica concomitante de cloridrato de dorzolamida e maleato de timolol. Os estudos in vitro e in vivo com cada um dos componentes não revelaram potencial mutagénico. Deste modo, não se esperam quaisquer riscos significativos para a segurança nos seres humanos com doses terapêuticas de Zycopt.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxietilcelulose
Manitol (E421)
Citrato de sódio (E331)
Hidróxido de sódio (E524) para ajuste do pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.
Após a primeira abertura do frasco: 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco multidose (LDPE) de 11 ml, branco opaco acoplado com sistema conta-gotas e uma tampa de proteção.

Apresentações:
- 1 frasco contendo 5 ml de solução.
- 2 frascos contendo 5 ml de solução cada.
- 3 frascos contendo 5 ml de solução cada.
- 4 frascos contendo 5 ml de solução cada.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DAVI II - Farmacêutica, S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo
2730-055 Barcarena
Portugal
Telefone: 214 340 000
Fax: 214 340 099
E-mail: geral@davi.pt

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo No. 5705876 - 1 frasco contendo 5 ml de solução
Registo No. 5779079 - 2 frascos contendo 5 ml de solução cada
Registo No. 5705900 - 3 frascos contendo 5 ml de solução cada
Registo No. 5779103 - 4 frascos contendo 5 ml de solução cada.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 06 de fevereiro de 2017

Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 05 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO