

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dorzoclar 20 mg/ml collirio, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 22,3 mg di dorzolamide cloridrato equivalenti a 20 mg di dorzolamide  
Eccipienti con effetti noti: ogni ml di collirio contiene 0,075 mg di benzalconio cloruro.  
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Soluzione limpida, da incolore a quasi incolore, leggermente viscosa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Dorzoclar è indicato:

- come terapia di associazione ai beta-bloccanti,
- in monoterapia in pazienti che non rispondono ai beta-bloccanti o nei quali i beta-bloccanti sono controindicati,

per il trattamento dell'ipertensione intra-oculare in pazienti con:

- ipertensione oculare,
- glaucoma ad angolo aperto,
- glaucoma pseudoesfoliativo.

#### 4.2 Posologia e metodo di somministrazione

##### Posologia

In monoterapia, la posologia è di una goccia di dorzolamide nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti, tre volte al giorno.

In associazione a un beta-bloccante oftalmico la dose è di una goccia di dorzolamide nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti due volte al giorno.

##### Modo di somministrazione

Quando la dorzolamide viene utilizzata per sostituire un altro farmaco oftalmico antiglaucoma, sospendere l'altro farmaco dopo un dosaggio giornaliero appropriato e iniziare il giorno successivo il trattamento con la dorzolamide.

Se viene usato più di un farmaco oftalmico per uso topico, questi farmaci devono essere somministrati a distanza di almeno 10 minuti uno dall'altro.

Informare i pazienti di lavarsi le mani prima dell'uso ed evitare che il contagocce del contenitore venga a contatto con l'occhio o con le zone circostanti.

Informare i pazienti che le soluzioni oculari, se utilizzate impropriamente, possono essere contaminate da batteri comuni che notoriamente causano infezioni oculari. L'uso di soluzioni infette può causare gravi danni all'occhio e conseguente perdita della vista.

#### *Istruzioni d'uso:*

Lavare sempre le mani prima di instillare il collirio.

Applicare il collirio nel modo seguente:

1. Svitare il tappo protettivo
  2. Inclinare il capo all'indietro e guardare il soffitto.
  3. Tirare leggermente verso il basso la palpebra inferiore fino a formare una piccola tasca.
  4. Premere il flacone capovolto per rilasciare una goccia nell'occhio.
  5. Mentre si tiene chiuso l'occhio trattato tenere premuto il dito contro l'angolo dell'occhio chiuso (la parte dove l'occhio incontra il naso) ed aspettare 1 minuto.
- Evitare di toccare la punta del contagocce con l'occhio o qualcos'altro.  
Rimettere e riavvitare il tappo subito dopo l'uso.

#### Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici sono disponibili dati clinici limitati con la somministrazione di dorzolamide tre volte al giorno (per informazioni sulla posologia pediatrica vedere 5.1).

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La dorzolamide non è stata studiata in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) o con acidosi ipercloremica. Poiché la dorzolamide e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via renale, la dorzolamide è controindicata in questi pazienti.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La dorzolamide non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica e dovrebbe pertanto essere utilizzata con cautela in questi pazienti.

Il trattamento dei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso richiede interventi terapeutici in aggiunta agli agenti ipotensivi oculari. La dorzolamide non è stata studiata nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

La dorzolamide contiene un gruppo sulfonamide, che si trova anche nei sulfonamidi e sebbene applicata topicamente è assorbita a livello sistemico. Perciò gli stessi tipi di reazioni avverse che sono da attribuire alle sulfonamidi possono manifestarsi con l'uso topico, incluse reazioni gravi quali la sindrome di Steven- Johnson e la necrolisi epidermica tossica. Sospendere l'uso del prodotto se compaiono segni di reazioni gravi o ipersensibilità.

La terapia con inibitori orali dell'anidraasi carbonica è stata associata ad urolitiasi come risultato di disordini dell'equilibrio acido-base, specialmente in pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali. Sebbene con la dorzolamide non siano stati osservati casi di disordini dell'equilibrio acido-base, è stata riportata raramente urolitiasi. Poiché la dorzolamide è un inibitore topico dell'anidraasi carbonica che viene assorbito a livello sistemico, i pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio di urolitiasi mentre usano la dorzolamide.

Se si osservano reazioni allergiche (ad es. congiuntivite e reazioni palpebrali) si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Vi è un potenziale effetto additivo sugli effetti sistemici noti degli inibitori dell'anidasi carbonica in pazienti in trattamento con un inibitore dell'anidasi carbonica per uso orale e dorzolamide. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di dorzolamide e di inibitori dell'anidasi carbonica per uso orale.

Sono stati segnalati casi di edema corneale e scompenso corneale irreversibile, durante il trattamento con Dorzoclar, in pazienti con difetti corneali preesistenti e/o con un'anamnesi per interventi chirurgici intraoculari. La dorzolamide topica deve essere utilizzata con cautela in questi pazienti.

Sono stati segnalati distacco della coroide concomitante ad ipotonia oculare dopo procedimenti di filtrazione con somministrazione di terapie con soppressori dell'umore acqueo.

Dorzoclar contiene il conservante benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare. Le lenti a contatto dovrebbero essere rimosse prima dell'instillazione ed aspettare almeno 15 minuti prima di indossarle di nuovo. È noto che il benzalconio cloruro decolora le lenti a contatto morbide.

#### Popolazione pediatrica

La dorzolamide non è stata studiata in pazienti con età gestazionale inferiore a 36 settimane e con età inferiore a 1 settimana. I pazienti con immaturità significativa dei tubuli renali devono essere trattati con dorzolamide solo dopo attenta considerazione del rapporto rischio beneficio a causa del possibile rischio di acidosi metabolica.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione..

Negli studi clinici la dorzolamide è stata impiegata in concomitanza con i seguenti farmaci senza evidenziare reazioni avverse: timololo in soluzioni oftalmiche, betaxololo in soluzione oftalmica e farmaci sistemici inclusi gli ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici, farmaci antinfiammatori non steroidei, inclusa l'aspirina, e ormoni (per es. estrogeni, insulina, tiroxina).

L'associazione della dorzolamide con farmaci miotici ed agonisti adrenergici non è stata valutata adeguatamente durante il trattamento del glaucoma.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

La dorzolamide non dovrebbe essere utilizzata in gravidanza. Non sono disponibili dati clinici adeguati sull'esposizione al trattamento durante la gravidanza. Nei conigli, la dorzolamide ha prodotto effetti teratogeni a dosi maternotossiche (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

Non è noto se la dorzolamide venga escreta nel latte umano. Nei ratti in allattamento è stato osservata una diminuzione del peso corporeo della prole. Non è raccomandato l'allattamento nel caso in cui si renda necessario un trattamento con dorzolamide.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Possibili effetti indesiderati, come capogiri o disturbi visivi, possono alterare la capacità di guidare e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Dorzolamide collirio soluzione è stato valutato su più di 1400 soggetti durante studi clinici controllati e non controllati. In studi a lungo termine di 1108 pazienti trattati con dorzolamide come monoterapia o come terapia aggiuntiva a beta-bloccanti oftalmico, la causa più frequente di interruzione del trattamento, in circa il 3% dei pazienti, è stata la comparsa di reazioni avverse a livello oculare, principalmente congiuntiviti e reazioni palpebrali.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate sia durante studi clinici che durante l'esperienza post-marketing con dorzolamide:

*[Molto comuni: ( $\geq 1/10$ ), Comuni: (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), Non comuni: (da  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ), Rari: (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$ )] Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]*

##### ***Patologie del sistema nervoso:***

*Comune:* cefalea

*Rari:* capogiri, parestesia

##### ***Patologie dell'occhio:***

*Molto comuni:* bruciore e irritazione

*Comuni:* cheratite puntata superficiale, lacrimazione, congiuntivite, infiammazione della palpebra, prurito oculare, irritazione della palpebra, visione offuscata.

*Non comuni:* iridociclite

*Rari:* irritazione compreso rossore, dolore, incrostazione della palpebra, miopia transitoria (che si risolve dopo l'interruzione del trattamento), edema corneale, ipotonia oculare, distacco della coroide dopo chirurgia filtrante.

*Non nota:* sensazione di corpo estraneo nell'occhio

##### ***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:***

*Rari:* epistassi

*Non nota:* dispnea

##### ***Patologie gastrointestinali:***

*Comuni:* nausea, sapore amaro

*Rari:* irritazione della gola, bocca secca

### ***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:***

*Rari:* dermatite da contatto, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica

### ***Patologie renali e urinarie:***

*Rari:* urolitiasi

### ***Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:***

*Comuni:* astenia/ affaticamento

*Rari:* ipersensibilità: segni e sintomi di reazioni locali (reazioni palpebrali) e reazioni allergiche sistemiche inclusi angioedema, orticaria e prurito, eruzione cutanea, dispnea, raramente broncospasmo.

Dati di laboratorio: l'uso della dorzolamide non è stato associato a squilibri elettrolitici di rilevanza clinica.

Popolazione pediatrica:

Vedere paragrafo 5.1

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

[www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili solo informazioni limitate circa il sovradosaggio nell'uomo in seguito ad ingestione accidentale o intenzionale di dorzolamide cloridrato.

### **Sintomi**

Sono stati segnalati i seguenti sintomi a seguito di ingestione orale: sonnolenza; applicazione topica: nausea, capogiri, cefalea, affaticamento, sogni anormali e disfagia.

### **Trattamento**

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Possono verificarsi squilibrio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti sul sistema nervoso centrale. Devono essere monitorati i livelli elettrolitici nel siero (in particolare il potassio) ed il pH del sangue.

## **5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: preparati antiglaucoma e miotici, inibitori dell'anidraasi carbonica, dorzolamide, codice ATC: S01EC03

## Meccanismo d'azione

L'anidasi carbonica (AC) è un enzima che si trova in molti tessuti del corpo incluso l'occhio. Nell'uomo, l'anidasi carbonica è presente sotto forma di diversi isoenzimi, il più attivo dei quali, l'anidasi carbonica II (AC-II), si trova principalmente nei globuli rossi ma anche in altri tessuti. L'inibizione dell'anidasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio diminuisce la secrezione di umore acqueo. Ne consegue una riduzione della pressione intraoculare (PIO).

Dorzoclar contiene dorzolamide cloridrato, un potente inibitore dell'anidasi carbonica II umana. In seguito a somministrazione topica oculare, la dorzolamide riduce la pressione intraoculare elevata, associata o meno con il glaucoma. La pressione intraoculare elevata è un importante fattore di rischio nella patogenesi del danno del nervo ottico e della perdita del campo visivo. La dorzolamide non determina costrizione pupillare e riduce la pressione intraoculare senza effetti indesiderati come cecità notturna o spasmo da accomodazione. La dorzolamide ha effetto scarso o nullo sulla frequenza del battito e sulla pressione arteriosa.

Anche i beta-bloccanti adrenergici somministrati topicamente riducono la PIO attraverso la riduzione della secrezione dell'umore acqueo, ma attraverso un meccanismo d'azione diverso. Alcuni studi hanno dimostrato che quando la dorzolamide viene somministrata in aggiunta ad un beta-bloccante per uso topico, si osserva un'ulteriore riduzione della PIO; questo risultato concorda con gli effetti additivi riportati con i beta-bloccanti e con gli inibitori dell'anidasi carbonica per uso orale.

## Effetti farmacodinamici

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Adulti

In studi clinici su larga scala, della durata massima di un anno, su pazienti con glaucoma o ipertensione oculare è stata dimostrata l'efficacia della dorzolamide somministrata tre volte al giorno come monoterapia (PIO al basale  $\geq 23$  mmHg) o somministrata due volte al giorno come terapia aggiuntiva al trattamento con beta-bloccanti per uso oftalmico (PIO al basale  $\geq 22$  mmHg). L'effetto ipotensivo della dorzolamide sulla PIO, in monoterapia o in associazione terapeutica, è stato osservato per tutto il giorno e questo effetto è stato mantenuto durante la terapia a lungo termine. L'efficacia durante la monoterapia a lungo termine è simile a quella con betaxololo e leggermente inferiore a quella del timololo. Nella terapia aggiuntiva con i beta-bloccanti per uso oftalmico, la dorzolamide ha dimostrato un'abbassamento aggiuntivo della PIO simile a quello ottenuto con la pilocarpina 2% somministrata quattro volte al giorno.

#### Popolazione pediatrica

È stato eseguito uno studio multicentrico controllato con trattamento attivo in doppio cieco di 3 mesi su 184 (122 per dorzolamide) pazienti pediatrici di età compresa fra 1 settimana e meno di 6 anni con glaucoma o pressione intraoculare elevate (PIO basale  $\geq 22$  mmHg) per valutare la sicurezza di Dorzoclar somministrata topicamente tre volte al giorno. A circa la metà dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento era stato diagnosticato glaucoma congenito; altre eziologie comuni erano la sindrome di Sturge-Weber, disgenesia mesenchimale iridocorneale, pazienti afachici. La distribuzione per età e trattamenti nella fase in monoterapia era come segue:

	Dorzolamide 2%	Timolol
--	----------------	---------

Coorte di età <2 anni	N=56 Intervallo di età: da 1 a 23 mesi	Timolol GS (soluzione gelificante) 0.25% N=27 Intervallo di età: da 0,25 a 22 mesi
Coorte di età ≥ 2 - <6 anni	N=66 Intervallo di età: da 2 a 6 anni	Timolol 0.50% N=35 Intervallo di età: da 2 a 6 anni

In entrambe le coorti di età circa 70 pazienti sono stati trattati per almeno 61 giorni e circa 50 pazienti trattati per 81-100 giorni.

Se la pressione intraoculare risultava controllata inadeguatamente in monoterapia con dorzolamide o timololo in soluzione gelificante, veniva effettuato un cambiamento alla terapia in aperto come segue: in 30 pazienti < 2 anni il trattamento veniva sostituito con terapia concomitante con timololo in soluzione gelificante 0,25% in somministrazione giornaliera e dorzolamide 2% tre volte al giorno; in 30 pazienti ≥ 2 anni la terapia veniva sostituita con una associazione fissa di dorzolamide 2%/timololo 0,5% due volte al giorno.

Nell'insieme lo studio non ha evidenziato ulteriori elementi di preoccupazione per la sicurezza nei pazienti pediatrici: in circa il 26% (20% per la monoterapia con dorzolamide) dei pazienti pediatrici sono stati osservati degli effetti avversi correlati al farmaco, la maggior parte dei quali rappresentata da effetti oculari locali non gravi quali bruciore e irritazione, dolore oculare e da iniezione. È stato osservato edema corneale o opacità corneale in una piccola percentuale di pazienti, < 4%. Sono comparse reazioni locali con frequenza simile a quella del trattamento di controllo. Negli studi post-marketing è stata evidenziata acidosi metabolica nei pazienti molto giovani, in particolare con immaturità/compromissione renale.

I risultati di efficacia nei pazienti pediatrici suggeriscono che la riduzione della PIO media osservata nel gruppo trattato con dorzolamide è comparabile alla riduzione della PIO media ottenuta nel gruppo trattato con timololo, anche se per il gruppo timololo è stato osservato un lieve vantaggio numerico.

Non sono disponibili studi di efficacia a lungo termine (>12 settimane).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Diversamente dagli inibitori dell'anidrasi carbonica per uso orale, la somministrazione topica di dorzolamide cloridrato consente un'azione diretta sull'occhio con dosi sostanzialmente inferiori e, quindi, con una minore esposizione sistemica alla sostanza attiva. Negli studi clinici con dorzolamide questo comporta una riduzione della PIO senza squilibri acido-base o elettrolitici caratteristici degli inibitori dell'anidrasi carbonica per uso orale.

Quando applicata topicamente, la dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Per valutare la potenzialità di un'inibizione dell'anidrasi carbonica a livello sistemico dopo somministrazione topica, sono state misurate le concentrazioni della sostanza attiva e del suo metabolita negli eritrociti e nel plasma, nonché l'inibizione dell'anidrasi carbonica negli eritrociti. Con la terapia cronica, la dorzolamide si accumula negli eritrociti a causa di un legame selettivo all'AC-II, mentre le concentrazioni plasmatiche della sostanza attiva in forma libera rimangono estremamente basse.

Dalla sostanza attiva si forma un singolo N-desetil metabolita che inibisce l'AC-II meno potentemente della sostanza attiva da cui deriva, ma che inibisce anche un isoenzima (AC-I) meno attivo. Anche il metabolita si accumula negli eritrociti dove si lega principalmente alla AC-I. La dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa 33%). La dorzolamide viene escreta principalmente nelle urine in forma immodificata; anche il metabolita è escreto nelle urine. A fine trattamento, la dorzolamide viene eliminata dagli eritrociti secondo una cinetica non lineare, il che determina inizialmente un rapido declino della concentrazione della sostanza attiva, seguito da una fase di eliminazione più lenta con una emivita di circa quattro mesi.

Quando la dorzolamide è stata somministrata per via orale per simulare la massima esposizione sistemica dopo somministrazione topica oculare a lungo termine, lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 13 settimane. Allo stadio stazionario non erano praticamente presenti nel plasma in forma libera né la sostanza attiva né il suo metabolita; l'inibizione dell'AC negli eritrociti era inferiore a quella ritenuta necessaria per osservare un effetto farmacologico sulla funzione renale o respiratoria. Risultati farmacocinetici simili sono stati osservati dopo somministrazione topica cronica di dorzolamide.

Tuttavia, in alcuni pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina stimata 30-60 ml/min) sono state rilevate maggiori concentrazioni di metabolita negli eritrociti, ma ciò non è stato associato direttamente a differenze significative nell'inibizione dell'anidasi carbonica o ad effetti indesiderati sistemici clinicamente significativi.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I principali dati di studi sugli animali con dorzolamide cloridrato somministrata per via orale sono stati correlati agli effetti farmacologici dell'inibizione dell'anidasi carbonica. Alcuni di questi dati erano specie specifici e/o causati dall'acidosi metabolica. Nei conigli trattati con dosi maternotossiche di dorzolamide associate con acidosi metabolica, sono state osservate malformazioni dei corpi vertebrali.

Negli studi clinici i pazienti non hanno manifestato segni di acidosi metabolica o modifiche degli elettroliti sierici, indicativi dell'inibizione sistemica dell'AC. Pertanto, non ci si aspetta che gli effetti rilevati dagli studi su animali si osservino nei pazienti trattati con dorzolamide alla dose terapeutica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro  
Idrossietilcellulosa  
Mannitolo  
Sodio citrato diidrato  
Acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dorzoclar 20 mg/ml collirio soluzione deve essere utilizzato non più di 28 giorni dopo la prima apertura del flacone.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**



Conservare il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene a bassa densità con un contagocce in polietilene a bassa densità e tappo anticontraffazione in polipropilene.

Confezioni: 1, 3 e 6 flaconi da 5 ml di collirio soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano vendute.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. - S.p.A.

viale Amelia, 70

00181 Roma, Italia

#### **8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n.: 039967017 "20 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone LDPE da 5 ml

AIC n.: 039967029 "20 mg/ml collirio, soluzione" 3 flaconi LDPE da 5 ml

AIC n.: 039967031 "20 mg/ml collirio, soluzione" 6 flaconi LDPE da 5 ml

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

25/01/2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**