RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dorzolamide/Timololo Teva 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un millilitro contiene 20 mg di dorzolamide come dorzolamide cloridrato (22,26 mg) e 5 mg di timololo come timololo maleato (6,83 mg).

Eccipienti

Ogni ml contiene 0,075 mg di benzalconio cloruro.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.
Soluzione incolore, limpida, viscosa, priva di particelle visibili con un pH compreso tra 5,2-5,7 e una osmolalità di 242-323 mosmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Questo medicinale è indicato per il trattamento della pressione intraoculare (PIO) elevata nei pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o da glaucoma pseudoesfoliativo, quando la monoterapia topica a base di beta-bloccanti non è sufficiente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose è di una goccia di dorzolamide/timololo nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetto/i due volte al giorno.

Se si usa anche un altro agente oftalmico topico, dorzolamide/timololo e l'altro farmaco devono essere somministrati ad almeno 10 minuti di distanza.

Informare il paziente che deve lavarsi le mani prima dell'uso ed evitare che la punta del contagocce venga a contatto con l'occhio o con le zone circostanti.

Bisogna inoltre informare il paziente che le soluzioni oftalmiche, se manipolate impropriamente, possono essere contaminate da batteri comuni che notoriamente causano infezioni oculari. L'uso di soluzioni contaminate può causare gravi danni all'occhio e conseguente perdita della visione.

Istruzioni per l'uso

1. Prima di usare il medicinale per la prima volta, assicurarsi che il sigillo di sicurezza non sia stato rotto.
2. Per aprire il flacone, svitare il tappo.
3. Inclinare il capo all'indietro e tirare leggermente verso il basso la palpebra inferiore, in modo da

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

formare una tasca fra la palpebra e l'occhio.
4. Capovolgere il flacone e premere delicatamente sui lati del flacone fino a quando viene erogata una singola goccia nell'occhio, come da istruzioni del medico. NON TOCCARE L'OCCHIO O LA PALPEBRA CON LA PUNTA DEL CONTAGOCCE.
5. Ripetere le operazioni 3 e 4 con l'altro occhio, se prescritto dal medico.
6. Rimettere il tappo girando fino a quando è a stretto contatto con il flacone.
7. Il contagocce è calibrato per l'emissione di una singola goccia; quindi, non allargare il foro del contagocce.

Quando si esercita un'occlusione nasolacrimale o si chiudono le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico è ridotto. Questo può determinare una riduzione degli effetti indesiderati sistemici e un aumento dell'attività locale.

Popolazione pediatrica

L'efficacia nei pazienti pediatrici non è stata stabilita.
La sicurezza nei pazienti pediatrici di età inferiore ai due anni non è stata stabilita. (Per informazioni sulla sicurezza nei pazienti pediatrici di età ≥ 2 e < 6 anni, vedere il paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Questo medicinale è controindicato nei pazienti con:
- ipersensibilità a uno o a entrambi i principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- malattia reattiva delle vie aeree, compresi asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, o malattia polmonare cronica ostruttiva grave;
- bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco senoatriale di secondo o terzo grado, blocco atrioventricolare non controllato da un pace-maker, insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno;
- compromissione renale grave (CrCl < 30 ml/min.) o acidosi ipercloremica.

Le suddette controindicazioni sono quelle dei componenti e non sono specifiche dell'associazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come con altri farmaci oftalmici per uso topico, i principi attivi vengono assorbiti per via sistemica. Data la componente beta-adrenergica del timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni cardiovascolari, polmonari ed altre reazioni avverse che si osservano con beta-bloccanti adrenergici sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione topica oftalmica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per diminuire l'assorbimento sistemico, vedere il paragrafo 4.2.

Reazioni cardiovascolari/respiratorie

Disturbi cardiaci
Nei pazienti con malattie cardiovascolari (ad es. coronaropatia, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere valutata in maniera critica e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie vascolari devono essere monitorati per verificare segni di peggioramento di queste malattie e di reazioni avverse.

A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati solo con cautela ai pazienti con blocco cardiaco di primo livello.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Disturbi vascolari
I pazienti con gravi disturbi/disordini a livello di circolazione periferica (es.: forme gravi di malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Disturbi respiratori
Dopo la somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state segnalate reazioni respiratorie, compreso il decesso dovuto a broncospasmo nei pazienti affetti da asma.

Dorzolamide/timololo deve essere usato con cautela nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva lieve/moderata (BPCO) e solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

Compromissione epatica
Dorzolamide/timololo non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica e deve quindi essere usato con cautela in questi pazienti.

Immunologia e ipersensibilità
Come con altri agenti oftalmici per uso topico, questo medicinale può essere assorbito per via sistemica. La dorzolamide contiene un GRUPPO SULFONAMIDE, che si trova anche nelle SULFONAMIDI. Quindi, gli stessi tipi di reazioni avverse riscontrati con la somministrazione sistemica delle sulfonamidi possono verificarsi con la somministrazione topica, incluse reazioni gravi come la Sindrome di Steven-Johnson e le necrolisi epidermica tossica. Sospendere l'uso di questa preparazione qualora si manifestino segni di reazioni gravi o di ipersensibilità.

Con dorzolamide/timololo sono state osservate reazioni avverse oculari locali simili a quelle osservate con il collirio a base di dorzolamide cloridrato. Se si verificano queste reazioni, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con dorzolamide/timololo.

Reazioni anafilattiche
Durante l'assunzione di beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopia o di grave reazione anafilattica a vari allergeni possono essere più reattivi nei confronti di una ripetuta esposizione a tali allergeni ed essere non responsivi alle dosi abituali di adrenalina (epinefrina) usate per trattare reazioni anafilattiche.

Terapia concomitante

La seguente terapia concomitante non è raccomandata:
− dorzolamide e inibitori orali dell'anidrasi carbonica;
− agenti bloccanti beta-adrenergici per uso topico.
L'uso di due agenti bloccanti beta-adrenergici per uso topico non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti del beta-blocco sistemico possono essere potenziati se timololo viene somministrato a pazienti che stanno già ricevendo un beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere osservata attentamente.

Sospensione della terapia

Come per i beta-bloccanti sistemici, se nei pazienti con cardiopatia coronarica è necessaria la sospensione del timololo oftalmico, la terapia deve essere sospesa gradualmente.

Effetti additivi del beta-blocco

Ipoglicemia/diabete

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o a pazienti con diabete instabile, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi di un'ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono inoltre mascherare i segni dell'ipertiroidismo. La sospensione brusca della terapia con beta-bloccanti può accelerare un peggioramento dei sintomi.

La terapia con beta-bloccanti può aggravare i sintomi della miastenia gravis.

Ulteriori effetti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica

Specialmente nei pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali, la terapia con inibitori orali dell'anidrasi carbonica è stata associata a urolitiasi quale risultato dell'alterazione dell'equilibrio acido-base. Sebbene con dorzolamide/timololo non siano state osservate alterazioni dell'equilibrio acido-base, è stata riferita urolitiasi con frequenza non comune. Poichè dorzolamide/timololo contiene un inibitore topico dell'anidrasi carbonica che viene assorbito per via sistemica, i pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio per urolitiasi mentre usano dorzolamide/timololo.

Patologie corneali
Durante il trattamento con dorzolamide, in pazienti con difetti corneali cronici preesistenti e/o anamnesi di chirurgia intraoculare sono stati riportati edema corneale e scompenso corneale irreversibile. In tali pazienti, la dorzolamide per uso topico deve essere usata con cautela.

I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza oculare. I pazienti con patologie corneali devono essere trattati con cautela.

Altro
La gestione dei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta richiede interventi terapeutici in aggiunta agli agenti ipotensivi oculari. Dorzolamide/timololo non è stato studiato in pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Nei pazienti con bassi livelli di cellule endoteliali e/o con difetti corneali cronici preesistenti vi è un aumentato potenziale di sviluppare edema corneale. È necessario prendere precauzioni in caso di prescrizione di dorzolamide + timololo a questo gruppo di pazienti.

Distacco della coroide
Con la somministrazione di terapia che riduce l'umore acqueo (ad es. timololo, acetazolamide), è stato riportato distacco della coroide dopo procedure di filtrazione.

Così come con l'uso di altri farmaci antiglaucoma, è stata riportata in alcuni pazienti una ridotta responsività al timololo maleato oftalmico dopo terapia prolungata. Comunque, in studi clinici nei quali 164 pazienti sono stati seguiti per almeno tre anni, dopo l'iniziale stabilizzazione non sono state osservate differenze significative nella pressione intraoculare media.

Anestesia chirurgica
I preparati oftalmologici beta-bloccanti possono bloccare gli effetti beta-agonistici sistemici, ad esempio, dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato se il paziente sta assumendo Dorzolamide/Timololo Teva.

Uso di lenti a contatto

Dorzolamide/Timololo Teva contiene il conservante benzalconio cloruro, che può causare irritazione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

oculare. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'applicazione ed attendere almeno 15 minuti prima di reinserirle. È noto che il benzalconio cloruro causa una alterazione del colore delle lenti a contatto morbide.

Popolazione pediatrica
Vedere il paragrafo 5.1.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione specifici con dorzolamide/timololo.

In studi clinici, dorzolamide/timololo è stato usato contemporaneamente alle seguenti terapie sistemiche senza evidenza di interazioni avverse: ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici, farmaci antinfiammatori non steroidei incluso l'acido acetilsalicilico, e ormoni (per esempio estrogeni, insulina, tiroxina).

Tuttavia, esiste la potenzialità di effetti additivi con conseguente ipotensione e/o bradicardia marcata quando una soluzione beta-bloccante oftalmica viene somministrata in concomitanza a calcio-antagonisti per via orale, bloccanti beta-adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici e guanetidina, sostanze stupefacenti e inibitori della monoamino ossidasi (MAO).

Durante il trattamento concomitante con inibitori del CYP2D6 (per esempio chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo è stato riportato un potenziamento del beta-blocco sistemico (per esempio riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

Occasionalmente è stata riportata midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

I beta-bloccanti possono incrementare l'effetto ipoglicemizzante dei farmaci antidiabetici.

I beta-bloccanti per via orale possono esacerbare l'ipertensione da rimbalzo che può far seguito alla sospensione della clonidina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non esistono dati adeguati sull'uso di dorzolamide/timololo nelle donne in gravidanza. Dorzolamide/timololo non deve essere usato durante la gravidanza, salvo quando chiaramente necessario. Per diminuire l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2

Dorzolamide
Non sono disponibili dati clinici adeguati su gravidanze esposte. Nei conigli, la dorzolamide ha prodotto effetti teratogeni a dosi maternotossiche (vedere il paragrafo 5.3).

Timololo

Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti malformativi, ma dimostrano un rischio di ritardo della crescita intrauterina quando i beta-bloccanti vengono somministrati per via orale. Inoltre, sono stati osservati segni e sintomi di beta-blocco (ad es. bradicardia, ipotensione, sofferenza respiratoria e ipoglicemia) nel neonato quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. In caso di somministrazione di Dorzolamide/Timololo Teva fino al parto, il neonato deve essere attentamente monitorato durante i primi giorni di vita.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Allattamento

Non è noto se dorzolamide venga escreta nel latte materno. Nei ratti in allattamento trattati con dorzolamide, sono state osservate diminuzioni dell'aumento di peso corporeo nella prole. I beta-bloccanti vengono escreti nel latte. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di timololo nel collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti da produrre sintomi clinici di beta-blocco nel neonato. Per diminuire l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Se è necessario un trattamento con dorzolamide/timololo, l'allattamento al seno non è raccomandato.

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 la vista offuscata, possono compromettere la capacità dei pazienti di guidare e/o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici con dorzolamide + timololo, le reazioni avverse osservate sono state in linea con quelle riportate precedentemente con dorzolamide cloridrato e/o timololo maleato. Come con altri farmaci oftalmici per uso topico, timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione oftalmica topica è inferiore a quella che si verifica con la somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate comprendono quelle osservate nella categoria dei beta-bloccanti oftalmici.

Durante studi clinici, 1.035 pazienti sono stati trattati con dorzolamide/timololo. Circa il 2,4% di tutti i pazienti ha sospeso la terapia con dorzolamide/timololo a causa di reazioni avverse oculari locali e circa l'1,2% di tutti i pazienti l'ha sospesa a causa di reazioni locali avverse indicative di allergia o ipersensibilità (come infiammazione della palpebra e congiuntivite).

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con dorzolamide/timololo o con uno dei suoi componenti durante gli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing:
[Molto comune: (≥1/10), comune: (≥1/100, <1/10); non comune: (≥1/1000, <1/100) e raro: (≥1/10.000, <1/1000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]

Disturbi del sistema immunitario

Dorzolamide/timololo
Raro: segni e sintomi di reazioni allergiche sistemiche, compreso angioedema, orticaria, prurito, eruzione cutanea, anafilassi

Timololo maleato soluzione oftalmica
Raro: segni e sintomi di reazioni allergiche comprendenti angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, anafilassi
Non nota: prurito

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Timololo maleato soluzione oftalmica
Non nota: ipoglicemia

Disturbi psichiatrici

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Timololo maleato collirio, soluzione
Non comune: depressione*
Raro: insonnia*, incubi*, perdita di memoria

Patologie del sistema nervoso

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione:
Comune: cefalea*
Raro: capogiri*, parestesie*

Timololo maleato collirio, soluzione:
Comune: cefalea*
Non comune: capogiri*, sincope*
Raro**:** parestesia*, aumento dei segni e dei sintomi di miastenia gravis, diminuzione della libido *, accidente cerebrovascolare*, ischemia cerebrale

Patologie dell'occhio

Dorzolamide/timololo
Molto comune: bruciore e dolore pungente
Comune: iniezione congiuntivale, visione offuscata, erosione della cornea, prurito oculare, lacrimazione

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione
Comune: infiammazione delle palpebre*, irritazione delle palpebre*
Non comune: iridociclite*
Raro: irritazione inclusi arrossamento*, dolore*, incrostazione delle palpebre*, miopia transitoria (che si è risolta dopo l'interruzione della terapia), edema corneale*, ipotonia oculare*, distacco della coroide (a seguito di chirurgia filtrante)*

Timololo maleato collirio, soluzione
Comune: segni e sintomi di irritazione oculare compresi blefarite*, cheratite*, diminuita sensibilità corneale e secchezza oculare*
Non comune: disturbi visivi comprese alterazioni della rifrazione (dovute in alcuni casi alla sospensione della terapia miotica)*
Raro: ptosi, diplopia, distacco della coroide a seguito di chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4)*
Non nota: prurito, lacrimazione, arrossamento visione offuscata, erosione della cornea

Disturbi dell'orecchio e del labirinto

Timololo maleato collirio, soluzione
Raro: tinnito*

Patologie cardiache

Timololo maleato collirio, soluzione
Non comune: bradicardia*
Raro: dolore toracico*, palpitazioni*, edema*, aritmia*, insufficienza cardiaca congestizia*, arresto cardiaco*, blocco cardiaco
Non nota: insufficienza cardiaca, blocco atrioventricolare

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie vascolari

Timololo maleato collirio, soluzione
Raro: ipotensione*, claudicatio, fenomeno di Raynaud*, mani e piedi freddi

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Dorzolamide/timololo
Comune: sinusite
Raro: respiro corto, insufficienza respiratoria, rinite, raramente broncospasmo

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione
Raro: epistassi*

Timololo maleato collirio, soluzione
Non comune: dispnea*
Raro: broncospasmo (prevalentemente nei pazienti con malattie broncospastiche pre-esistenti)*, insufficienza respiratoria, tosse*

Patologie gastrointestinali

Dorzolamide/timololo
Molto comune: disgeusia

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione
Comune: nausea*
Raro: irritazione della gola, bocca secca*

Timololo maleato collirio, soluzione
Non comune: nausea*, dispepsia*
Raro: diarrea, bocca secca*
Non nota: disgeusia, dolore addominale, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Dorzolamide/timololo
Raro: dermatite da contatto, Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione
Raro: eruzione cutanea*

Timololo maleato collirio, soluzione
Raro: alopecia*, eruzione psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi*
Non nota: eruzione cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Timololo maleato collirio, soluzione
Raro: lupus eritematoso sistemico
Non nota: mialgia

Patologie renali e urinarie

Dorzolamide/timololo

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non comune: urolitiasi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Timololo maleato collirio, soluzione
Raro: malattia di Peyronie*, diminuzione della libido
Non nota: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione
Comune: astenia/affaticamento*

Timololo maleato soluzione oftalmica
Non comune: astenia/affaticamento*

*Queste reazioni avverse sono state osservate anche con dorzolamide/timololo durante l'esperienza post-marketing.

Esami diagnostici

Negli studi clinici dorzolamide/timololo non è stato associato ad alterazioni elettrolitiche clinicamente rilevanti.

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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo non sono disponibili dati sul sovradosaggio per l'ingestione accidentale o intenzionale di dorzolamide/timololo.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio involontario con la soluzione oftalmica di timololo maleato, che hanno comportato effetti sistemici simili a quelli con bloccanti beta-adrenergici sistemici quali capogiro, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo ed arresto cardiaco. I segni e sintomi più comuni che devono essere attesi con il sovradosaggio di dorzolamide sono squilibrio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi, e possibili effetti sul sistema nervoso centrale.

Sono disponibili solo informazioni limitate sul sovradosaggio da ingestione accidentale o volontaria di dorzolamide cloridrato nell'uomo. È stata riportata sonnolenza con l'ingestione orale. Con l'applicazione topica sono stati riportati: nausea, capogiro, cefalea, affaticamento, sogni anormali e disfagia.

Trattamento

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. I livelli degli elettroliti sierici (in particolare del potassio) e i livelli di pH ematico devono essere monitorati. Gli studi hanno dimostrato che il timololo non viene dializzato prontamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:
(Preparazioni antiglaucoma e miotici – sostanze beta-bloccanti)
Codice ATC: S01E D51

Meccanismo di azione
Dorzolamide/timololo è composto da due componenti: dorzolamide cloridrato e timololo maleato. Ognuno di questi due componenti diminuisce la pressione intraoculare elevata riducendo la secrezione di umore acqueo, ma mediante un differente meccanismo di azione.

La dorzolamide cloridrato è un potente inibitore dell'anidrasi carbonica II umana. L'inibizione dell'anidrasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio diminuisce la secrezione di umore acqueo, presumibilmente rallentando la formazione di ioni di bicarbonato con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluidi. Il timololo maleato è un agente di blocco recettoriale beta-adrenergico non selettivo. Il preciso meccanismo d'azione del timololo maleato nella diminuzione della pressione intraoculare non è ancora stato chiaramente stabilito, sebbene uno studio con fluoresceina e studi di tonografia indichino che l'azione predominante può essere correlata alla ridotta formazione dell'umor acqueo. Comunque, in alcuni studi è stato anche osservato un lieve incremento nella facilità di deflusso. L'effetto combinato di questi due farmaci induce una diminuzione addizionale della pressione intraoculare se confrontato con ciascuno dei due componenti somministrato da solo.

In seguito a somministrazione topica, dorzolamide/timololo diminuisce la pressione intraoculare elevata, associata o no al glaucoma. La pressione intraoculare elevata è il principale fattore di rischio nella patogenesi del danno al nervo ottico e nella perdita di campo visivo nel glaucomatoso. Dorzolamide/timololo diminuisce la pressione intraoculare senza i comuni effetti indesiderati dei miotici, quali cecità notturna, spasmo dell'accomodazione e costrizione pupillare.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici
Studi clinici fino a 15 mesi di durata sono stati condotti al fine di confrontare l'effetto sulla riduzione della PIO di dorzolamide/timololo b.i.d. (somministrato al mattino e prima di andare a letto) nei confronti di timololo 0,5% e dorzolamide 2% somministrati singolarmente e contemporaneamente in pazienti con glaucoma o ipertensione oculare, per i quali negli studi è stata considerata appropriata la terapia di associazione. Questo ha incluso sia pazienti non trattati che pazienti non controllati adeguatamente mediante monoterapia con timololo. La maggior parte dei pazienti sono stati trattati con la monoterapia topica con beta-bloccanti prima dell'arruolamento nello studio. In un'analisi degli studi combinati l'effetto di dorzolamide/timololo b.i.d. nella riduzione della PIO è stato maggiore rispetto a quello della monoterapia con dorzolamide 2% t.i.d. o timololo 0,5% b.i.d. L'effetto di dorzolamide/timololo b.i.d. nella riduzione della PIO è risultato equivalente a quello della terapia di associazione con dorzolamide b.i.d. e timololo b.i.d. E' stato dimostrato l'effetto di dorzolamide/timololo b.i.d. nella riduzione della PIO quando misurata ai vari momenti predefiniti nel corso del giorno e questo effetto è stato mantenuto durante la somministrazione a lungo termine.

Uso pediatrico

È stato condotto uno studio controllato di tre mesi, con l'obiettivo primario di documentare la sicurezza della soluzione oftalmica di dorzolamide cloridrato al 2% in bambini di età inferiore ai 6 anni. In questo studio, 30 pazienti con età inferiore ai 6 anni e superiore o uguale a 2 anni, la cui PIO non era adeguatamente controllata con la monoterapia a base di dorzolamide o di timololo, hanno ricevuto dorzolamide/timololo in una fase in aperto. L'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. In questo piccolo gruppo di pazienti, la somministrazione di dorzolamide/timololo due volte al giorno

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

è stata generalmente ben tollerata, con 19 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento e 11 pazienti che lo hanno interrotto a causa di intervento chirurgico, sostituzione della terapia o altri motivi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dorzolamide cloridrato

Diversamente dagli inibitori dell'anidrasi carbonica orali, la somministrazione topica di dorzolamide cloridrato permette al principio attivo di esercitare i suoi effetti direttamente nell'occhio a dosi sostanzialmente inferiori e quindi con minore esposizione sistemica. In studi clinici, ciò ha determinato una riduzione della PIO senza alterazione dell'equilibrio acido-base o alterazioni degli elettroliti caratteristiche degli inibitori dell'anidrasi carbonica orali.

Con l'applicazione topica, la dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Per valutare il potenziale di inibizione dell'anidrasi carbonica a livello sistemico dopo somministrazione topica, sono state misurate le concentrazioni del principio attivo e dei metaboliti negli eritrociti e nel plasma, nonché l'inibizione dell'anidrasi carbonica negli eritrociti. La dorzolamide si accumula negli eritrociti durante la somministrazione cronica come risultato di un legame selettivo alla AC-II, mentre sono mantenute concentrazioni plasmatiche di principio attivo libero estremamente basse. Il principio attivo progenitore forma un singolo metabolita N-desetile che inibisce la AC-II in modo meno potente rispetto al principio attivo progenitore, ma inibisce anche un isoenzima meno attivo (AC-I). Il metabolita si accumula anche negli eritrociti nei quali si lega principalmente alla AC-I. La dorzolamide si lega moderatamente alle proteine del plasma (circa per il 33%). La dorzolamide viene principalmente escreta immodificata nelle urine; anche il metabolita viene escreto nelle urine. Alla fine della somministrazione, la dorzolamide viene eliminata dagli eritrociti in maniera non lineare, con un rapido declino iniziale della concentrazione del principio attivo, seguito da una fase di eliminazione più lenta con un'emivita di circa quattro mesi.

Quando la dorzolamide è stata somministrata per via orale in modo da simulare l'esposizione massima sistemica dopo somministrazione topica oculare a lungo termine, lo stato di equilibrio è stato raggiunto entro 13 settimane. Nel plasma, allo stato stazionario, non era virtualmente presente principio attivo libero o metabolita; l'inibizione della AC negli eritrociti è stata minore rispetto a quanto si riteneva fosse necessario per ottenere un effetto farmacologico sulla funzione renale o respiratoria. Simili risultati farmacocinetici sono stati osservati dopo somministrazione topica cronica di dorzolamide cloridrato. Comunque alcuni pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina stimata da 30 a 60 ml/min) presentavano negli eritrociti concentrazioni del metabolita più alte, ma non differenze rilevanti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica e a tali riscontri non erano direttamente attribuibili effetti indesiderati sistemici clinicamente significativi.

Timololo maleato

In uno studio su concentrazioni plasmatiche della sostanza attiva in 6 soggetti, l'esposizione sistemica al timololo è stata determinata dopo somministrazione topica due volte al giorno di soluzione oftalmica allo 0,5% di timololo maleato. La concentrazione plasmatica media di picco dopo la dose del mattino è stata di 0,46 ng/ml e dopo la dose serale è stata di 0,35 ng/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza oculare e sistemico dei singoli componenti è ben dimostrato.

Dorzolamide

Nei conigli trattati con dosi maternotossiche di dorzolamide associate con acidosi metabolica, sono

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

state osservate malformazioni dei corpi delle vertebre.

Timololo

Studi sull'animale non hanno mostrato effetto teratogenico.

Inoltre, non sono stati osservati effetti oculari indesiderati in animali trattati per via topica con soluzioni oftalmiche di dorzolamide cloridrato e timololo maleato o con dorzolamide cloridrato e timololo maleato somministrati contemporaneamente. Studi *in vitro* ed *in vivo* con ciascuno dei componenti non hanno rivelato una potenzialità mutagenica. Inoltre, non si prevede rischio significativo per la sicurezza umana con dosi terapeutiche di dorzolamide/timololo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossietilcellulosa
Mannitolo
Sodio citrato diidrato
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Benzalconio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Dopo la prima apertura: massimo 28 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.
Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dorzolamide/Timololo Teva 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione è contenuto in un flacone in LDPE bianco della capacità di 5 ml dotato di un applicatore contagocce in LDPE bianco e chiuso con un tappo di sicurezza in HDPE giallo.

Confezioni:
1 x 5 ml (flacone singolo da 5 ml)
2 x 5 ml (due flaconi da 5 ml)
3 x 5 ml (tre flaconi da 5 ml)
6 x 5 ml (sei flaconi da 5 ml)
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 - 20154 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione", 1 flacone LDPE da 5 ml AIC n. 039832011
"20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione", 2 flaconi LDPE da 5 ml AIC n. 039832023
"20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione", 3 flaconi LDPE da 5 ml AIC n. 039832035
"20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione", 6 flaconi LDPE da 5 ml AIC n. 039832047

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Dicembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).