

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DUOKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, collirio, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 22,25 mg di dorzolamide cloridrato che corrisponde a 20 mg di dorzolamide e 6,83 mg di timololo maleato che corrisponde a 5 mg di timololo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione da limpida incolore a leggermente gialla, con pH compreso tra 5,3 e 5,9 e osmolalità di 240-300 mOsmol/kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

DUOKOPT è indicato nel trattamento della pressione intraoculare elevata (IOP) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o glaucoma pseudoesfoliativo quando la monoterapia topica con betabloccanti non è sufficiente.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose è una goccia di DUOKOPT nel sacco congiuntivale dell'occhio(i) affetto(i) due volte al giorno.

Questo medicinale è una soluzione sterile che non contiene conservanti.

##### Popolazione pediatrica

L'efficacia della associazione fissa dorzolamide/timololo nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non è stabilita.

La sicurezza nei bambini di età compresa tra 0 e 2 anni non è stabilita.

(Per informazioni riguardanti la sicurezza nella popolazione pediatrica  $\geq 2$  e  $< 6$  anni di età, vedere paragrafo 5.1).

##### Metodo di somministrazione:

Se si sta usando un altro medicinale oftalmico ad uso topico, DUOKOPT e l'altro medicinale devono essere somministrati ad almeno 10 minuti di distanza l'uno dall'altro.

I pazienti devono essere istruiti per evitare che la punta del flacone venga a contatto con l'occhio o con le zone circostanti.

I pazienti devono essere anche istruiti che le soluzioni oftalmiche, se usate impropriamente, possono essere contaminate da batteri comuni, ritenuti essere la causa di infezioni oculari. L'uso di soluzioni infette può causare gravi danni all'occhio e conseguente perdita della visione.

I pazienti devono essere informati come segue:

Prima di usare il farmaco per la prima volta, controllare che il sigillo di garanzia non sia rotto. Poi svitare con fermezza il sigillo di garanzia per aprire il flacone.

1. Prima di ciascun uso, lavare accuratamente le mani e togliere il tappo del flacone. Evitare qualsiasi contatto della punta del flacone con le dita.

Premere più volte con il flacone a testa in giù, per attivare il meccanismo della pompa fino a quando non appare la prima goccia. Questo procedimento è solo per il primo utilizzo e non sarà necessario per le successive somministrazioni.

2. Posizionare il pollice sulla linguetta nella parte superiore del flacone e l'indice sul fondo del flacone. Poi mettere anche il dito medio sulla seconda linguetta alla base del flacone. Tenere il flacone a testa in giù.

3. Per l'uso, inclinare la testa leggermente indietro e tenere il contagocce in posizione verticale sopra l'occhio. Con il dito indice dell'altra mano, tirare la palpebra inferiore leggermente verso il basso. Lo spazio creato è chiamato sacco congiuntivale inferiore. Evitare il contatto della punta del flacone con le dita o con gli occhi.

Per applicare una goccia nel sacco congiuntivale inferiore dell'occhio(i) affetto(i), **premere brevemente e con decisione** sul flacone. A causa del dosaggio automatico, una goccia è rilasciata esattamente a ogni pressione.

Se la goccia non cade, agitare leggermente il flacone per rimuovere la goccia rimasta sulla punta. In questo caso ripetere il punto 3.

4. Quando si utilizza l'occlusione nasolacrimale o chiudendo le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico è ridotto. Questo può comportare una diminuzione degli effetti collaterali sistemici e un aumento dell'attività locale.

5. Richiudere il flacone con il tappo immediatamente dopo l'uso.

### **4.3 Controindicazioni**

DUOKOPT è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità a uno o a entrambi i principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

- Malattia reattiva delle vie aeree, inclusa l'asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, o malattia polmonare cronica ostruttiva grave;
- Bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o di terzo grado non controllato con pacemaker, insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno;
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) o acidosi ipercloremica.

Quanto sopra si basa sui principi attivi e non è specifico della combinazione.

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

##### Effetti sistemici

Sebbene applicato localmente, il timololo viene assorbito a livello sistemico. A causa della componente beta-adrenergica di timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e di altro tipo osservate con agenti beta-bloccanti adrenergici sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è inferiore a quella per somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

##### Reazioni cardiovascolari/respiratorie

###### *Patologie cardiache*

Nei pazienti con malattie cardiovascolari (es. malattia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) ed ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere attentamente valutata e la terapia con altri principi attivi deve essere presa in considerazione.

I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere tenuti in osservazione per i segnali di deterioramento di queste malattie e delle reazioni avverse.

A causa del suo effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

###### *Patologie vascolari*

I pazienti con gravi disturbi/patologie circolatori periferici (ad esempio gravi forme della malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

###### *Patologie respiratorie*

Dopo somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state riportate reazioni respiratorie, compreso il decesso per broncospasmo in pazienti con asma.

DUOKOPT deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) di grado lieve/moderato e solo se i potenziali benefici superano il potenziale rischio.

Compromissione della funzionalità epatica

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica e deve pertanto essere usato con cautela in tali pazienti.

Agenzia Italiana del Farmaco

### Compromissione della funzionalità renale

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale e deve quindi essere usato con cautela in tali pazienti. Vedere paragrafo 4.3.

### Immunologia e ipersensibilità

Anche se per uso topico, questo medicinale può essere assorbito per via sistemica. La dorzolamide contiene un gruppo sulfonamide, che si trova anche nei sulfonamidi. Pertanto, con l'uso topico possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse riscontrati con la somministrazione sistemica di sulfonamidi, comprese reazioni gravi quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. Sospendere l'uso di questo prodotto qualora insorgessero segni di gravi reazioni o ipersensibilità.

Reazioni avverse oculari, simili a quelle osservate con dorzolamide cloridrato collirio, sono state osservate con questo medicinale. Se si verificano tali reazioni, si deve considerare l'interruzione del trattamento con DUOKOPT.

### Reazioni anafilattiche

Durante il trattamento con beta-bloccanti, i pazienti con una storia di atopica o di grave reazione anafilattica a una varietà di allergeni possono essere più reattivi a ripetute esposizioni a tali allergeni e possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina impiegate per il trattamento di reazioni anafilattiche.

### Terapia concomitante

#### *Effetti ulteriori dell'inibizione dell'anidrasid carbonica*

La terapia con inibitori orali dell'anidrasid carbonica è stata associata a urolitiasi come risultato di disturbi dell'equilibrio acido-base, specialmente in pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali. Sebbene con l'associazione fissa dorzolamide/timololo non siano stati osservati disordini dell'equilibrio acido-base, l'urolitiasi è stata riferita raramente. Poiché DUOKOPT contiene un inibitore topico dell'anidrasid carbonica che viene assorbito per via sistemica, i pazienti con anamnesi positiva per calcoli renali possono essere maggiormente a rischio di urolitiasi mentre usano questo medicinale.

#### *Altri agenti beta-bloccanti*

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti dei beta-bloccanti sistemici, possono risultare potenziati se il timololo viene somministrato a pazienti già in trattamento con un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente osservata. Non è consigliato l'uso di due agenti bloccanti topici beta-adrenergici (vedere paragrafo 4.5).

Non è raccomandato l'uso di dorzolamide e di altri inibitori dell'anidrasid carbonica per uso orale.

### Sospensione della terapia

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

### Effetti additivi del beta-blocco

#### *Ipoglicemia/Diabete*

Gli agenti beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti ad ipoglicemia spontanea o con diabete labile, poiché tali agenti possono mascherare i segni e sintomi dell'ipoglicemia acuta.

La terapia con beta-bloccanti può mascherare alcuni sintomi dell'ipertiroidismo. La sospensione brusca della terapia con beta-bloccanti può indurre un peggioramento dei sintomi.

#### *Anestesia chirurgica*

Le preparazioni oftalmiche con beta-bloccanti possono bloccare gli effetti dei beta-agonisti sistemici come ad esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando il paziente è in terapia con timololo.

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

### Effetti oculari

La gestione dei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta, richiede interventi terapeutici in aggiunta agli agenti ipotensivi oculari. Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta.

Nei pazienti con difetti corneali preesistenti e/o anamnesi di chirurgia intraoculare, con l'uso di dorzolamide è stato riportato edema corneale e scompenso corneale irreversibile. Esiste un'aumentata potenzialità di sviluppare edema corneale in pazienti con bassa quantità di cellule endoteliali. In tali gruppi di pazienti devono essere prese precauzioni nel prescrivere DUOKOPT.

#### *Distacco della coroide*

Con la somministrazione di terapie che riducono l'umore acqueo (esempio: timololo, acetazolamide), dopo procedure di filtrazione, è stato riportato distacco della coroide.

#### *Patologia corneale*

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

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

### Uso di lenti a contatto

Questo medicinale non è stato studiato nei pazienti portatori di lenti a contatto.

### Sportivi

L'uso di DUOKOPT può produrre risultati positivi ai controlli anti-doping.

### Popolazione pediatrica

Vedere paragrafo 5.1.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici sull'interazione di farmaci con DUOKOPT.

In uno studio clinico, l'associazione fissa dorzolamide/timololo è stata usata contemporaneamente alle seguenti terapie sistemiche senza evidenza di interazioni indesiderate: ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici, farmaci antiinfiammatori non steroidei incluso l'acido acetilsalicilico e ormoni (come estrogeni, insulina, tiroxina).

Comunque esiste la potenzialità di effetti additivi che determinano ipotensione e/o bradicardia marcata quando la soluzione oftalmica di beta-bloccanti è somministrata insieme a calcio-antagonisti orali, farmaci che causano deplezione delle catecolamine o agenti bloccanti beta-adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina, narcotici e inibitori delle monoaminossidasi (MAO).

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

Sebbene la combinazione dorzolamide/timololo da sola abbia un effetto scarso o nullo sul diametro pupillare, 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.

Gli agenti bloccanti beta-adrenergici orali possono esacerbare l'ipertensione da rebound che può far seguito alla sospensione di clonidina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

DUOKOPT non deve essere usato durante la gravidanza.

### Dorzolamide

Non sono disponibili dati clinici adeguati sull'esposizione al trattamento durante la gravidanza. Nei conigli, la dorzolamide ha prodotto effetti teratogeni a dosi materno tossiche (vedere paragrafo 5.3).

### Timololo

Non sono disponibili dati clinici adeguati sull'uso di timololo durante la gravidanza.

Il timololo non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti teratogenici, ma sono stati osservati rischi per il ritardo della crescita intrauterina durante la somministrazione orale di beta- bloccanti.

In aggiunta, sono stati osservati nei neonati alcuni segnali e sintomi di beta-blocco (come bradicardia, ipotensione, problemi respiratori e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se il medicinale viene somministrato fino al parto, il neonato deve essere attentamente monitorato durante i primi giorni di vita.

### Allattamento

Non è noto se la dorzolamide venga escreta nel latte materno. Nei ratti che allattano in terapia con dorzolamide, è stata osservata una riduzione dell'accrescimento del peso corporeo dei neonati.

I beta-bloccanti vengono escreti nel latte umano. Non si ritiene tuttavia, che la somministrazione a dosi terapeutiche di timololo in collirio possa determinare la presenza di sufficienti quantità di principio attivo nel latte materno tali da causare sintomi clinici di beta-blocco nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Non è raccomandato l'allattamento qualora si renda necessario un trattamento con DUOKOPT.

### Fertilità

Sono disponibili dati per ciascun principio attivo, ma non sulla combinazione fissa di dorzolamide cloridrato e timololo maleato. Tuttavia, a dosi terapeutiche di questo medicinale in collirio, nessun effetto è atteso sulla fertilità.

## **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.

DUOKOPT ha un'influenza limitata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari: in comune con altri colliri, l'instillazione del collirio può causare una transitoria visione offuscata. Fino a quando questo effetto non si risolve, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.



## 4.8 Effetti indesiderati

In uno studio clinico con l'associazione fissa dorzolamide/timololo senza conservante, le reazioni avverse osservate sono state coerenti con quelle riportate precedentemente con l'associazione fissa dorzolamide/timololo con conservante, dorzolamide cloridrato e/o timololo maleato.

Durante gli studi clinici, 1035 pazienti sono stati trattati con l'associazione fissa dorzolamide/timololo con conservante. Circa il 2,4% di tutti i pazienti ha sospeso la terapia con l'associazione fissa dorzolamide/timololo con conservante a causa di reazioni avverse oculari locali, circa l'1,2% di tutti i pazienti l'ha sospesa a causa di reazioni avverse locali indicative di allergia o ipersensibilità (come infiammazione della palpebra e congiuntivite).

L'associazione fissa dorzolamide/timololo senza conservante ha dimostrato di avere un profilo di sicurezza simile a quella con conservante nello studio comparativo a dose ripetuta, con doppio mascheramento.

Il timololo è assorbito nel sistema circolatorio. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli riscontrati con agenti beta-bloccanti per uso sistemico. L'incidenza delle reazioni avverse dopo somministrazione oftalmica per uso topico è inferiore a quella per somministrazione sistemica.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con l'associazione fissa dorzolamide/timololo senza conservante o con uno dei suoi componenti durante gli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing.

*Le reazioni avverse sono suddivise per frequenza come segue: molto comuni: ( $\geq 1/10$ ), comuni: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comuni: ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), e rare: ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), non note (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).*

<b>Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)</b>	<b>Formulazione</b>	<b>Molto comuni</b>	<b>Comuni</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Rare</b>	<b>Non note**</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<u>Associazione fissa dorzolamide/timololo senza conservante</u>				segni e sintomi di reazioni allergiche sistemiche incluso angioedema, orticaria,	

					prurito, eruzione cutanea, anafilassi	
	<u>Timololo maleato collirio soluzione</u>				segni e sintomi di reazioni allergiche incluso angioede ma, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizz ata, anafilassi	prurito
<b>Disturbi del metabol ismo e della nutrizio ne</b>	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>					ipoglicemia
<b>Disturbi psichiat rici</b>	<u>Timololo maleato collirio soluzione</u>			depressio ne*	insonnia*, incubi*, perdita della memoria	
<b>Patologi e del sistema nervoso</b>	<u>Dorzolami de cloridrato collirio soluzione</u>		cefalea*		capogiro*, parestesie *	
	<u>Timololo maleato collirio soluzione</u>		cefalea*	capogiro* , sincope*	parestesia *, aumento dei segni e dei sintomi di miastenia gravis, diminuzio ne della libido*, accidente cerebrova	

					scolare*, ischemia cerebrale	
<b>Patologie dell'occhio</b>	<u>Associazione fissa dorzolamide/timololo senza conservante</u>	bruciori e dolore puntorio	iniezione congiuntivale, visione offuscata, erosione della cornea, prurito oculare, lacrimazione			
	<u>Dorzolamide cloridrato collirio soluzione</u>		infiammazione delle palpebre*, irritazione delle palpebre*	iridociclitte*	irritazione e 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)*	Sensazione di corpo estraneo nell'occhio
	<u>Timololo maleato collirio soluzione</u>		segni e sintomi di irritazione oculare incluse blefarite*, cheratite*	disturbi visivi incluse alterazioni della rifrazione (dovuti in	ptosi, diplopia, distacco della coroide a seguito di chirurgia	prurito lacrimazione e arrossamento visione offuscata,

			, diminuita sensibilità corneale e secchezza oculare*	alcuni casi alla sospensi one della terapia miotica)*	filtrante* (vedere paragrafo 4.4 Avvertenz e speciali e precauzio ni d'impiego)	erosione della cornea
<b>Patologi e dell'orec chio e del labirinto</b>	<u>Timololo maleato collirio soluzione</u>				tinnito*	
<b>Patologi e cardiach e</b>	<u>Timololo maleato collirio soluzione</u>			bradicard ia*	dolore toracico*, palpitazio ni*, edema*, aritmie*, insufficien za cardiaca congestizi a*, blocco cardiaco*, arresto cardiaco	Blocco atrioventric olare, insufficienz a cardiaca
<b>Patologi e vascolar i</b>	<u>Timololo maleato collirio soluzione</u>				ipotension e*, claudicazi o, fenomeno di Raynaud*, mani e piedi freddi*	
<b>Patologi e respirat orie, toracich e e mediasti niche</b>	<u>Associazio ne fissa dorzolamid e/timololo senza conservant e</u>		sinusite		respiro corto, insufficien za respiratori a, rinite, raramente broncospa sma	
	<u>Dorzolami</u>				epistassi*	Dispnea

	<u>de</u> <u>cloridrato</u> <u>collirio</u> <u>soluzione</u>					
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio</u> <u>soluzione</u>			dispnea*	bronchospasmo (in modo predominante nei pazienti con malattie broncospastiche preesistenti)*, insufficienza respiratoria, tosse*	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<u>Associazione fissa</u> <u>dorzolamide/timololo</u> <u>senza conservante</u>	disgeusia				
	<u>Dorzolamide</u> <u>cloridrato</u> <u>collirio</u> <u>soluzione</u>		nausea*		irritazione della gola, bocca secca*	
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio</u> <u>soluzione</u>			nausea*, dispepsia*	diarrea, bocca secca*	disgeusia, dolore addominale, vomito
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<u>Associazione fissa</u> <u>dorzolamide/timololo</u> <u>senza conservante</u>				dermatite da contatto, Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica	
	<u>Dorzolamide</u> <u>cloridrato</u>				eruzione cutanea*	

	<u>collirio</u> <u>soluzione</u>					
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio</u> <u>soluzione</u>				alopecia*, eruzione cutanea psoriasifor me o riacutizzaz ione della psoriasi*	rash cutaneo
<b>Patologi e del sistema muscolo scheletri co e del tessuto connetti vo</b>	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio</u> <u>soluzione</u>				lupus eritomaso o sistemico	mialgia
<b>Patologi e renali e urinarie</b>	<u>Associazione</u> <u>fissa</u> <u>dorzolamid</u> <u>e/timololo</u> <u>senza</u> <u>conservant</u> <u>e</u>			urolitiasi		
<b>Patologi e dell'app arato riprodut tivo e della mammella</b>	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio</u> <u>soluzione</u>				malattia di Peyronie*, diminuzio ne della libido	disfunzioni sessuali
<b>Patologi e sistemic he e condizio ni relative alla sede di sommini strazion e</b>	<u>Dorzolami</u> <u>de</u> <u>cloridrato</u> <u>collirio</u> <u>soluzione</u>		astenia/a ffaticame nto*			
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio</u>			astenia/a ffaticame nto*		

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

\*\*Ulteriori reazioni avverse sono state riscontrate con beta-bloccanti oftalmici e possono verificarsi potenzialmente con l'associazione fissa dorzolamide/timololo senza conservante.

#### 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**

Nell'uomo non sono disponibili dati sul sovradosaggio per ingestione accidentale o intenzionale di associazioni fisse dorzolamide/timololo con e senza conservante.

#### Sintomi

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio involontario con la soluzione oftalmica di timololo maleato, che hanno comportato effetti sistemici simili a quelli osservati con agenti betabloccanti somministrati per via sistemica quali capogiri, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo e arresto cardiaco. I segni e i sintomi più comuni prevedibili con il sovradosaggio di dorzolamide sono alterazione del bilancio 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. E' stata riportata sonnolenza con l'ingestione orale. Con l'applicazione topica sono stati riportati: nausea, capogiro, cefalea, affaticamento, anormalità dell'attività onirica 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni antiglaucoma e miotici, sostanze beta-bloccanti, associazioni di timololo, codice ATC: S01ED51

### Meccanismo d'azione

DUOKOPT è composto da due componenti: dorzolamide cloridrato e timololo maleato. Ciascuno di questi due componenti riduce la pressione intraoculare elevata diminuendo la secrezione di umor acqueo, ma mediante un differente meccanismo di azione.

La dorzolamide cloridrato è un potente inibitore dell'anidrasi carbonica umana. L'inibizione dell'anidriasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la secrezione di umor acqueo presumibilmente rallentando la formazione di ioni bicarbonato, con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluidi. Il timololo maleato è un agente bloccante non selettivo dei recettori beta-adrenergici. Il preciso meccanismo di azione del timololo maleato nell'abbassamento della pressione intraoculare non è stato chiaramente stabilito a tutt'oggi, 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 agenti determina una riduzione addizionale della pressione intraoculare (IOP) se confrontato con ciascuno dei due componenti somministrato da solo.

In seguito alla somministrazione topica, DUOKOPT riduce la pressione intraoculare elevata, associata o no al glaucoma. La pressione intraoculare elevata è un fattore di rischio maggiore nella patogenesi del danno del nervo ottico e nella perdita del campo visivo del glaucomatoso. Questo medicinale riduce la pressione intraoculare senza i comuni effetti collaterali degli agenti miotici quali la cecità notturna, lo spasmo dell'accomodazione e la costrizione pupillare.

DUOKOPT è un collirio soluzione senza conservante disponibile in flacone multidose con pompa.

### 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 dell'associazione fissa dorzolamide/timololo con conservante b.i.d. (somministrato la mattina 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. Questi hanno incluso sia pazienti non trattati che pazienti non controllati adeguatamente mediante monoterapia con timololo. La maggior parte dei pazienti erano stati trattati con la monoterapia topica a base di beta-bloccanti prima dell'arruolamento nello studio. In un'analisi degli studi combinati l'effetto



dell'associazione fissa dorzolamide/timololo con conservante b.i.d. nella riduzione della PIO è stata maggiore rispetto a quella della monoterapia con dorzolamide 2% t.i.d. o timololo 0,5% b.i.d.. L'effetto dell'associazione fissa dorzolamide/timololo con conservante 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 dell'associazione fissa dorzolamide/timololo con conservante 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.

In uno studio controllato con trattamento attivo, a gruppi paralleli, in condizioni di doppio cieco su 261 pazienti con elevata pressione intraoculare  $\geq 22$  mmHg in uno o entrambi gli occhi, l'associazione fissa dorzolamide/timololo senza conservante ha determinato un abbassamento della PIO equivalente a quello dell'associazione fissa dorzolamide/timololo con conservante. Il profilo di sicurezza dell'associazione fissa dorzolamide/timololo senza conservante è stato simile a quello dell'associazione fissa dorzolamide/timololo con conservante.

#### *Popolazione pediatrica*

E' stato condotto uno studio controllato a 3 mesi, il cui obiettivo primario è stato di documentare la sicurezza della soluzione oftalmica della dorzolamide cloridrato 2% in bambini al di sotto dei 6 anni di età. 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 un'associazione fissa dorzolamide/timololo con conservante in aperto. L'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. In questo piccolo gruppo di pazienti la somministrazione dell'associazione fissa dorzolamide/timololo con conservante due volte al giorno è stata in generale ben tollerata con 19 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento e 11 pazienti lo hanno interrotto a causa di intervento chirurgico, sostituzione della terapia o altri motivi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Dorzolamide cloridrato*

Diversamente dagli inibitori dell'anidriasi carbonica orali, la somministrazione topica di dorzolamide cloridrato permette alla sostanza attiva 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 nelle caratteristiche degli elettroliti degli inibitori dell'anidriasi carbonica orali.

Quando applicata topicamente, la dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Per valutare il potenziale di inibizione dell'anidriasi carbonica a livello sistemico dopo somministrazione topica, sono state misurate le concentrazioni della sostanza attiva e dei metaboliti nelle emazie e nel

plasma nonché l'inibizione dell'anidriasi carbonica nelle emazie. La dorzolamide si accumula nelle emazie durante la somministrazione cronica quale risultato di legame selettivo alla anidriasi carbonica di tipo II (AC-II), mentre sono mantenute concentrazioni plasmatiche di sostanza attiva libera estremamente basse. Dal principio attivo progenitore si forma un singolo metabolita N-desetilico che inibisce la AC-II in modo meno potente rispetto al principio attivo progenitore, ma inibisce anche un isoenzima AC-I, meno attivo. Il metabolita si accumula anche nelle emazie dove si lega principalmente all'AC-I. La dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa il 33%). La dorzolamide è principalmente escreta imm modificata con le urine; anche il metabolita è escreto con le urine. Alla fine della terapia, la dorzolamide viene eliminata dalle emazie in modo non lineare, con un rapido declino iniziale delle concentrazioni della sostanza attiva seguito da una più lenta fase di eliminazione, con un'emivita di circa 4 mesi.

Quando la dorzolamide è stata somministrata oralmente 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, al momento dello stato di equilibrio, non era virtualmente presente sostanza attiva libera o metabolita; l'inibizione dell'anidriasi carbonica nelle emazie 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 nelle emazie concentrazioni più alte del metabolita, ma nessuna differenza rilevante dell'inibizione dell'anidriasi carbonica; a tali riscontri non erano direttamente attribuibili effetti collaterali 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 al picco dopo la dose del mattino è stata di 0,46ng/ml e dopo la dose serale è stata di 0,35ng/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 state osservate malformazioni dei corpi delle vertebre.

### Timololo

Studi sull'animale non hanno mostrato effetto teratogeno.

Inoltre, non sono stati osservati effetti oculari indesiderati in animali trattati topicamente con soluzioni oftalmiche di dorzolamide cloridrato e timololo maleato o con dorzolamide cloridrato e timololo maleato somministrati contemporaneamente. Studi *in vitro* e *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 DUOKOPT.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Idrossietilcellulosa  
Mannitolo (E421)  
Sodio citrato(E331)  
Sodio idrossido (E524) per aggiustare il pH  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.  
Dopo prima apertura del flacone: 2 mesi.

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 ml (almeno 125 gocce senza conservante - per 1 mese di trattamento) o 10 ml (almeno 250 gocce senza conservante - per 2 mesi di trattamento) in flacone multidose (HDPE) con pompa dotata di un dispositivo con sostegni ergonomici e sigillo di garanzia.

Confezioni:

- 1 confezione con 1 flacone da 5 ml
- 1 confezione con 1 flacone da 10 ml
- 1 confezione con 3 flaconi da 5 ml
- 3 confezioni con un flacone da 5ml avvolte in un foglio
- 1 confezione con 2 flaconi da 10ml
- 2 confezioni con 1 flacone da 10 ml avvolte in un foglio

Non tutte le confezioni possono essere in commercio.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

LABORATOIRES THEA  
12 RUE LOUIS BLERIOT  
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2  
Francia

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

- AIC N° 042320010 "20 mg/ml + 5 mg/ml collirio soluzione 1 flacone in HDPE da 5 ml
- AIC N° 042320022 "20 mg/ml + 5 mg/ml collirio soluzione 1 flacone in HDPE da 10 ml
- AIC N° 042320034 "20 mg/ml + 5 mg/ml collirio soluzione 3 flaconi in HDPE da 5 ml
- AIC N° 042320046 "20 mg/ml + 5 mg/ml collirio soluzione 2 flaconi in HDPE da 10 ml

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

23 Marzo 2017

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## **11.DOSIMETRIA**

Non applicabile.

## **12.ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI**

Non applicabile.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)

Agenzia Italiana del Farmaco