

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dorzolamide ratiopharm 20 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 20 mg di dorzolamide (come dorzolamide cloridrato).

Eccipiente: 0,075 mg di benzalconio cloruro/ml

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Soluzione acquosa limpida, incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dorzolamide ratiopharm 20 mg/ml collirio, soluzione è indicato:

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

nel trattamento dell'elevata pressione intraoculare nei casi di:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Quando la dorzolamide viene utilizzata per sostituire un altro farmaco oftalmico anti-glaucoma, sospendere tale farmaco dopo la dose giornaliera appropriata ed iniziare il trattamento con dorzolamide il giorno successivo.

Se viene utilizzato più di un farmaco per uso topico oftalmico, questi farmaci devono essere somministrati ad almeno dieci minuti di distanza l'uno dall'altro.

I pazienti devono essere avvertiti di evitare il contatto della punta del contagocce con l'occhio o con le aree circostanti.

I pazienti devono essere anche informati sul fatto che le soluzioni oftalmiche, se manipolate impropriamente, possono essere contaminate da batteri comuni che notoriamente causano infezioni oculari. L'uso di soluzioni infette può causare seri danni all'occhio e conseguente perdita della vista. I pazienti devono essere informati sull'uso corretto dei flaconi.

Istruzioni per l'uso

1. Svitare il tappo per aprire il flacone.
2. Inclinare il capo all'indietro e tirare leggermente verso il basso la palpebra inferiore, in modo da formare una tasca tra la palpebra e l'occhio.
3. Capovolgere il flacone e premere leggermente con il pollice e l'indice fino alla fuoriuscita di una singola goccia nell'occhio, come prescritto dal proprio medico. Non toccare l'occhio o la palpebra con la punta del contagocce.
4. Ripetere le operazioni descritte ai punti 2 e 3 per l'altro occhio, qualora il medico lo abbia prescritto.
5. Riavvitare il tappo fino a fine corsa. Non chiudere serratamente il tappo.
6. La punta del contagocce è stata progettata per erogare una goccia di dimensioni predefinite; pertanto NON allarghi il foro della punta del contagocce.
7. Dopo che avrà completato tutte le dosi prescritte, una parte di Dorzolamide ratiopharm 20 mg/ml collirio, soluzione avanzerà nel flacone. Non deve preoccuparsi di questo, poichè nel flacone è stata aggiunta una quantità extra di Dorzolamide ratiopharm 20 mg/ml collirio, soluzione e può stare certo di aver assunto l'intera quantità di Dorzolamide ratiopharm 20 mg/ml collirio, soluzione prescritta dal medico. Non tenti di rimuovere dal flacone il farmaco in eccesso.

Uso pediatrico:

Nei pazienti pediatrici, sono disponibili dati clinici limitati sull'uso di dorzolamide tre volte al giorno. (Per informazioni riguardo le dosi pediatriche vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

La dorzolamide è controindicata in pazienti ipersensibili al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'uso di dorzolamide non è stato studiato nei pazienti con grave compromissione della funzione renale ($CrCl < 30$ ml/min) o con acidosi ipercloremica. Poichè la dorzolamide ed i suoi metaboliti vengono escreti principalmente per via renale, il suo uso è controindicato in tali pazienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di dorzolamide non è stato studiato nei pazienti con compromissione della funzione epatica, e deve quindi essere utilizzato con cautela in tali pazienti.

Il trattamento di pazienti affetti da glaucoma acuto ad angolo chiuso richiede interventi terapeutici in aggiunta ad agenti ipotensivi del tono oculare. L'uso di dorzolamide non è stato studiato nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

La dorzolamide contiene un gruppo sulfonamidico, presente anche nelle sulfonamidi, e benché venga applicata topicamente, viene assorbita per via sistemica. Pertanto, la somministrazione topica può causare gli stessi tipi di reazioni avverse attribuibili alle sulfonamidi, comprese reazioni gravi quali sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. In caso di insorgenza di segni di gravi reazioni o di ipersensibilità, sospendere l'uso di questo medicinale.

La terapia con inibitori dell'anidrasi carbonica per via orale è stata associata con urolitiasi come conseguenza di disturbi dell'equilibrio acido-base, specie in pazienti con precedente anamnesi di calcoli renali. Sebbene con la dorzolamide non siano stati osservati disturbi dell'equilibrio acido-base, l'urolitiasi non è stata riportata frequentemente. Poichè la dorzolamide è un inibitore topico dell'anidrasi carbonica che viene assorbito sistemicamente, i pazienti con precedente anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio di urolitiasi durante il trattamento con dorzolamide.

Se si osservano reazioni allergiche (per es. congiuntivite e reazioni a livello palpebrale), è necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

Vi è un potenziale effetto additivo sugli effetti sistemici noti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica nei pazienti trattati con un inibitore dell'anidrasi carbonica per uso orale e la dorzolamide. Pertanto la somministrazione concomitante di dorzolamide ed inibitori dell'anidrasi carbonica per via orale non è raccomandata.

Durante il trattamento con dorzolamide sono stati riportati edema corneale e scompenso corneale irreversibile in pazienti con difetti corneali cronici preesistenti e/o anamnesi positiva per interventi chirurgici intraoculari. In questi pazienti la dorzolamide per via topica deve essere utilizzata con cautela.

Il distacco della coroide in concomitanza con ipotonia oculare sono stati riportati dopo procedure filtranti con la somministrazione di terapie soppressive acquose.

Pazienti pediatrici:

L'uso della dorzolamide non è stato studiato in pazienti con età gestazionale inferiore a 36 settimane e con meno di 1 settimana di vita. La somministrazione della dorzolamide in pazienti con immaturità tubulare renale significativa deve avvenire solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, a causa del possibile rischio di acidosi metabolica.

Dorzolamide ratiopharm 20 mg/ml collirio, soluzione contiene il conservante benzalconio cloruro, che può causare irritazione oculare. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'applicazione, e possono essere reinserite dopo almeno 15 minuti dall'applicazione del collirio. Sono noti casi di alterazione del colore delle lenti a contatto morbide dovuti al benzalconio cloruro.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con la dorzolamide.

Negli studi clinici, la dorzolamide è stata utilizzata in concomitanza con i seguenti medicinali, senza evidenziare interazioni negative: timololo in soluzione oftalmica, betaxololo in soluzione oftalmica e farmaci per uso sistemico, compresi ACE-inibitori, bloccanti dei canali del calcio, diuretici, farmaci antinfiammatori non steroidei compresa aspirina ed ormoni (per es. estrogeni, insulina, tiroxina).

Le associazioni della dorzolamide con farmaci miotici e agonisti adrenergici non sono state valutate adeguatamente durante la terapia del glaucoma.

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso durante la gravidanza:

La dorzolamide non deve essere usata durante la gravidanza. 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).

Uso durante l'allattamento:

Non è noto se la dorzolamide sia escreta nel latte materno umano. Nei ratti in allattamento è stata osservata una diminuzione del peso corporeo della prole. Pertanto se il trattamento con la dorzolamide è ritenuto necessario, l'allattamento non è raccomandato.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Possibili effetti indesiderati, come capogiri e disturbi visivi, possono interferire con la capacità di guidare ed utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti di dorzolamide sono stati valutati in più di 1.400 persone in studi clinici controllati e non controllati. In studi a lungo termine condotti in 1.108 pazienti trattati con dorzolamide in monoterapia o in terapia associata con un beta-bloccante ad uso oftalmico, la causa più frequente di interruzione del trattamento (circa 3%) è stata l'insorgenza di reazioni avverse oculari correlati al farmaco, principalmente congiuntivite e reazioni palpebrali.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati sia in corso di studi clinici sia durante l'esperienza di post-marketing con la dorzolamide:

Molto Comune: ($\geq 1/10$)

Comune: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non Comune: ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Raro: ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Molto Raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing:

Disturbi del sistema immunitario

Raro: ipersensibilità: segni e sintomi di reazioni locali (reazioni palpebrali) e reazioni allergiche sistemiche compresi angioedema, orticaria e prurito, eruzione cutanea, respiro corto, raramente broncospasmo

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Raro: capogiro, parestesia

Patologie dell'occhio

Molto Comune: bruciore e dolore pungente

Comune: cheratite puntata superficiale, lacrimazione, congiuntivite, infiammazione palpebrale, prurito oculare, irritazione della palpebra, visione offuscata

Non comune: iridociclite

Raro: irritazione incluso arrossamento, dolore, incrostazioni palpebrali, miopia transitoria (risolta con l'interruzione della terapia), edema corneale, ipotonia oculare, distacco di corioide a seguito di chirurgia filtrante.

Non nota: sensazione di corpo estraneo nell'occhio

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: epistassi

Non nota: dispnea

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, gusto amaro

Raro: irritazione della gola, bocca secca

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie renali ed urinarie

Raro: urolitiasi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia/affaticamento

Esami di laboratorio: l'uso di dorzolamide non è stato associato a disturbi elettrolitici clinicamente rilevanti.

Pazienti pediatrici

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili solo informazioni limitate riguardo il sovradosaggio umano a seguito di assunzione accidentale o deliberata ingestione di dorzolamide cloridrato.

Sintomi

I seguenti sintomi sono stati osservati a seguito di: ingestione orale: sonnolenza; applicazione topica: nausea, capogiri, cefalea, affaticamento, sogni anomali e disfagia.

Trattamento

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Possono verificarsi squilibri elettrolitici, sviluppo di acidosi e possibili effetti sul sistema nervoso centrale. Devono essere monitorati i livelli degli elettroliti sierici (in particolare il potassio) e del pH.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparazioni antiglaucoma e miotici, Inibitori dell'Anidraasi Carbonica, dorzolamide

Codice ATC: S01EC03

Meccanismo d'azione

L'anidraasi carbonica (CA) è un enzima che si trova in molti tessuti corporei, compresi gli occhi. Nell'uomo, l'anidraasi carbonica è presente in diversi isoenzimi, il più attivo dei quali è l'anidraasi carbonica II (CA-II), che si trova principalmente nei globuli rossi ma anche in altri tessuti. L'inibizione dell'anidraasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la secrezione di umore acqueo. Il risultato è una riduzione della pressione intraoculare (PIO).

Dorzolamide ratiopharm 20 mg/ml collirio, soluzione contiene dorzolamide cloridrato, un potente inibitore dell'anidasi carbonica II umana. In seguito a somministrazione topica oculare, la dorzolamide riduce la pressione intraoculare elevata, sia in presenza che in assenza di glaucoma. La pressione intraoculare elevata rappresenta 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 indurre effetti indesiderati quali cecità notturna o spasmo da accomodazione. La dorzolamide ha effetto scarso o nullo sulla frequenza del polso o sulla pressione sanguigna.

Anche i beta-bloccanti per uso topico diminuiscono la PIO attraverso la riduzione della secrezione di umore acqueo, ma agiscono con un diverso meccanismo d'azione. Gli studi hanno mostrato che aggiungendo la dorzolamide ad un beta-bloccante per uso topico, si osserva un'ulteriore riduzione della PIO; questo dato concorda con gli effetti additivi riportati con i beta-bloccanti e gli inibitori dell'anidasi carbonica per via orale.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici:

Pazienti adulti

In studi clinici su larga scala della durata massima di un anno condotti in pazienti affetti da glaucoma o ipertensione oculare, è stata dimostrata l'efficacia della dorzolamide somministrata tre volte al giorno in monoterapia (PIO al basale ≥ 23 mmHg) o due volte al giorno come terapia addizionale al trattamento con beta-bloccanti per uso oftalmico (PIO al basale ≥ 22 mmHg). L'effetto ipotensivo della dorzolamide sulla PIO sia in monoterapia che in terapia associata è stato osservato per tutto il giorno, e tale effetto si è mantenuto durante la terapia a lungo termine. L'efficacia della monoterapia a lungo termine è risultata stata simile a quella osservata con betaxololo e leggermente inferiore a quella riportata con timololo. Quando somministrata come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti per uso oftalmico, la dorzolamide ha dimostrato un ulteriore effetto ipotensivo sulla PIO, simile a quello della pilocarpina al 2 % somministrata quattro volte al giorno.

Pazienti pediatrici

184 pazienti pediatrici (122 per la dorzolamide) di età compresa tra 1 settimana e meno di 6 anni affetti da glaucoma o elevata pressione intraoculare (PIO al basale > 22 mmHg) sono stati sottoposti ad uno studio clinico multicentrico, controllato con farmaco attivo, in doppio cieco della durata di 3 mesi, per valutare la sicurezza di Dorzolamide ratiopharm 20 mg/ml collirio, soluzione somministrata per via topica tre volte al giorno. Circa la metà dei pazienti di entrambi i gruppi di trattamento presentavano diagnosi di glaucoma congenito; tra le altre patologie osservate vi erano la sindrome di Sturge Weber, la disgenesia mesenchimale irido-corneale e l'afachia. La distribuzione dell'età e del trattamento nella fase di monoterapia era la seguente:

	Dorzolamide 2%	Timololo
Coorte di età < 2 anni	N=56 Intervallo di età: da 1 a 23 mesi	Timololo GS 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	Timololo 0,5% N=35 Intervallo di età: da 2 a 6 anni

In entrambe le coorti d'età, circa 70 pazienti hanno ricevuto il trattamento per almeno 61 giorni, mentre circa 50 pazienti hanno ricevuto 81-100 giorni di trattamento.

Se la PIO 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.

In generale, questo studio non ha evidenziato ulteriori problemi di sicurezza nei pazienti pediatrici: circa il 26% (20% in monoterapia con dorzolamide) dei pazienti pediatrici ha riportato effetti indesiderati correlati al farmaco, la maggior parte dei quali era rappresentata da reazioni locali non gravi di tipo oculare, come bruciore e dolore pungente oculare. Una piccola percentuale di pazienti inferiore al 4% ha riportato edema corneale o offuscamento. Le reazioni locali sono apparse simili a quelle rilevate per il farmaco di confronto. Nei dati di post-marketing è stata riportata l'insorgenza di acidosi metabolica nei soggetti molto giovani, specie con immaturità/compromissione renale. I risultati di efficacia nei pazienti pediatrici suggeriscono che la riduzione media della PIO osservata nel gruppo trattato con dorzolamide è risultata comparabile a quella registrata nel gruppo trattato con timololo, sebbene sia stato riportato un leggero vantaggio numerico per il timololo. Non sono disponibili studi di efficacia a più lungo termine (> 12 settimane).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Diversamente dagli inibitori dell'anidraasi carbonica per uso orale, 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 una minore esposizione sistemica al farmaco. Negli studi clinici con dorzolamide questo ha determinato una riduzione della PIO senza la comparsa di squilibri acido-base o alterazioni elettrolitiche caratteristici degli inibitori dell'anidraasi carbonica per uso orale.

Quando applicata topicamente, la dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Al fine di valutare la potenzialità di un'inibizione dell'anidraasi carbonica a livello sistemico dopo somministrazione topica, sono state misurate le concentrazioni di principio attivo e dei suoi metaboliti nei globuli rossi e nel plasma, come pure il grado di inibizione dell'anidraasi carbonica nei globuli rossi. In seguito a terapia cronica, la dorzolamide si accumula nei globuli rossi per effetto di un legame selettivo con la CA-II, mentre le concentrazioni del farmaco libero nel plasma rimangono estremamente basse. Il principio attivo progenitore forma un singolo N-desetil metabolita che inibisce la CA-II in modo meno potente del principio attivo da cui deriva, ma inibisce anche un isoenzima meno attivo (CA-I). Anche il metabolita si accumula nei globuli rossi, dove si lega principalmente alla CA-I. La dorzolamide ha un legame moderato con le proteine plasmatiche (circa il 33%). La dorzolamide viene escreta principalmente nelle urine in forma immodificata; anche il metabolita viene eliminato nelle urine. A fine trattamento, la dorzolamide viene eliminata dai globuli rossi secondo una cinetica non lineare, che determina inizialmente un rapido declino delle concentrazioni di 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 per simulare la massima esposizione sistemica dopo somministrazione topica oculare a lungo termine, lo stato stazionario è stato raggiunto in 13 settimane. Allo stato stazionario virtualmente non erano presenti nel plasma in forma libera né il farmaco né il suo metabolita; l'inibizione della CA nei globuli rossi è risultata inferiore a quella ritenuta necessaria per osservare un effetto farmacologico sulla funzionalità renale o respiratoria. Simili risultati farmacocinetici sono stati osservati dopo somministrazione topica cronica di dorzolamide.

Tuttavia, alcuni pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina stimata tra 30-60 ml/min) hanno riportato concentrazioni superiori del metabolita nei globuli rossi ma non differenze significative per quanto riguarda l'inibizione dell'anidraasi carbonica, e nessun effetto indesiderato sistemico clinicamente significativo è stato direttamente attribuito a questo dato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I principali dati di studi negli animali con dorzolamide cloridrato somministrata per via orale sono stati correlati agli effetti farmacologici dell'inibizione sistemica dell'anidrasi carbonica. Alcuni di questi dati erano specie-specifici e/o causati dall'acidosi metabolica. Nel coniglio, dopo somministrazione di dosi materno-tossiche di dorzolamide associate ad acidosi metabolica, sono state osservate malformazioni dei corpi vertebrali.

Negli studi clinici i pazienti non hanno sviluppato segni di acidosi metabolica o alterazioni degli elettroliti sierici indicativi di inibizione sistemica della CA. Pertanto, non si prevede che gli effetti osservati negli studi sugli animali si osservino nei pazienti trattati con dorzolamide a dose terapeutica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio citrato diidrato
Idrossietilcellulosa
Benzalconio cloruro
Sodio idrossido 1 N (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura del flacone:

4 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione esterna originale per proteggere il flacone dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi in LDPE con tappo a vite bianco in HPDE.

Dorzolamide ratiopharm 20 mg/ml collirio, soluzione è disponibile nelle seguenti confezioni:

1 x 5 ml (flacone singolo da 5 ml)

3 x 5 ml (tre flaconi da 5 ml)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3, D 89079 Ulm (Germania)

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

" 20MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE " 1 FLACONE IN LDPE DA 5 ML AIC 039606013

" 20MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE " 3 FLACONI IN LDPE DA 5 ML AIC 039606025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n 1828/2010 del 04/08/2010 GU 202 del 30/08/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco