

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DORZOLAMIDE TIMOLOLO SANDOZ 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 20 mg di dorzolamide (come cloridrato) e 5 mg di timololo (come maleato).

Eccipiente con effetto noto: benzalconio cloruro (0,075 mg/ml).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Dorzolamide Timololo Sandoz è una soluzione viscosa, da incolore a leggermente giallognola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dorzolamide Timololo Sandoz è indicato per il trattamento della pressione intraoculare elevata (PIO) nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto o con glaucoma pseudoesfoliativo, quando un beta-bloccante per uso topico in monoterapia non è sufficiente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Se si usa un altro agente oftalmico topico, Dorzolamide Timololo Sandoz e l'altro agente devono essere somministrati ad almeno 10 minuti di distanza.

Modo di somministrazione

Vedere paragrafo 6.6, "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

L'occlusione nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per 2 minuti riduce l'assorbimento sistemico del medicinale. Questo può comportare una diminuzione delle reazioni avverse sistemiche ed un aumento dell'attività locale.

Popolazione pediatrica

L'efficacia nei pazienti pediatrici non è stata dimostrata.

La sicurezza nei pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni non è stata dimostrata (per informazioni riguardanti il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici di età ≥ 2 anni e <6 anni vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Dorzolamide Timololo Sandoz è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità ai principi attivi, o alle sulfonamidi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- malattia reattiva delle vie aeree, incluse asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, oppure malattia polmonare cronica ostruttiva grave;
- bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato da pace-maker, insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno;
- grave compromissione renale (clearance della creatinina $<30\text{ml/min}$) o acidosi ipercloremica.

Le suddette controindicazioni sono basate sui componenti e non sono specifiche dell'associazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni cardiovascolari/respiratorie

Come altri agenti oftalmici per uso topico, timololo può essere assorbito per via sistemica.

A causa del componente beta-adrenergico, timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari e polmonari osservate con agenti beta-bloccanti adrenergici per uso sistemico. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica nell'occhio è inferiore a quella osservata dopo somministrazione sistemica. Vedere il paragrafo 4.2 per quanto riguarda la riduzione dell'assorbimento sistemico.

Patologie cardiache

Nei pazienti con malattie cardiovascolari (es. malattia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) ed ipotensione la terapia con beta-bloccanti dovrebbe essere attentamente valutata e dovrebbe essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere tenuti sotto osservazione per segni di peggioramento di queste malattie e delle reazioni avverse.

A causa del loro 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 circolatori periferici (ad esempio gravi forme di malattia o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

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

Dorzolamide Timololo Sandoz deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) di grado da lieve a moderato e solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

Compromissione epatica

L'associazione fissa dorzolamide e timololo non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica; in tali pazienti deve pertanto essere usata con cautela.

Immunologia e ipersensibilità

Come nel caso di altri agenti oftalmici per uso topico, questo medicinale può essere assorbito per via sistemica. Il principio attivo dorzolamide contiene un gruppo delle sulfonamidi. Pertanto in seguito all'uso oculare possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse riscontrati con la somministrazione sistemica delle sulfonamidi, incluse reazioni avverse come Sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica. Qualora si manifestino segni di reazioni gravi o di ipersensibilità, sospendere l'uso di questa preparazione.

Con l'associazione fissa dorzolamide e 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 Sandoz.

Reazioni anafilattiche

Quando assumono β -bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopia o di grave reazione anafilattica verso una varietà di allergeni potrebbero essere più reattivi nei confronti di una ripetuta esposizione a tali allergeni e non rispondere alle dosi abituali di adrenalina usate per trattare le reazioni anafilattiche.

Terapia concomitante

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato ai pazienti già trattati con beta-bloccanti sistemici. La risposta di questi pazienti deve essere strettamente monitorata. L'uso di due agenti bloccanti beta-adrenergici per uso topico non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di dorzolamide e inibitori orali dell'anidraasi carbonica non è raccomandato.

Sospensione della terapia

Come nel caso dei beta-bloccanti sistemici, se nei pazienti con cardiopatia coronarica è necessaria la sospensione di timololo oftalmico, la terapia deve essere sospesa in modo graduale.

Ulteriori effetti del beta-blocco

Ipoglicemia/diabete

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

La terapia con beta-bloccanti può anche mascherare alcuni sintomi di ipertiroidismo. La sospensione brusca della terapia con beta-bloccanti può accelerare un peggioramento dei sintomi.

Malattie della cornea

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

Anestesia chirurgica

Le preparazioni oftalmiche a base di beta-bloccanti possono bloccare gli effetti beta-agonisti sistemici: ad esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando il paziente è in trattamento con timololo.

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

Ulteriori effetti dell'inibizione dell'anidrase carbonica

A causa dell'alterazione dell'equilibrio acido-basico, la terapia con inibitori orali dell'anidrase carbonica è stata associata a urolitiasi, specialmente nei pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali. Sebbene con l'associazione fissa dorzolamide e timololo non siano state osservate alterazioni dell'equilibrio acido-basico, è stata riportata urolitiasi con frequenza non comune. Poiché Dorzolamide Timololo Sandoz contiene un inibitore topico dell'anidrase carbonica che viene assorbito per via sistemica, in corso di terapia con Dorzolamide Timololo Sandoz i pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio di urolitiasi.

Altro

La gestione dei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta richiede interventi terapeutici in aggiunta agli agenti ipotensivi oculari. L'associazione fissa dorzolamide e timololo non è stata studiata nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta.

Nei pazienti con difetti corneali cronici preesistenti e/o anamnesi di chirurgia intraoculare, con l'uso di dorzolamide sono stati riportati edema corneale e scompenso corneale irreversibile. Vi è un aumento della possibilità di sviluppo di edema corneale in pazienti con un basso conteggio delle cellule endoteliali. Si deve usare cautela quando si prescrive Dorzolamide Timololo Sandoz in questi gruppi di pazienti.

Dopo procedure filtranti è stato riportato distacco della coroide con la somministrazione di terapie che riducono l'umore acqueo (ad esempio timololo, acetazolamide).

Come anche a seguito della somministrazione di altre sostanze utilizzate per il trattamento del glaucoma, dopo terapia prolungata in alcuni pazienti è stata riportata una riduzione della risposta a timololo maleato oftalmico. Tuttavia nel corso di studi clinici nei quali 164 pazienti sono stati seguiti per almeno tre anni, dopo la stabilizzazione iniziale non sono state osservate differenze significative nella pressione intraoculare media.

Uso di lenti a contatto

Dorzolamide Timololo Sandoz contiene il conservante benzalconio cloruro, che può causare irritazione oculare. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'applicazione e attendere almeno 15 minuti prima di reinserirle. Benzalconio cloruro è noto per alterare il colore delle lenti a contatto morbide.

Popolazione pediatrica

Vedere paragrafo 5.1

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con l'associazione fissa dorzolamide e timololo.

In studi clinici, l'associazione fissa di dorzolamide e timololo è stata usata contemporaneamente alle seguenti terapie sistemiche senza evidenza di interazioni indesiderate: ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici, medicinali antiinfiammatori non steroidei inclusa l'aspirina, e ormoni (come estrogeni, insulina, tiroxina).

Comunque, gli effetti potrebbero essere potenziati – e potrebbero verificarsi ipotensione e/o marcata bradicardia – quando un collirio a base di timololo maleato viene somministrato insieme a calcio-antagonisti per via orale, farmaci che causano la deplezione delle catecolamine o beta-bloccanti, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina, narcotici e inibitori delle monoaminossidasi (MAO).

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

Il principio attivo dorzolamide contenuto in Dorzolamide Timololo Sandoz è un inibitore dell'anidasi carbonica che, sebbene somministrato topicamente, è assorbito per via sistemica. Nel corso di studi clinici la soluzione oftalmica di dorzolamide cloridrato non è stata associata ad alterazioni dell'equilibrio acido-basico. Tuttavia queste alterazioni sono state riportate con inibitori orali dell'anidasi carbonica e, in alcune circostanze, hanno dato luogo a interazioni (per esempio tossicità associata a terapia con dosi elevate di salicilato). Nei pazienti in terapia con Dorzolamide Timololo Sandoz deve pertanto essere preso in considerazione il potenziale per tali interazioni.

In seguito all'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici ed adrenalina (epinefrina) è stata occasionalmente riportata midriasi, sebbene Dorzolamide Timololo Sandoz da solo abbia un effetto scarso o nullo sul diametro pupillare.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dorzolamide Timololo Sandoz 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 teratogenici a dosi materno tossiche (vedere paragrafo 5.3).

Timololo

Non ci sono dati adeguati per l'uso di timololo in donne in gravidanza. Il timololo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Vedere il paragrafo 4.2 per quanto riguarda la riduzione dell'assorbimento sistemico.

Quando i beta-bloccanti sono somministrati per via orale, gli studi epidemiologici non hanno rivelato effetti di malformazione ma mostrano un rischio di rallentamento della crescita intrauterina.

Nel neonato sono stati inoltre osservati segni e sintomi di beta-blocco (es. bradicardia, ipotensione, problemi respiratori e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se Dorzolamide Timololo Sandoz viene somministrato fino al parto, si deve monitorare attentamente il neonato durante i primi giorni di vita.

Allattamento al seno

Non è noto se dorzolamide venga escreta nel latte materno. Nei ratti che allattavano e ricevevano dorzolamide sono state osservate riduzioni dell'accrescimento del peso corporeo dei neonati.

I beta bloccanti vengono escreti nel latte materno. Non si ritiene tuttavia probabile che la somministrazione di dosi terapeutiche di timololo in forma di collirio possa determinare la presenza di quantità sufficienti di prodotto nel latte materno, tali da causare sintomi clinici di beta-blocco nel neonato. Vedere il paragrafo 4.2 per quanto riguarda la riduzione dell'assorbimento sistemico. Non è raccomandato l'allattamento qualora si renda necessario un trattamento con Dorzolamide Timololo Sandoz.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Possibili effetti indesiderati, come capogiri e disturbi alla vista, possono interferire con la capacità di alcuni pazienti di guidare e/o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici per l'associazione fissa le reazioni avverse osservate sono state consistenti con quelle riportate precedentemente con dorzolamide cloridrato e/o timololo maleato.

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

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli degli agenti betabloccanti. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione topica oftalmica è inferiore a quella della somministrazione sistemica.

Durante gli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing con l'associazione fissa dorzolamide e timololo o con uno dei suoi componenti sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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

Classificazione per sistemi e organi	Formulazione	Molto Comune	Comune	Non comune	Raro	Non Nota**

(MedDRA)						
Disturbi del sistema immunitario	<u>Associazione</u>				segni e sintomi di reazioni allergiche sistemiche, inclusi angioedema, orticaria, prurito, eruzione cutanea, anafilassi	
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>				segni e sintomi di reazioni allergiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, anafilassi	prurito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>					ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>			depressione*	insonnia*, incubi *, perdita di memoria	
Patologie del sistema nervoso	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>		cefalea*		capogiro*, parestesia*	
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>		cefalea*	capogiro*, sincope*	parestesia*, aumento dei segni e sintomi di miastenia gravis, diminuzione della libido*, accidente cerebrovascolare*, ischemia cerebrale	

Patologie dell'occhio	<u>Associazione</u>	bruciore e dolore puntorio	iniezione congiuntivale, visione offuscata, erosione della cornea, prurito oculare, lacrimazione			
	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>		infiammazione della palpebra*, irritazione della palpebra*	iridociclite*	irritazione inclusi arrossamento*, dolore*, incrostazione della palpebra*, miopia transitoria (che si è risolta con l'interruzione della terapia), edema corneale*, ipotonia oculare*, distacco della coroide (a seguito di chirurgia filtrante)*	
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>		segni e sintomi di irritazione oculare incluse blefarite*, cheratite*, diminuita sensibilità corneale, e secchezza oculare*	disturbi visivi incluse alterazioni della rifrazione (dovuti in alcuni casi all'interruzione e della terapia miotica)*	ptosi, diplopia, distacco della coroide dopo chirurgia filtrante* (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego 4.4)	prurito, lacrimazione, arrossamento, visione offuscata, erosione della cornea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>				tinnito*	
Patologie	<u>Timololo</u>			bradicardia*	dolore	blocco

cardiache	<u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>				toracico*, palpitazione*, edema*, aritmia*, insufficienza cardiaca congestizia *, arresto cardiaco *, blocco cardiaco	atrioventricola re, insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>				ipotensione*, claudicatio, fenomeno di Raynaud*, mani e piedi freddi*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<u>Associazione</u>		sinusite		respiro corto, insufficienza respiratoria, rinite, raramente broncospasmo	
	<u>Dorzolamide</u> <u>cloridrato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>				epistassi*	
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>			dispnea*	broncospasmo (principalmente in pazienti con storia di patologia broncospastica preesistente)*, insufficienza respiratoria, tosse*	
Patologie gastrointestinali	<u>Associazione</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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Associazione</u>				dermatite da contatto, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica	
	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>				eruzione cutanea *	
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>				alopecia*, rash psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi*	eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>				lupus eritematoso sistemico	mialgia
Patologie renali e urinarie	<u>Associazione</u>			urolitiasi		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>				malattia di Peyronie *, diminuzione della libido	disfunzione sessuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>		astenia/stanchezza*			
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>			astenia/stanchezza *		

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

** Ulteriori reazioni avverse sono state viste con i beta-bloccanti oftalmici e possono potenzialmente verificarsi con l'associazione fissa di dorzolamide e timololo.

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 ingestione accidentale o intenzionale dell'associazione fissa dorzolamide e timololo.

Sintomi

Sono stati riportati casi di sovradosaggio involontario con la soluzione oftalmica di timololo maleato, che hanno causato effetti sistemici simili a quelli osservati con agenti di blocco beta-adrenergico somministrati per via sistemica, quali capogiri, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo e arresto cardiaco. I segni e sintomi più comuni prevedibili in seguito a sovradosaggio di dorzolamide sono squilibrio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti sul sistema nervoso centrale.

Nell'uomo sono disponibili solo informazioni limitate sul sovradosaggio da ingestione accidentale o volontaria di dorzolamide cloridrato. In seguito a ingestione orale è stata riportata sonnolenza. In seguito all'applicazione topica sono stati riportati: nausea, capogiri, cefalea, affaticamento, sogni anormali e disfagia.

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici - agenti beta-bloccanti - timololo, associazioni
Codice ATC: S01E D51

Meccanismo d'azione

Dorzolamide Timololo Sandoz è formato da due componenti: dorzolamide cloridrato e timololo maleato. Ciascuno di questi due componenti riduce la pressione intraoculare elevata diminuendo la secrezione di umore acqueo, ma mediante un meccanismo di azione differente.

Dorzolamide cloridrato è un potente inibitore dell'anidrasi carbonica II umana. L'inibizione dell'anidrasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la secrezione di umore acqueo, presumibilmente rallentando la formazione di ioni di bicarbonato, con conseguente riduzione del trasporto di sodio e di fluidi. Timololo maleato è un agente bloccante non selettivo dei recettori beta-adrenergici. Il meccanismo di azione preciso di timololo maleato nell'abbassamento della pressione intraoculare non è stato ancora chiaramente stabilito, sebbene uno studio con fluoresceina e alcuni studi di tonografia indichino che l'azione predominante può essere correlata alla ridotta formazione di umore acqueo. In alcuni studi è stato tuttavia anche osservato un lieve incremento

nella facilità di deflusso. L'effetto combinato di questi due agenti determina una riduzione ulteriore della pressione intraoculare rispetto a ciascuno dei due componenti somministrato da solo.

In seguito a somministrazione oculare, Dorzolamide Timololo Sandoz riduce la pressione intraoculare elevata, associata o meno a glaucoma. La pressione intraoculare elevata è il principale fattore di rischio nella patogenesi del danno del nervo ottico e della perdita del campo visivo glaucomatoso. Dorzolamide Timololo Sandoz riduce la pressione intraoculare senza le comuni reazioni avverse degli agenti miotici, quali cecità notturna, spasmo dell'accomodazione e costrizione pupillare.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici

Al fine di confrontare l'effetto sulla riduzione della PIO dell'associazione fissa dorzolamide e timololo b.i.d. (somministrata al mattino e alla sera) rispetto a timololo 0,5% e dorzolamide 2% somministrati singolarmente e in concomitanza in pazienti con glaucoma o ipertensione oculare, per i quali la terapia di associazione era stata considerata appropriata negli studi, sono stati condotti studi clinici fino a 15 mesi di durata. Questi hanno incluso sia pazienti non trattati sia pazienti non controllati adeguatamente mediante monoterapia con timololo. La maggior parte dei pazienti era stata trattata con monoterapia topica con beta-bloccanti prima dell'arruolamento nello studio. In un'analisi degli studi combinati l'effetto dell'associazione fissa di dorzolamide e timololo b.i.d. nella riduzione della PIO è stato maggiore rispetto a quello della monoterapia con dorzolamide 2% b.i.d. o con timololo 0,5% b.i.d. L'effetto dell'associazione fissa di dorzolamide e timololo b.i.d. nella riduzione della PIO è risultato equivalente a quello della terapia concomitante con dorzolamide b.i.d. e timololo b.i.d.. L'effetto dell'associazione fissa di dorzolamide e timololo b.i.d. nella riduzione della PIO è stato dimostrato quando la pressione è stata misurata in vari momenti nel corso della giornata e questo effetto è stato mantenuto nel corso della somministrazione a lungo termine.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio controllato di 3 mesi il cui obiettivo primario era quello di documentare la sicurezza della soluzione oftalmica di dorzolamide cloridrato al 2% nei bambini sotto i 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 l'associazione fissa di dorzolamide/timololo in una fase *open label*. L'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. In questo piccolo gruppo di pazienti la somministrazione dell'associazione fissa di dorzolamide e timololo due volte al giorno è stata in generale ben tollerata, con 19 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento e 11 pazienti che lo hanno interrotto a causa di un intervento chirurgico, di una sostituzione di terapia o per altri motivi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dorzolamide cloridrato

A differenza degli inibitori orali dell'anidasi carbonica, la somministrazione oculare 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.

Nel corso di studi clinici questo ha determinato una riduzione della PIO senza alterazioni dell'equilibrio acido-basico e senza le alterazioni degli elettroliti caratteristiche degli inibitori orali dell'anidasi carbonica.

Quando applicata topicamente, dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Per valutare il potenziale di inibizione dell'anidrasi carbonica a livello sistemico dopo somministrazione oculare sono state misurate le concentrazioni del principio attivo e dei metaboliti nei globuli rossi e nel plasma nonché l'inibizione dell'anidrasi carbonica nei globuli rossi. Dorzolamide si accumula nei globuli rossi durante la somministrazione cronica a causa del legame selettivo all'anidrasi carbonica di tipo II (AC-II), mentre le concentrazioni plasmatiche delle frazioni libere di principio attivo si mantengono 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 che inibisce anche un isoenzima meno attivo (AC-I). Il metabolita si accumula anche nei globuli rossi, dove si lega principalmente all'AC-I. Dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa il 33%). Dorzolamide è principalmente escreta immodificata con le urine; anche il metabolita è escreto nelle urine. Al termine della terapia dorzolamide viene eliminata dai globuli rossi in modo non lineare, con un rapido declino iniziale delle concentrazioni del farmaco, seguito da una più lenta fase di eliminazione, con un'emivita di circa 4 mesi.

Quando dorzolamide è stata somministrata per via orale in modo da simulare l'esposizione sistemica massima dopo somministrazione topica oculare a lungo termine, lo *steady state* è stato raggiunto entro le 13 settimane. Nella condizione di *steady state*, nel plasma non era virtualmente presente alcuna frazione libera di principio attivo o di metabolita; l'inibizione della AC nei globuli rossi è stata minore di quella prevista come necessaria a ottenere un effetto farmacologico sulla funzionalità renale o respiratoria. Simili risultati farmacocinetici sono stati osservati dopo somministrazione oculare cronica di dorzolamide cloridrato. Tuttavia alcuni pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina stimata 30-60 ml/min) hanno presentato concentrazioni del metabolita più elevate nei globuli rossi, ma nessuna differenza rilevante nell'inibizione dell'anidrasi carbonica; a tali riscontri non sono state direttamente attribuibili reazioni avverse sistemiche clinicamente significative.

Timololo maleato

In uno studio sulle concentrazioni plasmatiche in 6 soggetti, l'esposizione sistemica a timololo è stata determinata in seguito a somministrazione oculare due volte al giorno di soluzione oftalmica allo 0,5% di timololo maleato. La concentrazione plasmatica media di picco è stata di 0,46 ng/ml dopo la dose mattutina e di 0,35 ng/ml dopo la dose serale.

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 teratogenico.

Inoltre, non sono state osservate reazioni oculari avverse in animali trattati topicamente con soluzioni oftalmiche di dorzolamide cloridrato e timololo maleato o con dorzolamide cloridrato e timololo maleato somministrati in concomitanza. Studi *in vitro* e *in vivo* con ciascuno dei componenti non hanno rivelato un potenziale mutagenico. Con dosi terapeutiche di Dorzolamide Timololo Sandoz non si prevede pertanto alcun rischio significativo per la sicurezza nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

benzalconio cloruro
idrossietilcellulosa
mannitolo (E421)
sodio citrato diidrato
sodio idrossido (per la regolazione del pH)
acido cloridrico (per la regolazione del pH)
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dorzolamide Timololo Sandoz deve essere usato non oltre 28 giorni dalla prima apertura del contenitore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dorzolamide Timololo Sandoz è disponibile nelle seguenti confezioni:
1 x 5 ml, 3 x 5 ml e 6 x 5 ml di collirio.
Flacone in LDPE con contagocce in LDPE e tappo in HDPE.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il paziente deve essere istruito affinché eviti che l'estremità del contagocce entri in contatto con l'occhio o con le zone circostanti.

Il paziente deve anche essere informato 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 la conseguente perdita della vista.

I pazienti devono essere infine informati sul corretto utilizzo di Dorzolamide Timololo Sandoz.

Istruzioni per l'uso

Quando si usa Dorzolamide Timololo Sandoz è necessario seguire attentamente le seguenti istruzioni. Si raccomanda inoltre di lavarsi le mani prima dell'applicazione delle gocce di collirio.

1. Non utilizzare il flacone se, prima della prima apertura, il sigillo di sicurezza situato sul collo del flacone è spezzato.
2. Per aprire il flacone svitare il tappo girandolo fino alla rottura del sigillo di sicurezza.
3. Inclinare indietro il capo e tirare leggermente verso il basso la palpebra inferiore, in modo da formare una tasca fra la palpebra e l'occhio.
4. Capovolgere il flacone e premere leggermente fino a che non sia stata erogata una singola goccia nell'occhio, come prescritto dal medico. **NON TOCCARE L'OCCHIO O LA PALPEBRA CON L'ESTREMITA' DEL CONTAGOCCE.**
5. Ripetere i punti 3 e 4 per l'altro occhio, se così prescritto dal medico.
6. Richiudere il flacone appena dopo l'uso ruotando il tappo fino in fondo e conservare il flacone nella confezione originale.
7. L'estremità del contagocce è stata concepita per erogare una goccia pre-misurata: pertanto, non allargare il foro situato all'estremità del contagocce.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

20 mg/ml+5 mg/ml collirio soluzione 1 flacone in LDPE da 5 ml - AIC n.039948017

20 mg/ml+5 mg/ml collirio soluzione 3 flaconi in LDPE da 5 ml - AIC n.039948029

20 mg/ml+5 mg/ml collirio soluzione 6 flaconi in LDPE da 5 ml - AIC n.039948031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 novembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO