

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dorzolamide Bausch & Lomb 20 mg/ml collirio, soluzione

Dorzolamide cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: benzalconio cloruro 0,075 mg/ml

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Dorzolamide Bausch & Lomb è un collirio costituito da una soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro, leggermente viscosa, sterile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Indicato:

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

Nel trattamento della pressione intraoculare elevata in pazienti con:

- Ipertensione oculare,
- Glaucoma ad angolo aperto,
- Glaucoma pseudoesfoliativo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Quando è usato in monoterapia, la dose è una goccia di Dorzolamide Bausch & Lomb nel sacco congiuntivale di ciascun occhio affetto, tre volte al giorno.

Quando è usato in associazione ad un beta-bloccante per uso oftalmico, la dose è una goccia di Dorzolamide Bausch & Lomb nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti 2 volte al giorno.

Quando Dorzolamide Bausch & Lomb viene utilizzato per sostituire un altro farmaco oftalmico anti-glaucoma, sospendere il primo dopo la dose giornaliera appropriata, e iniziare il trattamento con Dorzolamide Bausch & Lomb il giorno successivo.

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

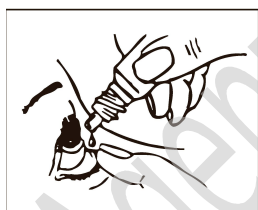
I pazienti devono essere avvisati che occorre evitare che la punta del contagocce venga a contatto con l'occhio o con le zone circostanti.

Bisogna inoltre informare i pazienti 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 gravi danni all'occhio e conseguente perdita della vista.

I pazienti devono essere informati sul corretto uso dei flaconi.

Istruzioni per l'uso

1. Lavarsi le mani e sedersi o assumere una posizione comoda.
2. Svitare il tappo.
3. Inclinare il capo all'indietro e utilizzare un dito per tirare leggermente verso il basso la palpebra inferiore dell'occhio affetto.
4. Sistemare la punta del flacone vicino all'occhio, ma senza toccarlo.
5. Premere delicatamente il flacone così che solo una goccia vada nell'occhio, poi rilasciare la palpebra inferiore.
6. Ripetere nell'altro occhio qualora il medico abbia prescritto il trattamento per entrambi gli occhi.
7. Rimettere il tappo sul flacone.



Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici sono disponibili dati clinici limitati relativi alla somministrazione di dorzolamide tre volte al giorno (per informazioni sulla dose pediatrica vedere il paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Dorzolamide Bausch & Lomb è controindicato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La dorzolamide non è stata studiata in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30ml/min) o con acidosi ipercloremica. Poiché la dorzolamide ed i suoi metaboliti vengono eliminati prevalentemente per via renale, Dorzolamide Bausch & Lomb è controindicato in tali pazienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La dorzolamide non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica e deve perciò essere usata con cautela in tali pazienti.

Il trattamento di pazienti affetti da glaucoma acuto ad angolo chiuso richiede interventi terapeutici in aggiunta ad agenti del tono oculare ipotensivi. La dorzolamide non è stata studiata in pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

La dorzolamide contiene un gruppo sulfonamidico, che si trova anche nelle sulfonamidi, e sebbene sia applicata topicamente, viene assorbita per via sistemica. Quindi con la somministrazione topica possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse che sono attribuibili alle sulfonamidi. Sospendere l'uso di questa preparazione qualora si manifestino segni di gravi reazioni avverse o di ipersensibilità.

La terapia con inibitori dell'anidraasi carbonica per via orale è stata associata ad urolitiasi come risultato degli squilibri acido-base, specialmente in pazienti con storia pregressa di calcoli renali. Sebbene con la dorzolamide non siano stati osservati disordini dell'equilibrio acido-base, l'urolitiasi è stata riportata sporadicamente. Poiché la dorzolamide è un inibitore topico dell'anidraasi carbonica che viene assorbito per via sistemica, i pazienti con anamnesi positiva per calcoli renali possono essere maggiormente a rischio di urolitiasi mentre usano la dorzolamide.

Se si osservano reazioni allergiche (es.: congiuntivite e reazioni sulle palpebre), si deve prendere in considerazione la sospensione del trattamento.

Vi è un potenziale rischio di effetto additivo sugli effetti sistemici noti dell'inibizione dell'anidraasi carbonica nei pazienti in trattamento con un inibitore dell'anidraasi carbonica per uso orale e dorzolamide. La somministrazione concomitante di dorzolamide ed inibitori dell'anidraasi carbonica per via orale non è raccomandata.

Durante la terapia con colliri a base di 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.

Sono stati riportati distacco della coroide concomitante ad ipotonia oculare dopo procedimenti di filtrazione durante la somministrazione di soppressori dell'umore acqueo.

Dorzolamide Bausch & Lomb contiene il conservante benzalconio cloruro, che può causare irritazione oculare. Si devono rimuovere le lenti a contatto prima dell'instillazione ed attendere almeno 15 minuti prima di applicarle di nuovo. E' noto che il benzalconio cloruro altera la colorazione delle lenti a contatto morbide.

Popolazione pediatrica:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi specifici di interazioni della dorzolamide.

Negli studi clinici, la dorzolamide è stata impiegata in concomitanza con i seguenti farmaci senza evidenziare interazioni negative: timololo in soluzione oftalmica, betaxololo in soluzione oftalmica e ad uso sistemico, ACE-inibitori, calcio antagonisti, diuretici, antinfiammatori non steroidei compreso l'acido acetilsalicilico, ed ormoni (per es. estrogeni, insulina, tiroxina).

La dorzolamide è un inibitore dell'anidasi carbonica che, anche se somministrato topicamente, viene assorbito per via sistemica. Negli studi clinici non è stata osservata alcuna alterazione dell'equilibrio acido-base durante il trattamento con soluzione oftalmica di dorzolamide. Tuttavia, simili disturbi sono stati osservati con la somministrazione di inibitori dell'anidasi carbonica per via orale, portando in alcuni casi ad interazioni farmacologiche (per es. effetti tossici durante la terapia con alte dosi di salicilato). Perciò la possibilità di simili interazioni deve essere tenuta in considerazione nei pazienti trattati con Dorzolamide Bausch & Lomb.

Le associazioni della dorzolamide con farmaci miotici e con agonisti adrenergici non sono state valutate completamente durante il trattamento del glaucoma.

4.6 Gravidanza e allattamento

Utilizzo durante la gravidanza

Dorzolamide Bausch & Lomb non deve essere utilizzato durante la gravidanza. Non ci sono adeguati dati clinici disponibili sull'esposizione al trattamento delle donne in gravidanza. Nei conigli, la dorzolamide ha prodotto effetti teratogenici a dosi materno tossiche (consultare il paragrafo 5.3).

Utilizzo durante l'allattamento

Non è noto se la dorzolamide venga escreta nel latte materno. È stata osservata una diminuzione del peso corporeo della prole di ratti a cui veniva somministrata dorzolamide durante l'allattamento.

Dorzolamide Bausch & Lomb non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

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

Possibili reazioni avverse, come capogiro e visione offuscata, possono compromettere, in alcuni pazienti, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La soluzione oftalmica di dorzolamide al 2% è stata studiata in più di 1.400 persone durante studi clinici controllati e non controllati. Durante studi clinici a lungo termine su 1108 pazienti trattati in monoterapia con dorzolamide o in associazione con un beta-bloccante per uso oftalmico, le cause più frequenti di interruzione del trattamento sono state reazioni avverse oculari correlate al trattamento in circa il 3% dei pazienti, principalmente congiuntivite e reazioni palpebrali.

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

[Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)]

Patologie del sistema nervoso:

comuni: cefalea

Rare: capogiri, parestesia

Patologie dell'occhio:

Molto comuni: bruciore e dolore pungente

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

Non comuni: iridociclite

Rare: irritazione incluso arrossamento, dolore, incrostazione della palpebra, miopia transitoria (che si risolve con l'interruzione della terapia), edema corneale, ipotonia oculare, distacco della coroide dopo chirurgia filtrante.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Rare: epistassi

Patologie gastrointestinali:

Comuni: nausea, sapore amaro

Rare: irritazione della gola, secchezza delle fauci

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

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

Patologie renali e urinarie:

Rare: urolitiasi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comuni: astenia/affaticamento

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

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

Pazienti pediatrici:

vedere paragrafo 5.1

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili solo informazioni limitate per quanto riguarda il sovradosaggio nell'uomo in seguito a ingestione accidentale o intenzionale della dorzolamide. A seguito di ingestione orale è stata segnalata sonnolenza; a seguito dell'applicazione topica sono stati segnalati nausea, capogiro, cefalea, affaticamento, anomalie dell'attività onirica e disfagia.

Trattamento

Il trattamento deve essere sintomatico e di sostegno. È possibile che si verifichino squilibrio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti sul sistema nervoso centrale. Devono essere monitorati i valori degli elettroliti sierici (in particolare del potassio) e del pH del sangue.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni antiglaucoma e miotici, inibitori dell'anidasi carbonica.

Codice ATC: S01E C03.

Meccanismo d'azione

L'anidasi carbonica (AC) è un enzima che si ritrova in molti tessuti corporei, compresi gli occhi. Nell'uomo, l'anidasi carbonica è presente sotto forma di diversi isoenzimi, il più attivo dei quali è l'anidasi carbonica II (AC-II) presente principalmente nei globuli rossi (GR) ma anche in altri tessuti.

L'inibizione dell'anidasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la secrezione di umore acqueo. Ne consegue una riduzione della pressione intraoculare (PIO).

La dorzolamide cloridrato è un potente inibitore dell'anidasi carbonica II umana. In seguito a somministrazione topica oculare, la dorzolamide riduce la pressione intra-oculare elevata, sia in presenza che in assenza di glaucoma. La pressione intraoculare elevata è un importante fattore di rischio nella patogenesi del danno del nervo ottico e nella perdita del campo visivo. La dorzolamide non determina costrizione pupillare e riduce la pressione intra-oculare senza provocare effetti indesiderati come la cecità notturna e lo spasmo da accomodazione. La dorzolamide ha effetto scarso o nullo sulla frequenza del polso e sulla pressione arteriosa.

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

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici

Pazienti adulti

In studi clinici su larga scala della durata massima di un anno, effettuati con pazienti con glaucoma o ipertensione oculare, è stata dimostrata l'efficacia della dorzolamide, somministrata tre volte al giorno in monoterapia (PIO basale ≥ 23 mmHg) o due volte al giorno (b.i.d.) come terapia in associazione al trattamento con beta-bloccanti per uso oftalmico (PIO basale ≥ 22 mmHg). L'effetto ipotensivo della dorzolamide sulla PIO, in monoterapia e in associazione terapeutica, è stato osservato per tutto il giorno e si è mantenuto durante la terapia a lungo termine. L'efficacia della monoterapia a lungo termine è risultata simile a quella del betaxololo e leggermente inferiore a quella del timololo. Quando usata come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti per uso oftalmico, la dorzolamide ha mostrato un effetto ipotensivo aggiuntivo sulla PIO, simile a quello della pilocarpina al 2% somministrata 4 volte al giorno (q.i.d.).

Pazienti pediatrici

È stato eseguito uno studio di tre mesi, multicentrico, controllato con trattamento attivo, in doppio cieco su 184 (122 per la dorzolamide) pazienti pediatrici, di età compresa tra una settimana e meno di 6 anni con glaucoma o pressione intraoculare elevata (PIO basale ≥ 22 mmHg) per valutare la sicurezza della dorzolamide in somministrazione topica tre volte al giorno (t.i.d.). A circa la metà dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento era stato diagnosticato glaucoma congenito; altre eziologie comuni erano la sindrome di Sturge Weber, la disgenesia mesenchimale irido corneale, pazienti afachici. La distribuzione per età e trattamenti nella fase in monoterapia era come segue:

	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 di età sono stati trattati circa 70 pazienti per almeno 61 giorni e circa 50 pazienti per 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 con età inferiore ai 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 (t.i.d.); in 30 pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni la terapia veniva sostituita con un'associazione fissa di dorzolamide 2% / timololo 0,5% due volte al giorno (b.i.d.).

Nell'insieme, lo studio non ha evidenziato ulteriori elementi di preoccupazione per la sicurezza nei pazienti pediatrici: in circa il 26% (il 20% in monoterapia con dorzolamide) dei pazienti pediatrici sono stati osservati effetti avversi correlati al trattamento, la maggior parte dei quali rappresentata da effetti oculari locali non seri come bruciore e irritazione, dolore oculare e da iniezione. È stato osservato edema corneale o opacità corneale in una piccola percentuale di pazienti, < 4%. Le reazioni locali sono apparse con frequenza simile a quella del trattamento di confronto.

Nei dati post-marketing è stata segnalata acidosi metabolica nei pazienti molto giovani, particolarmente in quelli con immaturità/compromissione renale.

I risultati di efficacia nei pazienti pediatrici suggeriscono che la diminuzione della PIO media osservata nel gruppo dorzolamide è stata paragonabile alla diminuzione della PIO media osservata nel gruppo timololo anche se per il gruppo timololo è stato osservato un lieve vantaggio numerico.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Diversamente dagli inibitori dell'anidrasi carbonica per uso orale, la somministrazione topica di dorzolamide cloridrato consente al principio attivo un'azione diretta sull'occhio a dosi sostanzialmente inferiori e, quindi, con una minore esposizione sistemica. Negli studi clinici, questo ha comportato una riduzione della PIO senza squilibri acido-base o alterazioni elettrolitiche tipiche degli inibitori dell'anidrasi carbonica per uso orale.

Quando viene applicata topicamente la dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Per valutare il potenziale di inibizione sistemica dell'anidrasi carbonica dopo somministrazione topica, sono state misurate le concentrazioni della dorzolamide e del suo metabolita negli eritrociti e nel plasma nonché il grado di inibizione dell'anidrasi carbonica negli eritrociti. Con la terapia cronica, la dorzolamide si accumula negli eritrociti a causa di un legame selettivo con l'AC-II, mentre le concentrazioni plasmatiche della sostanza attiva in forma libera rimangono estremamente basse. Dalla sostanza attiva si forma un singolo N-desetil metabolita che inibisce l'AC-II meno potentemente della sostanza attiva da cui deriva, ma che inibisce anche un isoenzima meno attivo (AC-I). Anche il metabolita si accumula negli eritrociti dove si lega principalmente all'AC-I. La dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa per il 33%). La dorzolamide viene escreta principalmente nelle urine in forma immodificata; anche il metabolita è escreto nelle urine. A fine trattamento, la dorzolamide viene eliminata dagli eritrociti secondo una cinetica non lineare, il che determina inizialmente un rapido declino delle concentrazioni della sostanza attiva, cui fa seguito una fase di eliminazione più lenta con un'emivita del farmaco di circa 4 mesi.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi clinici, nei pazienti non si sono manifestati segni di acidosi metabolica o variazioni degli elettroliti sierici indicativi di inibizione sistemica della AC. Pertanto, non si prevede che gli effetti rilevati dagli studi su animali si osservino nei pazienti trattati con dorzolamide a dosi terapeutiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossietilcellulosa

Mannitolo (E421)

Sodio citrato

Sodio Idrossido (per correzione del pH)

Benzalconio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura, Dorzolamide Bausch & Lomb deve essere utilizzato al massimo entro 28 giorni.

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 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flacone contiene 5 ml di collirio.

Flacone di polietilene a bassa densità (LDPE), con contagocce sigillato in polietilene lineare a bassa densità (LDPE), e un tappo in polipropilene (PP), contenente 5 ml di soluzione.

Dorzolamide Bausch & Lomb è disponibile nelle seguenti confezioni:

1 x 5 ml (un flacone, da 5 ml)

3 x 5 ml (tre flaconi, ciascuno da 5 ml)

6 x 5 ml (sei flaconi, ciascuno da 5 ml)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bausch & Lomb-IOM S.p.A.

Via Pasubio 34, 20846 Macherio (MB)

Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“20 mg/ml collirio, soluzione” 1 flacone in ldpe da 5 ml A.I.C. 040984015/M

“20 mg/ml collirio, soluzione” 3 flaconi in ldpe da 5 ml A.I.C. 040984027/M

“20 mg/ml collirio, soluzione” 6 flaconi in ldpe da 5 ml A.I.C. 040984039/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2012

Agenzia Italiana del Farmaco