

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

*Dorzolamide/timololo*

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml contiene 22,26 mg di dorzolamide cloridrato, equivalenti a 20 mg di dorzolamide, e 6,83 mg di timololo maleato, equivalenti a 5 mg di timololo.

Eccipienti: benzalconio cloruro 0,075 mg/ml.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Collirio, soluzione.

Arutidor collirio, soluzione è un collirio, soluzione, limpido da incolore a giallo chiaro, sterile.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Indicato per il trattamento della pressione intraoculare elevata (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o pseudo-esfoliativo, quando la monoterapia con beta-bloccanti per uso topico non è sufficiente.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### **Posologia**

##### ***Adulti***

La dose è una goccia nel sacco congiuntivale di ciascun occhio affetto due volte al giorno.

##### **Modo di somministrazione**

Se si effettua l'occlusione nasolacrimale o se si chiudono le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico è ridotto. Questo può comportare una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed un aumento dell'attività locale del farmaco.

Se si usa un altro farmaco oftalmico, Arutidor collirio, soluzione e l'altro agente devono essere somministrati ad almeno 10 minuti di distanza.

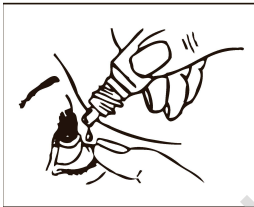
Informare i pazienti che devono lavarsi le mani prima dell'uso ed evitare che la punta del contagocce venga a contatto con l'occhio o con le zone circostanti.

Bisogna inoltre avvisare i pazienti che i colliri, se manipolati impropriamente, possono essere contaminati da batteri ubiquitari, che possono causare infezioni oculari. L'uso di colliri contaminati può causare gravi danni oculari 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.
4. Utilizzare un dito per tirare leggermente verso il basso la palpebra inferiore dell'occhio affetto.
5. Capovolgere il flacone e posizionare la punta del flacone vicino all'occhio, ma senza toccarlo.  
NON TOCCARE L'OCCHIO O LA PALPEBRA CON LA PUNTA DEL CONTAGOCCE.
6. Premere delicatamente il flacone così che solo una goccia vada nell'occhio, poi rilasciare la palpebra inferiore.
7. Chiudere l'occhio e premere un dito contro l'angolo dell'occhio affetto dal lato del naso. Tenere per un minuto.
8. Ripetere nell'altro occhio qualora il medico lo abbia prescritto.
9. Rimettere il tappo sul flacone.



### **Popolazione pediatrica**

L'efficacia di Arutidor collirio, soluzione nei bambini di età compresa dalla nascita a 18 anni non è stata ancora stabilita.

I dati al momento disponibili riguardo al profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 6 anni sono descritti nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

### **4.3 Controindicazioni**

Arutidor collirio, soluzione è controindicato in pazienti con

- ipersensibilità verso uno o entrambi i principi attivi o uno qualsiasi degli eccipienti.
- malattia reattiva delle vie aeree, inclusa l'asma bronchiale o anamnesi positiva per asma bronchiale, o malattia polmonare cronica ostruttiva grave.

- bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco senoatriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker, insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno.
- grave disfunzione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) o acidosi ipercloremica.

Le suddette controindicazioni si riferiscono alle rispettive sostanze attive e non sono specifiche dell'associazione.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Come altri farmaci oftalmici per uso topico, il timololo è assorbito per via sistemica. A causa della presenza del componente beta-adrenergico, il timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari, ed altre, riscontrate con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere il paragrafo 4.2.

##### Patologie cardiache

In pazienti con malattie cardiovascolari (ad es. cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) ed ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere valutata criticamente e deve essere considerata la terapia con altri principi attivi. Pazienti con patologie cardiovascolari devono essere controllati per segni di peggioramento di queste malattie e delle reazioni avverse.

A causa del loro effetto negativo sul tempo di conduzione, i betabloccanti devono essere somministrati con cautela a pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

##### Patologie vascolari

Pazienti con gravi disturbi/patologie circolatorie periferiche (come gravi forme di malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

##### Patologie respiratorie

In seguito alla somministrazione di beta-bloccanti oftalmici, sono state riportate reazioni respiratorie e cardiache, inclusa la morte a seguito di broncospasma in pazienti con asma e, raramente, morte in pazienti con insufficienza cardiaca.

Arutidor collirio, soluzione deve essere utilizzato con cautela in pazienti con forme lievi/moderate di malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD) e solo se il potenziale beneficio supera il rischio potenziale.

##### Ipoglicemia/diabete

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti ad ipoglicemia spontanea o con diabete instabile, dato che i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

##### Disfunzione epatica

Arutidor collirio, soluzione non è stato studiato in pazienti con disfunzione epatica; in tali pazienti quindi deve essere usato con cautela.

##### Immunologia ed ipersensibilità

Come altri agenti oftalmici per uso topico, questo medicinale può essere assorbito per via sistemica. La dorzolamide contiene un gruppo sulfonamide, che si trova anche nelle sulfonamidi. Quindi, gli stessi effetti indesiderati riscontrati con la somministrazione sistemica delle sulfonamidi possono verificarsi con la somministrazione topica. Sospendere l'uso di questa preparazione qualora si manifestino segni di reazione avversa o di ipersensibilità.

Durante l'uso di Arutidor sono state osservate reazioni avverse oculari 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 Arutidor.

#### Reazioni anafilattiche

Durante l'assunzione di beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopia o di reazione anafilattica grave verso vari allergeni possono essere più reattivi del normale nei confronti di una ripetuta esposizione accidentale, diagnostica o terapeutica, a tali allergeni. Tali pazienti possono essere non reattivi alle dosi abituali di adrenalina utilizzata per trattare reazioni anafilattiche.

#### Altri agenti beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti conosciuti del blocco sistemico dei recettori beta adrenergici possono essere potenziati quando Arutidor collirio, soluzione è somministrato a pazienti che stanno già ricevendo un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso di due agenti beta-bloccanti adrenergici topici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5)

#### Distacco della corioide

Sono stati riportati casi di distacco della corioide con la somministrazione di terapia che riduce la produzione dell'umore acqueo dopo procedure filtranti (per. es. timololo, acetazolamide).

#### Anestesia chirurgica

Preparazioni oftalmiche di beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei beta-agonisti, per es. dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando il paziente sta assumendo Arutidor collirio, soluzione.

#### Terapia concomitante

I seguenti farmaci in somministrazione concomitante non sono raccomandati:

- dorzolamide ed inibitori dell'anidraasi carbonica per via orale.
- Beta-bloccanti per uso topico.

#### Sospensione della terapia

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

#### Effetti additivi del blocco dei recettori beta adrenergici

La terapia con i beta-bloccanti può mascherare alcuni sintomi dell'ipertiroidismo. La sospensione brusca della terapia con beta-bloccanti può accelerare l'esacerbazione dei sintomi.

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

#### Effetti additivi dell'inibizione dell'anidraasi carbonica

Specialmente nei pazienti con anamnesi di calcoli renali, la terapia con inibitori orali dell'anidraasi carbonica è stata associata con urolitiasi quale risultato dell'alterazione dell'equilibrio acido-base. Sebbene con Arutidor collirio, soluzione non siano state osservate alterazioni nell'equilibrio acido-base, sono stati segnalati rari casi di urolitiasi. Poiché Arutidor collirio, soluzione contiene un inibitore topico dell'anidraasi carbonica che viene assorbito per via sistemica, i pazienti con anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio di urolitiasi durante l'utilizzo di Arutidor.

#### Altro

Il trattamento dei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso richiede interventi terapeutici adiuvanti in aggiunta agli agenti ipotensivi oculari. Arutidor collirio, soluzione non è stato studiato in pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Nei pazienti con difetti cronici della cornea preesistenti e/o precedenti interventi di chirurgia intraoculare è stato riportato edema corneale e scompenso corneale irreversibile con l'uso di dorzolamide. In tali pazienti la dorzolamide per uso topico deve essere usata con cautela.

I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza oculare. Pazienti con malattie della cornea devono essere trattati con cautela.

Così come con l'uso di altri farmaci antiglaucoma, è stata riportata in alcuni pazienti una ridotta responsività al timololo maleato collirio dopo una terapia prolungata. Comunque, in studi clinici in cui 164 pazienti sono stati seguiti per almeno 3 anni, dopo l'iniziale stabilizzazione non sono state osservate differenze significative nella pressione intraoculare media.

#### Uso di lenti a contatto

Arutidor contiene il conservante benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima di utilizzare le gocce e non devono essere reinserite per almeno 15 minuti successivi alla somministrazione. È noto che il benzalconio cloruro causa un'alterazione del colore delle lenti a contatto morbide.

#### Effetti quando utilizzato per scopi dopanti

Nei test antidoping, l'uso di Arutidor può portare a risultati positivi.

#### *Popolazione pediatrica*

Vedere il paragrafo 5.1.

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

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

In studi clinici, Arutidor è stato usato 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, 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 (per esempio chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo è stato riportato un potenziamento del blocco sistemico dei recettori beta adrenergici (per esempio riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

La dorzolamide, che è un componente di Arutidor, è un inibitore dell'anidasi carbonica, che, anche se somministrato per via topica, 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 cloridrato. Tuttavia, simili disturbi sono stati osservati con la somministrazione di inibitori dell'anidasi carbonica per via orale, causando in alcuni casi interazioni (per es. effetti tossici durante la terapia con alte dosi di salicilato). Perciò, nei pazienti trattati con Arutidor, deve essere presa in considerazione la possibilità di tali interazioni.

È stata segnalata occasionalmente midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

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

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

##### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di Arutidor nelle donne in gravidanza. Arutidor non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non chiaramente necessario.

Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere il paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno rivelato effetti di malformazione, ma hanno mostrato un rischio di ritardo di crescita intrauterina quando i beta-bloccanti sono somministrati per via orale. Inoltre, segni e sintomi di blocco dei recettori beta adrenergici (es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio ed ipoglicemia) sono stati osservati nel neonato quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se Arutidor viene somministrato fino al parto, il neonato deve essere accuratamente monitorato nei suoi primi giorni di vita.

Non sono disponibili dati clinici adeguati nelle donne in gravidanza esposte alla Dorzolamide. Nei conigli, la dorzolamide ha effetti teratogenici a dosi tossiche per la madre (vedere il paragrafo 5.3)

##### Allattamento

I beta-bloccanti vengono escreti nel latte materno. Tuttavia, con dosi terapeutiche di Arutidor, è improbabile che siano presenti nel latte materno quantità sufficienti a causare sintomi clinici di blocco dei recettori beta-adrenergici nei lattanti. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

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

Non è raccomandato l'allattamento qualora si renda necessario il trattamento con Arutidor.

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

Arutidor ha un'influenza moderata sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, Arutidor è assorbito nel circolo sistemico. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse dopo la somministrazione topica oftalmica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate includono reazioni osservate nella classe dei beta-bloccanti oftalmici.

Reazioni avverse aggiuntive sono state osservate con i beta-bloccanti oftalmici e possono potenzialmente verificarsi con Arutidor collirio, soluzione.

In studi clinici non sono state osservate reazioni avverse specifiche con Arutidor collirio, soluzione; le reazioni avverse sono state limitate a quelle riportate in precedenza con la dorzolamide cloridrato e/o il timololo maleato. In generale gli eventi avversi comuni sono stati lievi e non hanno causato la sospensione della terapia.

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

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con Arutidor o con uno dei suoi componenti sia durante gli studi clinici che durante le esperienze post-marketing:

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

#### ***Disturbi del sistema immunitario***

##### **Timololo maleato collirio:**

Reazioni allergiche sistemiche incluso angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e diffusa, prurito, reazione anafilattica.

***Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:***

Timololo maleato collirio:

*Raro:* lupus eritematoso sistemico, mialgia

***Patologie del sistema nervoso:***

Dorzolamide cloridrato collirio:

*comune:* cefalea

*Raro:* capogiro, parestesia

Timololo maleato, collirio

*Comune:* cefalea

*Non comune:* capogiro, depressione

*Raro:* insonnia, incubi, perdita di memoria, parestesia, aumento dei segni e dei sintomi di miastenia grave, accidente cerebrovascolare.

***Patologie dell'occhio:***

Arutidor collirio, soluzione:

*Molto comune:* bruciore e irritazione

*Comune:* iniezione congiuntivale, visione offuscata, erosione corneale, prurito oculare, lacrimazione.

Dorzolamide cloridrato collirio:

*Comune:* infiammazione delle palpebre, irritazione delle palpebre

*Non comune:* iridociclite

*Raro:* irritazione incluso arrossamento, dolore, incrostazione delle palpebre, miopia temporanea (che si risolve dopo interruzione della terapia), edema corneale, ipotensione oculare e distacco della coroide (a seguito di chirurgia filtrante)

Timololo maleato collirio, soluzione:

*Comune:* segni e sintomi di irritazione oculare (per es. bruciore, irritazione, prurito, lacrimazione, arrossamento) incluse blefarite, cheratite, diminuita sensibilità corneale e secchezza oculare

*Non comune:* disturbi visivi incluse variazioni della rifrazione (dovuti in alcuni casi alla sospensione della terapia miotica)

*Raro:* ptosi, diplopia, distacco della coroide (a seguito di chirurgia filtrante, vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

***Patologie dell'orecchio e del labirinto:***

Timololo maleato collirio:

*Raro:* tinnito

***Patologie cardiache e vascolari:***



Timololo maleato collirio:

*Non comune:* bradicardia, sincope

*Raro:* ipotensione, dolore toracico, palpitazioni, edema, aritmie, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrio-ventricolare, insufficienza cardiaca, arresto cardiaco, ischemia cerebrale, claudicatio, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi

***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:***

Arutidor collirio, soluzione:

*Comune:* sinusite

*Raro:* respiro corto, insufficienza respiratoria, rinite

Dorzolamide cloridrato collirio:

*Raro:* epistassi

Timololo maleato, collirio:

*Non comune:* dispnea

*Raro:* broncospasmo (in modo predominante nei pazienti con malattie broncospastiche preesistenti), tosse

***Patologie gastrointestinali:***

Arutidor collirio, soluzione

*Molto comune:* distorsione del gusto

Dorzolamide cloridrato collirio

*Comune:* nausea

*Raro:* irritazione della gola, bocca secca

Timololo maleato collirio:

*Non comune:* nausea, dispepsia

*Raro:* diarrea, bocca secca, dolore addominale, vomito

***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo***

Arutidor collirio, soluzione:

*Raro:* dermatite da contatto

Dorzolamide cloridrato collirio

*Raro:* esantema

Timololo maleato collirio

*Raro:* alopecia, eruzione cutanea psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi, eruzione cutanea

***Patologie renali e urinarie***

Arutidor collirio, soluzione:

*Non comune:* urolitiasi

### ***Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella***

Timololo maleato collirio:

*Raro:* malattia di Peyronie, disfunzioni sessuali, diminuzione della libido.

### ***Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione***

Arutidor collirio, soluzione:

*Raro:* segni e sintomi di reazioni allergiche sistemiche incluso angioedema, orticaria, prurito, esantema, anafilassi, broncospasmo

Dorzolamide cloridrato collirio

*Comune:* astenia/affaticamento

Timololo maleato collirio

*Non comune:* astenia/affaticamento

### ***Disturbi del metabolismo e della nutrizione:***

Timololo maleato collirio:

Ipoglicemia

## **4.9 Sovradosaggio**

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

### Sintomi

Sono stati riportati casi di sovradosaggio involontario con timololo maleato collirio, che hanno comportato effetti sistemici simili a quelli osservati con agenti beta-bloccanti sistemici, quali capogiro, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo, ed arresto cardiaco. I segni e sintomi più comuni che ci si aspetta dal sovradosaggio di dorzolamide cloridrato 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 a seguito di ingestione orale. Con l'applicazione topica sono stati riportati: nausea, capogiro, cefalea, affaticamento, sogni anomali e disfagia.

### Trattamento

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

Arutidor è composto 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 differente meccanismo di azione.

La dorzolamide cloridrato è un potente inibitore dell'anidrasi carbonica II umana. L'inibizione dell'anidrasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la produzione di umore acqueo, presumibilmente rallentando la formazione di ioni bicarbonato, con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluidi.

Il timololo maleato è un agente che blocca i recettori beta-adrenergici in maniera non selettiva. Il preciso meccanismo di azione del timololo maleato nell'abbassamento della pressione intraoculare non è ancora chiaramente stabilito, sebbene uno studio con fluoresceina e studi di tonografia indichino che l'azione predominante può essere correlata alla ridotta formazione di umore 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 (PIO) se confrontato con ciascuno dei due componenti somministrato da solo.

In seguito a somministrazione topica, Arutidor riduce la pressione intraoculare, associata o meno 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. Arutidor riduce la pressione intraoculare senza i comuni effetti collaterali degli agenti miotici, quali la cecità notturna, lo spasmo dell'accomodazione e la costrizione pupillare.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Effetti clinici:*

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

## Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio controllato di 3 mesi il cui l'obiettivo primario è stato di documentare la sicurezza della soluzione oftalmica della dorzolamide cloridrato al 2% in bambini di età inferiore ai 6 anni. In questo studio, 30 pazienti di 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 timololo, hanno ricevuto Arutidor durante la fase in aperto. L'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. In questo piccolo gruppo di pazienti, la somministrazione di Arutidor due volte al giorno è stata generalmente ben tollerata con 19 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento ed 11 pazienti che lo hanno interrotto a causa di un intervento chirurgico, sostituzione della terapia, o altri motivi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Dorzolamide cloridrato

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

A seguito della somministrazione topica, la dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Per valutare il potenziale di inibizione dell'anidrasi carbonica a livello sistemico dopo somministrazione topica, sono state misurate le concentrazioni del farmaco e dei suoi metaboliti nelle emazie e nel plasma, nonché l'inibizione dell'anidrasi carbonica nelle emazie. La dorzolamide si accumula nelle emazie durante la somministrazione cronica quale risultato del legame selettivo all'anidrasi carbonica di tipo II (AC-II), mentre sono mantenute concentrazioni plasmatiche del farmaco libero estremamente basse.

Sebbene il farmaco precursore formi un singolo metabolita N-desetilico che inibisce l'anidrasi carbonica di tipo II (AC-II) meno potentemente rispetto al farmaco progenitore, questo inibisce anche un isoenzima meno attivo (AC-I). Il metabolita si accumula anche nelle emazie dove si lega principalmente all'AC-I. La dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa per il 33%) ed è principalmente escreta immodificata 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 per via orale in modo da simulare l'esposizione massima sistemica dopo somministrazione topica oftalmica a lungo termine, lo stato stazionario è stato raggiunto entro 13 settimane. Nel plasma, allo stato stazionario, non era virtualmente presente sostanza attiva libera o metabolita; l'inibizione dell'anidrasi carbonica nelle emazie è stata inferiore 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, in alcuni pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina stimata a 30-60 ml/min) sono state mostrate concentrazioni maggiori di metabolita negli eritrociti, ma i risultati non sono stati associati direttamente a differenze significative nell'inibizione dell'anidrasi carbonica, o ad effetti indesiderati sistemici clinicamente significativi.

### Timololo maleato

Livelli di umore acqueo: nei conigli sono stati misurati i livelli massimi di umore acqueo di 461 ng/100mg 60 minuti dopo la somministrazione di una goccia di timololo all'1,0%. Nell'uomo i livelli di timololo nell'umor acqueo durante la prima e la seconda ora dopo la somministrazione di due gocce di timololo allo 0,5% erano 150 ng/100mg. Trascorse 7 ore, il livello è sceso a 10ng/100mg.

Tessuto oculare:

Dopo l'applicazione di una goccia di soluzione allo 0,25% di soluzione a base di timololo marcato con <sup>14</sup>C, i differenti tessuti oculari dell'occhio del coniglio hanno raggiunto la massima radioattività dopo 15 fino a 60 minuti. La cornea, la membrana nittitante e l'iride/corpo ciliare hanno prodotto radioattività corrispondenti da 1 a 10 ng di timololo /100mg di tessuto.

Riassorbimento sistemico:

Studi hanno mostrato che dopo l'applicazione locale sull'occhio, il timololo è riassorbito a livello sistemico. In uno studio il timololo è stato riscontrato nell'urina di tutti i soggetti sani esaminati e nei pazienti. (Timololo idrogeno maleato e i suoi metaboliti vengono escreti soprattutto dai reni).

Livello ematico:

I livelli ematici di timololo nell'uomo dopo applicazione locale nell'occhio della dose clinica raccomandata non sono frequentemente rilevabili (inferiori ai 2 ng/ml), sia dopo una singola dose che dopo un periodo di trattamento di 2 settimane. I livelli plasmatici massimi rilevati sono stati di 9,6 ng/ml alla dose di 2 x 2 gocce al giorno. I livelli plasmatici massimi sono stati raggiunti dopo 30-90 minuti.

È stato dimostrato in diversi casi che l'applicazione di collirio contenente timololo nei neonati e nei bambini alla dose raccomandata ha portato a concentrazioni plasmatiche di timololo significativamente più alte che negli adulti. I livelli plasmatici in un neonato di 3 settimane dopo somministrazione di 1 goccia 2 volte al giorno di collirio contenente timololo allo 0,25% erano di 34 ng/ml.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il profilo di sicurezza oculare e sistemico dei singoli principi attivi è sufficientemente noto.

In studi non clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione massima nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica.

### Dorzolamide

Nei conigli trattati con dosi maternotossiche di dorzolamide associate con acidosi metabolica sono state osservate malformazioni dei corpi vertebrali.

### Timololo

Effetti preclinici sono stati osservati dopo l'esposizione al timololo, se la quantità somministrata era significativamente superiore alla massima dose terapeutica usata per l'uomo. La rilevanza per l'uomo è considerata minima.

Studi sull'animale non hanno mostrato effetto teratogeno.

Inoltre, non sono stati osservati effetti oculari indesiderati in animali trattati topicamente con una soluzione oftalmica di dorzolamide cloridrato e timololo maleato o con la somministrazione concomitante di dorzolamide cloridrato e timololo maleato. Studi in vitro ed in vivo con ciascuno dei componenti non hanno rilevato potenziale mutageno. Perciò non è atteso alcun rischio significativo per la sicurezza nell'uomo a dosi terapeutiche di Arutidor.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro

Idrossietilcellulosa

Mannitolo

Sodio citrato

Sodio idrossido (per aggiustare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Dopo la prima apertura: 28 giorni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Conservare nella confezione originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene, con contagocce in polietilene a bassa densità e tappo in polipropilene, contenente 5 ml di soluzione.

Arutidor collirio, soluzione è disponibile nelle seguenti confezioni:

- Confezione da 1 flacone da 5 ml
- Confezione da 3 flaconi, da 5 ml ciascuno
- Confezione da 6 flaconi, da 5 ml ciascuno

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**

AIC 041569017/M “20 mg/ml + 5mg/ml collirio, soluzione” 1 flacone contagocce in LDPE da 5 ml

AIC 041569029/M “20 mg/ml + 5mg/ml collirio, soluzione” 3 flaconi contagocce in LDPE da 5 ml

AIC 041569031/M “20 mg/ml + 5mg/ml collirio, soluzione” 6 flaconi contagocce in LDPE da 5 ml

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

30 giugno 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

giugno 2012

Agenzia Italiana del Farmaco