

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dorzolamide e Timololo EG 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetto noto

Ogni ml di collirio contiene 0,075 mg di benzalconio cloruro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione acquosa chiara, incolore, leggermente viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Dorzolamide e Timololo EG è indicato per il trattamento della pressione endoculare (PIO) elevata in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o glaucoma pseudoesfoliativo, quando la monoterapia con beta-bloccanti per uso topico non è sufficiente.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

La dose è una goccia di Dorzolamide e Timololo EG nell'occhio o negli occhi affetti (sacco congiuntivale) due volte al giorno.

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

Se si usa un altro agente oftalmico topico, l'altro agente deve essere somministrato ad almeno 10 minuti di distanza.

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

Al fine di garantire il corretto dosaggio, la punta del contagocce non deve essere allargata.

Bisogna inoltre informare il paziente 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 oftalmici Dorzolamide e Timololo EG.

Modo di somministrazione

1. Prima di usare il farmaco per la prima volta assicurarsi che la fascetta di sicurezza situata sul collo del flacone sia intatta. Uno spazio fra flacone e tappo è normale per un flacone che non è ancora stato aperto.
2. Togliere il tappo dal flacone.
3. Il paziente deve inclinare il capo all'indietro 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 fino a che non sia stata introdotta una singola goccia nell'occhio. **NON METTERE A CONTATTO LA PUNTA DEL CONTAGOCCE CON L'OCCHIO O CON LA PALPEBRA.**
5. Ripetere i punti 3 e 4 per l'altro occhio, se necessario.

6. Ricollocare il tappo e chiudere il flacone ermeticamente immediatamente dopo l'uso.

Popolazione pediatrica

L'efficacia nei pazienti pediatrici non è stata stabilita.

La sicurezza nei pazienti pediatrici di età inferiore ai due anni non è stata stabilita. (Per informazioni relative alla sicurezza nei pazienti pediatrici ≥ 2 e < 6 anni di età, vedere paragrafo 5.1).

4.3. Controindicazioni

Dorzolamide/timololo è controindicato nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- 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 seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, non controllato da pace-maker. Insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina $< 30\text{ml/min}$) o acidosi ipercloremica

Le suddette controindicazioni sono quelle dei componenti e non sono specifiche dell'associazione.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

A causa del componente beta-adrenergico, ovvero timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari e polmonari osservate con agenti beta-bloccanti adrenergici sistemici.

L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è inferiore a quella osservata dopo somministrazione per via sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

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

Sono state riportate, dopo somministrazione di timololo maleato, reazioni cardiache, incluso, raramente, decesso associato ad insufficienza cardiaca.

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie

Sono state riportate, dopo somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici, reazioni respiratorie, incluso il decesso per broncospasmo in pazienti con asma.

Dorzolamide/timololo 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

Dorzolamide/timololo collirio, soluzione non è stato studiato in pazienti con compromissione 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 componente dorzolamide è una sulfonamide. Quindi, gli stessi tipi di reazione avverse riscontrati con la somministrazione sistemica delle sulfonamidi possono verificarsi con la somministrazione topica. Sospendere l'uso di questa preparazione qualora si manifestino segni di reazioni serie o di ipersensibilità.

Con l'uso di dorzolamide/timololo 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 dorzolamide/timololo.

Reazioni anafilattiche

Pazienti con anamnesi di atopia o anamnesi di reazione anafilattica grave verso una varietà di allergeni, mentre assumono beta-bloccanti, possono essere più reattivi nei confronti di una esposizione ripetuta a tali allergeni e non rispondenti alla dose abituale di adrenalina usata per trattare reazioni anafilattiche.

Terapia concomitante

I seguenti farmaci in somministrazione concomitante non sono raccomandati:

- dorzolamide e inibitori della carbonico anidasi 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 oftalmico, la terapia deve essere sospesa gradualmente.

Effetti additivi 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.

I Beta-bloccanti possono anche mascherare i segni dell'ipertiroidismo. La sospensione brusca della terapia con beta-bloccanti può accelerare un peggioramento dei sintomi.

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

Altri agenti beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti del beta-blocco sistemico possono risultare potenziati se il timololo viene somministrato a pazienti che stanno già assumendo un agente beta-bloccante orale. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente monitorata. La somministrazione di due agenti beta-bloccanti adrenergici per uso topico non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Ulteriori effetti dell'inibizione dell'anidasi carbonica

Specialmente nei pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali, la terapia con inibitori orali dell'anidasi carbonica è stata associata con urolitiasi quale risultato dell'alterazione dell'equilibrio acido-base. Sebbene con dorzolamide/timololo non siano state osservate alterazioni dell'equilibrio acido-base, infrequentemente è stata riferita urolitiasi. Poiché dorzolamide/timololo contiene un inibitore topico dell'anidasi carbonica che viene assorbito per via sistemica, i pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio per urolitiasi mentre usano dorzolamide/timololo.

Altro

La gestione dei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta richiede interventi terapeutici in aggiunta agli agenti ipotensivi oculari. Dorzolamide/timololo non è stato studiato in pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Malattie della cornea

Nei pazienti con alterazioni corneali croniche preesistenti e/o storia di chirurgia intraoculare, è stato riportato edema corneale e scompenso corneale irreversibile con l'uso di dorzolamide. I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza oculare.

I pazienti affetti da malattie corneali devono essere trattati con cautela.

Distacco coroidale

Distacco della coroide è stato riportato in seguito alla somministrazione di terapie che riducono la componente acquosa (ad esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

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

Anestesia chirurgica

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

Utilizzo di lenti a contatto

Dorzolamide e Timololo EG contiene il conservante benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare. È noto che il benzalconio cloruro causa una alterazione del colore delle lenti a contatto morbide. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'applicazione delle gocce oculari ed attendere almeno 15 minuti prima di reinserirle.

Popolazione pediatrica

Vedere paragrafo 5.1.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi specifici sull'interazione di farmaci con dorzolamide/timololo collirio, soluzione.

In studi clinici, dorzolamide/timololo collirio, soluzione è stato usato contemporaneamente alle seguenti terapie sistemiche senza evidenza di interazioni indesiderate: ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici, farmaci antiinfiammatori non steroidei incluso acido acetilsalicilico, e ormoni (come estrogeni, insulina, tiroxina).

Sussiste la possibilità di effetti additivi con conseguente ipotensione e/o bradicardia marcata quando la soluzione di beta-bloccanti per uso oftalmico viene somministrata in associazione con calcio antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina e inibitori delle monoaminossidasi (MAO).

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

Dorzolamide/timololo contiene dorzolamide, un inibitore dell'anidrasi carbonica e, sebbene somministrato per via topica, viene assorbito a livello sistemico. Nell'ambito di studi clinici la soluzione oftalmica a base di dorzolamide cloridrato non è stata associata a disturbi dell'equilibrio acido-base. Tali disturbi sono stati tuttavia riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidrasi carbonica ed hanno in alcuni casi determinato interazioni tra farmaci (per esempio tossicità associata a terapia con salicilato ad alte dosi). La possibilità di interazione deve essere pertanto considerata in pazienti in terapia con dorzolamide/timololo.

Occasionalmente è stata segnalata midriasi conseguente all'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

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

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

Dorzolamide/timololo non deve essere usato durante la gravidanza.

Dorzolamide

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

Timololo

Non sono disponibili dati adeguati relativamente all'uso di timololo durante la gravidanza. Il timololo non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Vedere il paragrafo 4.2 per quanto riguarda la riduzione dell'assorbimento sistemico.

Gli studi epidemiologici non hanno rivelato effetti di malformazione ma mostrano un rischio di rallentamento della crescita intrauterina, quando i beta-bloccanti vengono somministrati per via orale. Nel neonato sono stati inoltre osservati segni e sintomi di beta-blocco (es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al momento del parto.

Se dorzolamide/timololo viene somministrato fino al parto, si deve monitorare attentamente il neonato durante i primi giorni di vita.

Allattamento

Non è noto se la dorzolamide venga escreta nel latte materno. In ratte che allattano durante la terapia con dorzolamide, è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso corporeo della prole.

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.

Dorzolamide/timololo non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Possibili effetti indesiderati, come visione offuscata, possono interferire con la capacità di alcuni pazienti di guidare e/o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

In studi clinici non sono state osservate reazioni avverse specifiche con dorzolamide/timololo; le reazioni avverse sono state limitate a quelle riportate precedentemente con dorzolamide cloridrato e/o timololo maleato. In genere gli effetti indesiderati sono stati di natura lieve e non hanno richiesto la sospensione della terapia.

Durante gli studi clinici, 1035 pazienti furono trattati con dorzolamide/timololo collirio, soluzione. Circa il 2,4% di tutti i pazienti ha sospeso la terapia con dorzolamide/timololo collirio, soluzione a causa di reazioni indesiderate oculari locali, circa l'1,2% 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 dorzolamide/timololo collirio, soluzione o con uno dei suoi componenti durante gli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing:

molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici

Dorzolamide cloridrato soluzione oftalmica:

Comune: cefalea*

Raro: capogiri*, parestesia*

Timololo maleato soluzione oftalmica:

Comune: cefalea*

Non comune: capogiri*, depressione*

Raro: insonnia*, incubi*, perdita della memoria, parestesia*, aumento dei segni e sintomi di miastenia gravis, diminuzione della libido*, accidente cerebrovascolare*

Patologie dell'occhio

Dorzolamide/timololo soluzione oftalmica:

Molto comune: bruciore e dolore puntorio

Comune: iniezione congiuntivale, visione offuscata, erosione della cornea, prurito oculare, lacrimazione

Dorzolamide cloridrato soluzione oftalmica:

Comune: infiammazione delle palpebre*, irritazione delle palpebre*

Non comune: iridociclite*

Raro: irritazione inclusi arrossamento*, dolore*, incrostazione delle palpebre*, miopia transitoria (che si è risolta dopo l'interruzione della terapia), edema corneale*, ipotonia oculare*, distacco della coroide (a seguito di chirurgia filtrante)*

Non nota: sensazione di corpo estraneo nell'occhio

Timololo maleato soluzione oftalmica:

Comune: segni e sintomi di irritazione oculare incluse blefarite*, cheratite*, diminuita sensibilità corneale e secchezza oculare*

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

Raro: ptosi, diplopia, distacco della coroide (a seguito di chirurgia filtrante)*

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Timololo maleato soluzione oftalmica:

Raro: tinnito*

Patologie cardiache e vascolari

Timololo maleato soluzione oftalmica:

Non comune: bradicardia*, sincope*

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Dorzolamide/timololo soluzione oftalmica:

Comune: sinusite

Raro: respiro corto, insufficienza respiratoria, rinite

Dorzolamide cloridrato soluzione oftalmica:

Raro: epistassi*

Non nota: dispnea

Timololo maleato soluzione oftalmica:

Non comune: dispnea*

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

Patologie gastrointestinali

Dorzolamide/timololo soluzione oftalmica:

Molto comune: alterazione del senso del gusto

Dorzolamide cloridrato soluzione oftalmica:

Comune: nausea*

Raro: irritazione della gola, secchezza della bocca*

Timololo maleato soluzione oftalmica:

Non comune: nausea*, dispepsia*

Raro: diarrea, secchezza della bocca*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Dorzolamide/timololo soluzione oftalmica:

Raro: dermatite da contatto

Dorzolamide cloridrato soluzione oftalmica:

Raro: eruzione cutanea*

Timololo maleato soluzione oftalmica:

Raro: alopecia*, rash psoriasiforme o riacutizzazione della psoriasi*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Timololo maleato soluzione oftalmica:

Raro: lupus sistemico eritematoso

Patologie renali e urinarie

Dorzolamide/timololo soluzione oftalmica:

Non comune: urolitiasi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Timololo maleato soluzione oftalmica:

Raro: malattia di Peyronie*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Dorzolamide/timololo soluzione oftalmica:

Raro: segni e sintomi di reazione allergica sistemica, inclusi angioedema, orticaria, prurito, rash, anafilassi, raramente broncospasmo

Dorzolamide cloridrato soluzione oftalmica:

Comune: astenia/faticabilità*

Timololo maleato soluzione oftalmica:

Non comune: astenia/faticabilità*

* Queste reazioni avverse sono state anche osservate con dorzolamide/timololo soluzione oftalmica durante l'esperienza post-marketing.

Dati di laboratorio

In studi clinici dorzolamide/timololo collirio, soluzione non è stato associato a squilibri elettrolitici clinicamente rilevanti.

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con farmaci beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica nell'occhio è inferiore a quella osservata dopo somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate includono reazioni osservate nell'ambito della classe dei beta-bloccanti oftalmici.

Sono state osservate ulteriori reazioni avverse con l'uso di beta-bloccanti oftalmici che possono quindi manifestarsi anche con dorzolamide/timololo (con frequenza non nota):

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: Ipoglicemia

Patologie cardiache:

Non nota: insufficienza cardiaca.

Patologie gastrointestinali:

Non nota: dolore addominale, vomito.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non nota: Mialgia

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non nota: Disfunzione sessuale.

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

Nell'uomo non sono disponibili dati sul sovradosaggio per l'ingestione accidentale o intenzionale di dorzolamide/timololo collirio, soluzione.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio involontario con la soluzione oftalmica di timololo maleato, che hanno comportato effetti sistemici simili a quelli osservati con agenti di blocco beta-adrenergico somministrati per via sistemica quali capogiro, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo ed arresto cardiaco. I segni e sintomi più comuni che devono essere attesi con il sovradosaggio di dorzolamide sono alterazione del bilancio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi, e possibili effetti sul sistema nervoso centrale.

Sono disponibili solo informazioni limitate sul sovradosaggio da ingestione accidentale o volontaria di dorzolamide cloridrato nell'uomo. È stata riportata sonnolenza con l'ingestione orale. Con l'applicazione topica sono stati riportati: nausea, capogiro, cefalea, faticabilità, anormalità dell'attività onirica e disfagia.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparazioni antiglaucoma e miotici, Sostanze beta-bloccanti, Timololo, Associazioni
Codice ATC: S01E D51

Meccanismo d'azione

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

La dorzolamide cloridrato è un potente inibitore della anidasi carbonica II umana. L'inibizione dell'anidasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la secrezione di umor acqueo presumibilmente rallentando la formazione di ioni bicarbonato, con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluidi. Il timololo maleato è un agente di blocco recettoriale beta-adrenergico non selettivo. Il preciso meccanismo di azione del timololo maleato nell'abbassamento della pressione intraoculare non è stato chiaramente stabilito a tutt'oggi, sebbene uno studio con fluoresceina e studi di tonografia indichino che l'azione predominante può essere correlata alla ridotta formazione dell'umor acqueo. Comunque, in alcuni studi è stato anche osservato un lieve incremento nella facilità di deflusso. L'effetto combinato di questi due agenti determina una riduzione addizionale della pressione intraoculare se confrontato con ciascuno dei due componenti somministrato da solo.

In seguito a somministrazione topica, dorzolamide/timololo collirio, soluzione riduce la pressione intraoculare elevata, 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.

Dorzolamide/timololo collirio, soluzione riduce la pressione intraoculare senza i comuni effetti indesiderati degli agenti miotici quali la cecità notturna, lo spasmo dell'accomodazione e la costrizione pupillare.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici

Pazienti adulti

Studi clinici fino a 15 mesi di durata sono stati condotti al fine di confrontare l'effetto sulla riduzione della PIO di dorzolamide/timololo 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 dorzolamide/timololo b.i.d. nella riduzione della PIO è stato maggiore rispetto a quello della monoterapia con dorzolamide 2% t.i.d. o timololo 0,5% b.i.d. L'effetto di dorzolamide/timololo collirio, soluzione 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.. È stato dimostrato l'effetto di dorzolamide/timololo collirio, soluzione b.i.d. nella riduzione della PIO quando misurata ai vari momenti predefiniti nel corso del giorno e questo effetto è stato mantenuto durante la somministrazione a lungo termine.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio controllato di 3 mesi, il cui obiettivo primario è stato di documentare la sicurezza della soluzione oftalmica della dorzolamide cloridrato al 2% in bambini al di sotto dei 6 anni di età. In questo studio, 30 pazienti con età inferiore ai 6 anni e superiore o uguale a 2 anni, la cui PIO non era adeguatamente controllata con la monoterapia a base di dorzolamide o di timololo, hanno ricevuto dorzolamide/timololo collirio, soluzione in aperto. L'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. In questo piccolo gruppo di pazienti la somministrazione di dorzolamide/timololo collirio/soluzione due volte al giorno è stata in generale ben tollerata con 19 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento ed 11 pazienti che lo hanno interrotto a causa di 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 alla sostanza attiva di esercitare i suoi effetti direttamente nell'occhio a dosi sostanzialmente inferiori e quindi con minore esposizione sistemica. In studi clinici, ciò ha determinato una riduzione della PIO senza alterazione dell'equilibrio acido-base o alterazioni degli elettroliti caratteristiche degli inibitori dell'anidrasi carbonica orali.

Quando applicata topicamente, 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 della sostanza attiva e dei 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 di legame selettivo alla anidrasi carbonica di tipo II (AC-II), mentre sono mantenute concentrazioni plasmatiche di sostanza attiva libera estremamente basse. Dalla sostanza attiva progenitrice si forma un singolo metabolita N-desetile che inibisce la AC-II in modo meno potente rispetto alla sostanza attiva progenitrice, ma inibisce anche un'isoenzima AC-I, meno attivo. Il metabolita si accumula anche nelle emazie dove si lega principalmente all'AC-I. La dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa il 33%). La dorzolamide è principalmente escreta 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 oralmente in modo da simulare l'esposizione massima sistemica dopo somministrazione topica oculare a lungo termine, lo stato di equilibrio è stato raggiunto entro 13 settimane. Nel plasma, al momento dello stato di equilibrio, non era virtualmente presente sostanza attiva libera o metabolita; l'inibizione della AC nelle emazie è stata minore rispetto a quanto si riteneva fosse necessario per ottenere un effetto farmacologico sulla funzionalità renale o respiratoria. Simili risultati farmacocinetici sono stati osservati dopo somministrazione topica cronica di dorzolamide cloridrato. Comunque alcuni pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina stimata da 30 a 60 ml/min) presentavano nelle emazie concentrazioni del metabolita più alte, ma non differenze rilevanti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica e a tali riscontri non erano direttamente attribuibili effetti collaterali sistemici clinicamente significativi.

Timololo maleato:

In uno studio su concentrazioni plasmatiche della sostanza attiva in 6 soggetti, l'esposizione sistemica al timololo è stata determinata dopo somministrazione topica due volte al giorno di soluzione oftalmica allo 0,5% di timololo maleato. La concentrazione plasmatica media al picco dopo la dose del mattino è stata di 0,46 ng/ml e dopo la dose serale è stata di 0,35 ng/ml.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza oculare e sistemico dei singoli componenti è ben dimostrato.

Dorzolamide

Nei conigli trattati con dosi materno-tossiche di dorzolamide associate con acidosi metabolica, sono state osservate malformazioni dei corpi delle vertebre.

Timololo

Studi sull'animale non hanno mostrato effetto teratogeno.

Inoltre, non sono stati osservati effetti oculari indesiderati in animali trattati topicamente con soluzioni oftalmiche di dorzolamide cloridrato e timololo maleato o con dorzolamide cloridrato e timololo maleato somministrati contemporaneamente. Studi *in vitro* ed *in vivo* con ciascuno dei componenti non hanno rivelato una potenzialità mutagenica. Inoltre, non si prevede rischio significativo per la sicurezza umana con dosi terapeutiche di dorzolamide/timololo collirio, soluzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Idrossietilcellulosa

Sodio citrato (E331)

Sodio idrossido (E524) (per aggiustare il pH)

Benzalconio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Dopo prima apertura: 28 giorni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione relativamente alla temperatura.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi opachi di MDPE provvisti di dispenser per uso oftalmico con contagocce in HDPE sigillato e tappo a vite in LDPE con sigillo di sicurezza, in confezione di cartone.

Contenuto delle confezioni: 1, 3 o 6 flaconi contenenti ciascuno 5 ml di prodotto.

È 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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

040797019 "20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone da 5 ml in MDPE

040797021 "20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 3 flaconi da 5 ml in MDPE

040797033 "20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 6 flaconi da 5 ml in MDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Giugno 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco