

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

##### Eccipienti con effetto noto:

ogni ml di soluzione contiene 0,075 mg di benzalconio cloruro

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione acquosa limpida, leggermente viscosa e incolore.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED 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

###### Posologia

La dose è una goccia di DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti due volte al giorno.

###### Modo di somministrazione

Se si utilizza un altro medicinale oftalmico topico, questo farmaco deve essere somministrato ad almeno 10 minuti di distanza.

Se si effettua un'occlusione naso-lacrimale o se si chiudono le palpebre per 2 minuti l'assorbimento sistemico è ridotto. Questo può comportare una diminuzione degli effetti collaterali sistemici e un aumento dell'attività locale.

*Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Il paziente deve essere istruito a lavare 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 ampliata. Il paziente, inoltre, deve essere informato che le soluzioni oftalmiche, se maneggiate 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 della DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED oftalmica.

*Istruzioni per l'uso:*

1. Prima di usare il farmaco per la prima volta assicurarsi che il sigillo di garanzia situato sul collo del flacone sia intatto. 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 premerlo 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 dimostrata.

La sicurezza nei pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età non è stata dimostrata. (Per informazioni riguardanti la sicurezza nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 anni e i 6 anni vedere paragrafo 5.1).

### **4.3 Controindicazioni**

DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED è controindicato in pazienti con:

- malattia reattiva delle vie aeree, inclusa l'asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva severa
- bradicardia sinusale, aritmia sinusale da blocco senoatriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllata con pace-maker, scompenso cardiaco conclamato, shock cardiogeno;
- compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min) o acidosi ipercloremica;
- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

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

##### Effetti sistemici

Come altri agenti oftalmici per uso topico, dorzolamide e timololo sono assorbiti per via sistemica.

A causa della presenza del timololo, componente beta-adrenergico, possono verificarsi le stesse reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e di altro genere riscontrate con la somministrazione sistemica di farmaci antagonisti beta-adrenergici.

L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è inferiore rispetto a quella dopo somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere il paragrafo 4.2.

##### Patologie cardiache

Nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari (come cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e da ipotensione, la terapia con i beta-bloccanti deve essere valutata in modo critico e deve essere presa in considerazione una terapia con altri principi attivi. I pazienti con patologie cardiovascolari devono essere monitorati per l'eventuale peggioramento dei sintomi di queste patologie delle reazioni avverse.

A causa del loro effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela ai pazienti con aritmia di primo grado.

##### Patologie vascolari

I pazienti con gravi disturbi/disordini circolatori periferici (per esempio gravi forme della malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

##### Patologie respiratorie

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

DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED deve essere usato con cautela nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) lieve/moderata e solo se il potenziale beneficio supera il rischio potenziale.

##### Ipoglicemia/diabete

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o nei pazienti con diabete labile, poiché i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi di ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono anche mascherare i segni dell'ipertiroidismo.

##### Anestesia chirurgica

Le preparazioni oftalmiche beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei beta-agonisti per esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando il paziente sta utilizzando il timololo.

### Compromissione epatica

DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED collirio in soluzione, non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica e quindi deve essere usato con cautela in questi pazienti.

### Immunologia e Ipersensibilità

Come altri agenti oftalmici per uso topico, questo medicinale può essere assorbito a livello sistemico. La dorzolamide contiene un gruppo sulfamidico, che si trova anche nei sulfamidici. Quindi, gli stessi tipi di reazione avverse riscontrate con la somministrazione sistemica dei sulfamidici possono verificarsi con la somministrazione topica, incluse le reazioni gravi quali sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. Sospendere l'uso di questa preparazione qualora si manifestino segni di reazioni gravi o di ipersensibilità.

Durante il trattamento con beta-bloccanti, pazienti con un'anamnesi di atopìa o di grave reazione anafilattica causata da allergeni di varia natura, possono essere più reattivi nei confronti di un'esposizione ripetuta a questi allergeni e non rispondere alle dosi abituali di adrenalina usate per il trattamento di reazioni anafilattiche.

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

### Terapia concomitante

#### *Ulteriori effetti di inibizione dell'anidrasi carbonica*

La terapia con inibitori orali dell'anidrasi carbonica è stata associata ad urolitiasi come risultato di disordini dell'equilibrio acido-base, specialmente in pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali. Sebbene non siano stati osservati casi di disordini dell'equilibrio acido-base con Dorzolamide/Timololo collirio, soluzione, è stata riportata raramente urolitiasi. Poiché DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED contiene un inibitore topico dell'anidrasi carbonica che viene assorbito a livello sistemico, i pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio di urolitiasi mentre usano DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED.

#### *Altri agenti beta-bloccanti*

L'effetto sulla pressione endoculare o gli effetti noti dei beta-bloccanti sistemici possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato a pazienti già in trattamento con un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere monitorata attentamente. L'uso di due bloccanti beta-adrenergici topici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### *Sospensione della terapia*

Se nei pazienti con cardiopatia coronarica è necessaria la sospensione del timololo oftalmico, la terapia deve essere sospesa gradualmente.

#### *Effetti oculari*

La gestione dei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta richiede interventi terapeutici in aggiunta agli agenti ipotensivi oculari.

Dorzolamide/Timololo soluzione, collirio non è stato studiato in pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

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. Tuttavia, in studi clinici nei quali 164 pazienti sono stati seguiti per almeno tre anni, dopo l'iniziale stabilizzazione non è stata osservata una differenza significativa nella pressione intraoculare media.

Con l'uso di DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED 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 E TIMOLOLO GERMED.

Durante l'utilizzo di dorzolamide, in pazienti con difetti corneali cronici preesistenti e/o una anamnesi di chirurgia intraoculare, sono stati segnalati edema corneale e scompenso corneale irreversibile. La dorzolamide per uso topico deve essere usata con cautela in questi pazienti.

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

Con la somministrazione di terapia che riduce la produzione dell'umore acqueo (per es. timololo, acetazolamide) dopo procedure filtranti è stato segnalato distacco della coroide.

#### *Uso di lenti a contatto*

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

#### Popolazione pediatrica

Vedere paragrafo 5.1.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali o altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici d'interazione di farmaci con timololo maleato.

Esiste la possibilità di effetti additivi con conseguente insorgenza di ipotensione e/o bradicardia marcata quando i beta-bloccanti in soluzione oftalmica sono somministrati in concomitanza a calcio-antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

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

La componente dorzolamide della Dorzolamide e timololo GERMED è un inibitore dell'anidraasi carbonica e sebbene somministrato per via topica, è assorbito a livello sistemico. Negli studi clinici, la soluzione oftalmica di dorzolamide cloridrato non è stata associata ad alterazioni dell'equilibrio acido-base. Tuttavia, questi disturbi sono stati riportati con inibitori dell'anidraasi carbonica per uso orale e sono stati, in alcuni casi, causati da interazioni farmacologiche (ad esempio, tossicità associata a terapia con salicilato ad alte dosi). Pertanto, in pazienti che ricevono DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED devono essere considerate tali potenziali interazioni farmacologiche.

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

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

I farmaci bloccanti beta-adrenergici per uso orale possono esacerbare l'ipertensione di rimbalzo che può verificarsi a seguito della sospensione della clonidina.

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

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di dorzolamide e timololo in donne in gravidanza non esistono.. DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia assolutamente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Gli studi epidemiologici non hanno rilevato effetti di malformazione, ma hanno mostrato un rischio di ritardo della crescita intrauterina quando i beta-bloccanti sono stati somministrati per via orale. Inoltre, nel neonato sono stati osservati segni e sintomi da beta-blocco (ad es. bradicardia, ipotensione, problemi respiratori e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto.

Nei conigli, la dorzolamide ha prodotto effetti teratogeni a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Se si somministra DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED fino al parto, il neonato deve essere monitorato attentamente durante i primi giorni di vita.

##### Allattamento al seno

Non è noto se la dorzolamide sia escreto nel latte umano. In ratti trattati con dorzolamide, è stata osservata una diminuzione nell'aumento del peso corporeo della prole . I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Tuttavia, a dosi terapeutiche di timololo in collirio, non è probabile che sia presente nel latte materno una quantità tale da produrre sintomi clinici da beta-blocco nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Possibili effetti collaterali, come la visione offuscata, possono interferire sulla capacità di alcuni pazienti di guidare e/o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante gli studi clinici, 1035 pazienti sono stati 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 avverse oculari locali, circa l'1,2% di tutti i pazienti ha sospeso a causa di reazioni avverse locali indicative di allergia o ipersensibilità (come infiammazione della palpebra e congiuntivite).

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con Dorzolamide/Timololo collirio, soluzione sia durante gli studi clinici, sia durante l'esperienza post-marketing:

Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza come segue:

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

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

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

Raro: ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ]

Molto raro: ( $< 1/10.000$ )

Non noto: (la frequenza non può essere definito sulla base dei dati disponibili)

##### *Patologie del sistema nervoso:*

Comune: cefalea

##### *Patologie dell'occhio:*

Molto comune: bruciore e dolore pungente

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

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

Comune: sinusite

Raro: respiro corto, insufficienza respiratoria, rinite

##### *Patologie gastrointestinali:*

Molto comune: alterazione del gusto

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

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

##### *Patologie renali e urinarie:*

Non comune: urolitiasi

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

Raro: segni e sintomi di reazioni allergiche sistemiche, incluso angioedema, orticaria, prurito, eruzione cutanea, anafilassi, raramente broncospasmo

##### *Dati di laboratorio:*

In studi clinici Dorzolamide/Timololo collirio, soluzione non è stata associata a squilibri elettrolitici clinicamente rilevanti.

Sono state segnalate ulteriori reazioni avverse specifiche all'uso dei singoli componenti di Dorzolamide/Timololo collirio, soluzione sia durante gli studi clinici, sia durante l'esperienza post-marketing.

#### Dorzolamide cloridrato soluzione oftalmica

##### *Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:*

Raro: capogiri, parestesia

##### *Patologie dell'occhio:*

Comune: infiammazione della palpebra, irritazione palpebrale

Non comune: iridociclite

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

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

Raro: epistassi

##### *Patologie gastrointestinali:*

Comune: nausea

Raro: irritazione della gola, secchezza della bocca

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

Raro: eruzione cutanea

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

Comune: astenia/affaticamento

#### Timololo maleato soluzione oftalmica

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli dei farmaci beta-bloccanti sistemici. L'incidenza degli effetti indesiderati sistemici dopo la somministrazione topica oftalmica è inferiore a quella della somministrazione sistemica. Gli effetti indesiderati elencati comprendono reazioni note all'interno della classe dei beta-bloccanti oftalmici.

Ulteriori reazioni avverse sono state osservate con i beta-bloccanti oftalmici e possono quindi verificarsi con DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED.

##### *Disturbi del sistema immunitario*

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

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

Ipoglicemia.



*Disturbi psichiatrici:*

Insonnia, depressione, incubi, perdita della memoria.

*Patologie del sistema nervoso:*

Sincope, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, aumento di segni e sintomi della miastenia grave, capogiri, parestesia e cefalea.

*Patologie dell'occhio:*

Segni e sintomi di irritazione oculare (ad esempio: bruciore, pizzicore, prurito, lacrimazione, arrossamento), blefarite, cheratite, visione offuscata e il distacco della corioide a seguito di chirurgia filtrante (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego), diminuzione della sensibilità corneale, secchezza degli occhi, erosione della cornea, ptosi, diplopia.

Segni e sintomi di irritazione oculare (ad esempio bruciore, dolore puntorio oculare, prurito, lacrimazione, arrossamento), blefarite, cheratite, annebbiamento della vista e distacco coroidale a seguito di chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"), diminuzione della sensibilità corneale, secchezza oculare, erosione corneale, ptosi, diplopia.

*Patologie cardiache:*

Bradycardia, dolore toracico, palpitazioni, edema, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca.

*Patologie vascolari:*

Ipotensione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Broncospasmo (prevalentemente in pazienti con broncospasmo preesistente), dispnea, tosse.

*Patologie gastrointestinali:*

Disgeusia, nausea, dispepsia, diarrea, secchezza della bocca, dolore addominale, vomito.

*Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Alopecia, eruzione cutanea psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi, eruzione cutanea.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Mialgia.

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

Disfunzione sessuale, diminuzione della libido.

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

Astenia/affaticamento.

## **4.9 Sovradosaggio**

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

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio accidentale con la soluzione oftalmica di timololo maleato, che hanno comportato effetti sistemici simili a quelli osservati con farmaci bloccanti beta-adrenergici somministrati per via sistemica quali: capogiri, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo ed arresto cardiaco. I segni e sintomi più comuni che devono essere attesi con il 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.

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 il timololo non viene dializzato facilmente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Preparazioni antiglaucoma e miotici, Sostanze beta-bloccanti, Timololo, Associazioni, codice ATC S01ED51

#### Meccanismo d'azione

DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED 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 d'azione.

La dorzolamide cloridrato è un potente inibitore della anidasi carbonica 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 bloccante non selettivo del recettore beta-adrenergico. 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 queste due sostanze determina una riduzione addizionale della pressione intraoculare se confrontato con ciascuno dei due componenti somministrato da solo.

In seguito a somministrazione topica, DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED 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 nel glaucoma. DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED collirio, soluzione riduce la pressione intraoculare senza i comuni effetti collaterali dei 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 E TIMOLOLO GERMED collirio, soluzione b.i.d. (somministrato la mattina e prima di andare a letto) nei confronti di timololo 0,5% e dorzolamide 2% 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 di beta-bloccanti prima dell'arruolamento nello studio. In un'analisi degli studi combinati l'effetto di Dorzolamide/Timololo collirio, soluzione 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 E TIMOLOLO GERMED 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 E TIMOLOLO GERMED collirio, soluzione b.i.d. nella riduzione della PIO quando 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 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 E TIMOLOLO GERMED collirio, soluzione in uno studio in aperto. L'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. In questo piccolo gruppo di pazienti la somministrazione di DORZOLAMIDE E TIMOLOLO GERMED 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 per altri motivi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dorzolamide cloridrato:

Diversamente dagli inibitori dell'anidraasi carbonica orali, la somministrazione topica di dorzolamide cloridrato permette al farmaco di esercitare i suoi effetti

direttamente nell'occhio a dosi sostanzialmente inferiori e quindi con minore esposizione sistemica. Negli studi clinici, ciò ha determinato una riduzione della PIO senza alterazione dell'equilibrio acido-base o alterazioni degli elettroliti tipici degli inibitori orali dell'anidraasi carbonica.

Quando applicata topicamente, la dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Per valutare il potenziale di inibizione dell'anidraasi 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'anidraasi carbonica nelle emazie. La dorzolamide si accumula nelle emazie durante la somministrazione cronica a causa del legame selettivo all'anidraasi carbonica di tipo II (AC-II) mentre sono mantenute estremamente basse le concentrazioni plasmatiche di sostanza attiva libera. Dalla sostanza attiva progenitrice si forma un singolo metabolita N-desetilato 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 una diminuzione iniziale rapida della concentrazione della sostanza attiva seguito da una fase di eliminazione più lenta, 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 oculare a lungo termine, lo stato stazionario è stato raggiunto entro 13 settimane. Allo stato stazionario, nel plasma non era praticamente 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 funzione renale o respiratoria. Simili risultati farmacocinetici sono stati osservati dopo somministrazione topica cronica di dorzolamide cloridrato. Tuttavia, 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 senza differenze significative nell'inibizione dell'anidraasi carbonica e a tali riscontri non erano direttamente attribuibili effetti collaterali sistemici clinicamente significativi.

Timololo maleato:

In uno studio sulle concentrazioni plasmatiche della sostanza attiva in sei 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. Il picco significativo della concentrazione plasmatica 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 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 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

Citrato di sodio (E331) Idrossido di sodio (E524) (per aggiustare il pH)

Benzalconio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la prima apertura: 28 giorni

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

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

Flacone dosatore per uso oftalmico bianco opaco in polietilene a media densità con contagocce LDPE e tappo a vite HDPE con sigillo antimanomissione in una scatola di cartone.

Confezione: 1 flacone da 5 ml.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessun particolare requisito.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GERMED Pharma S.p.A.

Via Cesare Cantù, 11 - 20092 Cinisello B. (MI)

#### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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