

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DORTOZ

Un ml di soluzione contiene:

Principi attivi: Dorzolamide 20,0 mg (pari a Dorzolamide cloridrato 22,26 mg), Timololo maleato 6,83 mg (pari a timololo 5,00 mg).

Eccipienti con effetti noti: DORTOZ in flacone multidose contiene benzalconio cloruro 0,075 mg/ml

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione da incolore a lievemente gialla, viscosa, con pH compreso tra 5.4 - 5.8 e osmolalità compresa tra 270 e 325 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Indicato per il trattamento della pressione endoculare (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o glaucoma pseudo esfoliativo, 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 DORTOZ nell'occhio o negli occhi affetti (sacco congiuntivale) due volte al giorno.

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

Informare il paziente che deve 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 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 visione.

L'occlusione naso lacrimale o la chiusura delle palpebre per 2 minuti riduce l'assorbimento sistemico con conseguente minore insorgenza di effetti indesiderati sistemici ed aumento dell'attività locale.

Modo di somministrazione

DORTOZ collirio, soluzione – Flacone multidose

- Si lavi le mani e si sieda, o stia in piedi, comodamente.
- Rimuova il tappo con una leggera rotazione.
- Inclini il capo all'indietro e tiri leggermente verso il basso la palpebra inferiore, in modo da formare una tasca fra la palpebra e l'occhio.
- Posizioni la punta del flacone vicino all'occhio senza toccarlo (è molto importante non mettere a contatto la punta del contagocce con l'occhio o con la palpebra).
- Eserciti una leggera pressione sul flacone in modo che una singola goccia vada all'interno dell'occhio, come prescritto dal proprio medico, quindi rilasci la palpebra inferiore.
- Prema con un dito sull'angolo interno dell'occhio interessato. Aspetti un minuto tenendo gli occhi chiusi. Questo aiuta a prevenire che il collirio venga drenato nel dotto lacrimale.
- Ripeta l'operazione anche nell'altro occhio, se il medico le ha detto di farlo.
- Riavviti il tappo ermeticamente. Non stringa eccessivamente per evitare di danneggiare il flacone e il tappo.
- Il contagocce è calibrato per l'emissione di una singola goccia; quindi, NON allarghi il foro del contagocce.

DORTOZ collirio, soluzione - contenitore monodose

- Si lavi le mani e si sieda, o stia in piedi, comodamente.
- Rimuova una fiala dallo strip e sviti il tappo con una leggera rotazione.
- Inclini il capo all'indietro e tiri leggermente verso il basso la palpebra inferiore, in modo da formare una tasca fra la palpebra e l'occhio.
- Posizioni la punta del flacone vicino all'occhio senza toccarlo.
- Eserciti una leggera pressione sul flacone in modo che una sola singola goccia vada all'interno dell'occhio, come prescritto dal proprio medico, quindi rilasci la palpebra inferiore.
- Prema con un dito sull'angolo interno dell'occhio interessato. Aspetti un minuto tenendo gli occhi chiusi. Questo aiuta a prevenire che il collirio venga drenato nel dotto lacrimale.
- Ripeta l'operazione anche nell'altro occhio, se il medico le ha detto di farlo.
- Getti via la fiala e l'eventuale contenuto rimanente.

Popolazione pediatrica

L'efficacia nei pazienti pediatrici non è dimostrata. La sicurezza nei pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età non è stata dimostrata (per informazioni riguardo il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 2 anni e inferiore a 6 anni vedere paragrafo 5.1).

4.3. Controindicazioni

- * Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- * Malattie reattive delle vie aeree, inclusa [asma bronchiale](#) o anamnesi positiva per [asma bronchiale](#), o malattia polmonare cronica ostruttiva di grado severo.
- * bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pacemaker, insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno.
- * compromissione renale di grado severo (*clearance* della creatinina < 30ml/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

Reazioni cardiovascolari/respiratorie

Come altri agenti oftalmici per uso topico, il timololo maleato è assorbito per via sistemica. Il componente timololo è un beta-bloccante. Quindi, con la somministrazione topica possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni indesiderate cardiovascolari, polmonari ed altre osservate riscontrate con la somministrazione sistemica dei beta-bloccanti.

L'incidenza di reazioni avverse al farmaco sistemiche dopo somministrazione oftalmica per uso topico è più bassa rispetto alla somministrazione per via sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

Nei pazienti con malattie cardiovascolari (ad es., cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere valutata in modo critico e deve essere presa in considerazione la terapia con altre sostanze attive. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere tenuti sotto controllo per l'insorgenza di segni di peggioramento di queste malattie e di reazioni avverse.

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

Patologie vascolari

Pazienti con gravi disturbi/patologie della circolazione periferica (cioè gravi forme di malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

Sono state segnalate reazioni respiratorie, incluso il decesso dovuto a broncospasmo in pazienti asmatici, a seguito della somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici.

DORTOZ deve essere usato con cautela in pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) lieve/moderata e soltanto se il beneficio potenziale è superiore al rischio potenziale.

Compromissione epatica

DORTOZ non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica; in tali pazienti, quindi, deve essere usato con cautela.

Immunologia e Ipersensibilità

Come altri agenti oftalmici per uso topico, questo medicinale può essere assorbito per via sistemica. La dorzolamide contiene un gruppo sulfonamidico, che si trova anche nelle sulfonamidi. Quindi, gli stessi tipi di reazioni avverse riscontrate con la somministrazione sistemica delle sulfonamidi possono

verificarsi con la somministrazione topica, incluse reazioni gravi quali sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Sospendere l'uso di questa preparazione qualora si manifestino segni di reazioni gravi o di ipersensibilità.

Con l'uso di colliri a base di dorzolamide e 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 questo medicinale.

Pazienti con una storia di atopia o reazione anafilattica grave verso una varietà di allergeni, mentre assumono beta-bloccanti, possono essere più reattivi nei confronti di una accidentale, diagnostica o terapeutica ripetuta esposizione a tali allergeni e possono non rispondere alle dosi abituali di adrenalina usata per trattare reazioni anafilattiche.

Terapia concomitante

L'effetto sulla pressione endoculare o gli effetti noti di un beta-blocco sistemico possono essere potenziati quando il timololo maleato è somministrato a pazienti che già assumono un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere monitorata attentamente. L'uso di due agenti di blocco beta-adrenergico per uso topico non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di dorzolamide e di inibitori dell'anidraasi carbonica per via orale non è raccomandato.

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

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

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

Malattie della cornea

I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza degli occhi. I pazienti con malattie della cornea devono essere trattati con cautela.

Anestesia chirurgica

Preparazioni oftalmologiche contenenti beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei beta-agonisti ad es. dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando il paziente sta ricevendo timololo maleato.

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

Ulteriori effetti dell'inibizione dell'anidraasi carbonica

Specialmente nei pazienti con una precedente 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 DORTOZ non siano state osservate alterazioni dell'equilibrio acido-base, infrequentemente è stata riferita urolitiasi. Poiché DORTOZ contiene un inibitore topico dell'anidraasi 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 DORTOZ.

Altro

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

Nei pazienti con alterazioni corneali croniche preesistenti e/o storia di chirurgia intraoculare, è stato segnalato edema corneale e scompenso corneale irreversibile con l'uso di dorzolamide. Vi è un aumento della possibilità di sviluppo di edema corneale in pazienti con un basso conteggio delle cellule endoteliali. In tali pazienti, la dorzolamide per uso topico deve essere usata con cautela.

Con la somministrazione di terapia che riduce l'umore acqueo (ad esempio timololo, acetazolamide), sono stati segnalati distacco della coroide concomitante ad ipotonia oculare dopo procedure filtranti.

Così come con l'uso di altri farmaci antiglaucoma, è stata segnalata 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.

Eccipienti

DORTOZ 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione flacone da 5,0 ml.

Questo medicinale contiene benzalconio cloruro che può anche causare irritazione agli occhi specialmente se ha l'occhio secco o disturbi alla cornea (lo strato trasparente più superficiale dell'occhio). Se prova una sensazione anomala all'occhio, di bruciore o dolore dopo aver usato questo medicinale, parli con il medico.

Benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può portare al cambiamento del colore. 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 e altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi specifici sull'interazione di farmaci con **DORTOZ**.

In studi clinici, un collirio a base di dorzolamide e timololo è stato usato contemporaneamente alle seguenti terapie sistemiche senza evidenza di interazioni indesiderate: ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici, farmaci antiinfiammatori non steroidei inclusa l'aspirina, e ormoni (come estrogeni, insulina, tiroxina).

Esiste la potenzialità di effetti additivi che può dar luogo a ipotensione e/o bradicardia marcata quando la soluzione oftalmica di timololo maleato è somministrata insieme a calcio-antagonisti per os, farmaci che causano deplezione delle catecolamine o beta bloccanti, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina, narcotici e inibitori delle monoamminossidasi (MAO).

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

Sebbene il collirio soluzione a base di dorzolamide e timololo da solo abbia un effetto scarso o nullo sul diametro pupillare, occasionalmente è stata segnalata midriasi risultante dall'uso concomitante di timololo maleato oftalmico ed epinefrina (adrenalina).

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

DORTOZ non deve essere usato durante la gravidanza.

Dorzolamide

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

Timololo

Non ci sono dati adeguati per l'uso di timololo maleato in donne in gravidanza. Il timololo maleato non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti malformativi ma mostrano un rischio di ritardo della crescita intra uterina quando i beta-bloccanti vengono somministrati per via orale. In aggiunta, segni e sintomi di beta-blocco (ad esempio bradicardia, ipotensione, di stress respiratorio e ipoglicemia) sono stati osservati nei neonati quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto.

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

Allattamento

Dorzolamide

Non è noto se la dorzolamide sia escreta nel latte materno. In ratti che allattano in terapia con cui era stata somministrata dorzolamide, è stata osservata una riduzione dell'accrescimento del peso corporeo dei neonati.

Timololo

I beta-bloccanti sono escreti nel latte umano. Tuttavia, a dosi terapeutiche di timololo maleato in collirio non è probabile che nel latte materno siano presenti quantitativi sufficienti per produrre sintomi di beta-blocco nel lattante. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Non è raccomandato l'allattamento al seno qualora si renda necessario un trattamento con DORTOZ.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Possibili effetti collaterali, come la visione offuscata, possono interferire con la capacità di alcuni pazienti di guidare e/o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

In studi clinici con dorzolamide/timololo collirio le reazioni avverse osservate sono state consistenti con quelle segnalate precedentemente con dorzolamide cloridrato e/o timololo maleato.

Durante gli studi clinici, 1.035 pazienti sono stati trattati con collirio a base di dorzolamide e timololo. Circa il 2,4% di tutti i pazienti ha interrotto la terapia con questo medicinale a causa di reazioni

indesiderate oculari locali, circa l'1,2% di tutti i pazienti l'ha interrotta a causa di reazioni locali indesiderate indicative di allergia o ipersensibilità (come infiammazione della palpebra e congiuntivite).

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, il timololo maleato è assorbito nel circolo sistemico. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con gli agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse al farmaco sistemiche dopo somministrazione oftalmica per uso topico è più bassa rispetto alla somministrazione per via sistemica.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con DORTOZ o con uno dei suoi componenti durante gli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing:

Molto comuni: ($\geq 1/10$), *Comuni:* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), *Non comuni:* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), *Rari:* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/10$)

| Classificazione per sistemi e organi (MedDRA) | Formulazione | Molto Comune | Comune | Non comune | Raro | Non Nota** |
|--|---|--------------|--------|--------------|--|---------------|
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i> | | | | | | |
| | dorzolamide timololo collirio, soluzione | | | | segni e sintomi di reazioni allergiche sistemiche, inclusi angioedema, orticaria, prurito, eruzione cutanea, anafilassi | |
| | timololo maleato collirio, soluzione | | | | segni e sintomi di prurito reazioni allergiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, anafilassi | |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> | | | | | | |
| | timololo maleato collirio, soluzione | | | | | ipoglicemia |
| <i>Disturbi psichiatrici</i> | | | | | | |
| | timololo maleato collirio, soluzione | | | depressione* | insonnia*, incubi*, perdita di memoria* | allucinazione |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|--|--------------------------------|--|---------------------|---|--|
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | | | | | | |
| | dorzolamide cloridrato collirio, soluzione | | cefalea* | | capogiro*, parestesia* | |
| | timololo maleato collirio, soluzione | | cefalea* | capogiro*, sincope* | parestesia*, aumento dei segni e sintomi di miastenia gravis, diminuzione della libido*, accidente cerebrovascolare*, ischemia cerebrale | |
| <i>Patologie dell'occhio</i> | | | | | | |
| | dorzolamide timololo collirio, soluzione | bruciore dolore puntorio | iniezione congiuntivale, visione offuscata, erosione della cornea, prurito oculare, lacrimazione | | | |
| | dorzolamide cloridrato collirio, soluzione | | infiammazione della palpebra*, irritazione della palpebra* | iridociclite* | irritazione inclusi arrossamento*, dolore*, incrostazione della palpebra*, miopia transitoria (che si è risolta con l'interruzione della terapia), edema corneale*, ipotonia oculare*, distacco della coroide (a seguito di chirurgia filtrante)* | sensazione di corpo estraneo nell'occhio |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|---|
| | timololo maleato collirio, soluzione | | segni e sintomi di irritazione oculare incluse blefarite*, cheratite*, diminuita sensibilità corneale, secchezza oculare* | disturbi visivi incluse alterazioni della rifrazione (dovuti in alcuni casi all'interruzione della terapia miotica)* | ptosi, diplopia, distacco della coroida dopo chirurgia filtrante (vedere Avvertenze speciali in precauzioni d'impiego 4.4) | prurito, lacrimazione, arrossamento, visione offuscata, erosione della cornea |
| <i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i> | | | | | | |
| | timololo maleato collirio, soluzione | | | | tinnito* | |
| <i>Patologie cardiache</i> | | | | | | |
| | timololo maleato collirio, soluzione | | | bradicardia* | dolore toracico*, edema*, aritmia*, insufficienza cardiaca congestizia*, arresto cardiaco *, blocco cardiaco | blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca, palpitazione* |
| <i>Patologie vascolari</i> | | | | | | |
| | timololo maleato collirio, soluzione | | | | ipotensione*, claudicatio, fenomeno di Raynaud*, mani e piedi freddi* | |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | | | | | | |
| | dorzolamide timololo collirio, soluzione | | sinusite | | respiro corto, insufficienza respiratoria, rinite, raramente broncospasmo | |
| | dorzolamide cloridrato collirio, soluzione | | | | epistassi* | dispnea |

| | | | | | | |
|--|---|-----------|---------|------------------------|---|---|
| | timololo maleato collirio, soluzione | | | dispnea* | broncospasmo (principalmente in pazienti con storia di patologia broncospastica preesistente)*, insufficienza respiratoria, tosse* | |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | | | | | | |
| | dorzolamide timololo collirio, soluzione | disgeusia | | | | |
| | dorzolamide cloridrato collirio, soluzione | | nausea* | | irritazione della gola, bocca secca* | |
| | <u>timololo maleato collirio, soluzione</u> | | | nausea*, dispepsia* | diarrea, bocca secca * | disgeusia, dolore addominale, vomito |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | | | | | | |
| | dorzolamide timololo collirio, soluzione | | | | dermatite da contatto, sindrome di Stevens- Johnson, necrolisi epidermica tossica | |
| | dorzolamide cloridrato collirio, soluzione | | | | eruzione cutanea * | |
| | timololo maleato collirio, soluzione | | | | alopecia*, eruzione cutanea eruzione cutanea psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi* | |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> | | | | | | |
| | timololo maleato collirio, soluzione | | | | lupus eritematoso sistemico | mialgia |
| <i>Patologie renali e urinarie</i> | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|--|-------------------------|--------------------------|---|----------------------------------|
| | dorzolamide timololo collirio, soluzione | | | urolitiasi | | |
| <i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i> | | | | | | |
| | timololo maleato collirio, soluzione | | | | malattia Peyronie*, diminuzione della libido | disfunzione sessuale della |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | | | | | | |
| | dorzolamide cloridrato collirio, soluzione | | astenia/ stanchezza* | | | |
| | timololo maleato collirio, soluzione | | | astenia/ stanchezza * | | |
| * Queste reazioni avverse sono state anche osservate con dorzolamide timololo collirio durante l'esperienza post-marketing. | | | | | | |
| ** Ulteriori reazioni avverse sono state viste con i beta-bloccanti oftalmici e possono potenzialmente verificarsi con DORTOZ | | | | | | |

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: <https://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 DORTOZ.

Sintomi

Sono stati segnalati 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 segnalata sonnolenza con l'ingestione orale. Con l'applicazione topica sono stati segnalati: nausea, capogiro, cefalea, faticabilità, anormalità dell'attività onirica e disfagia.

Trattamento

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 S01ED51.

Meccanismo d'azione

DORTOZ 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 (IOP) se confrontato con ciascuno dei due componenti somministrato da solo.

In seguito a somministrazione topica, DORTOZ riduce la pressione intraoculare elevata, associata o no 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. DORTOZ 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 fino a 15 mesi di durata sono stati condotti al fine di confrontare l'effetto sulla riduzione della PIO di Dorzolamide Timololo Collirio, soluzione 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 Collirio, soluzione b.i.d.

nella riduzione della PIO è stato maggiore rispetto a quello della monoterapia con dorzolamide 2,0% 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 2,0% 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 DORTOZ 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 funzione 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'anidraasi 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 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. Quindi, non si prevede rischio significativo per la sicurezza umana con dosi terapeutiche di DORTOZ.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Contenitori monodose:

Mannitolo, sodio citrato, idrossietilcellulosa, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Flacone da 5 ml:

Mannitolo, sodio citrato, idrossietilcellulosa, benzalconio cloruro, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

DORTOZ 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione – 30 contenitori monodose da 0,166 ml

Conservare nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce.

Dopo la prima apertura della busta di alluminio: conservare ad una temperatura non superiore a 25°C ed utilizzare entro 7 giorni; i contenitori residui devono essere eliminati.

Il contenitore monodose deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura; il medicinale residuo deve essere eliminato.

DORTOZ 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione – flacone da 5,0 ml

Conservare nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce.

Dopo la prima apertura del flacone deve essere conservato ad una temperatura non superiore a 25°C ed utilizzare entro 28 giorni; trascorso tale periodo il medicinale residuo deve essere eliminato.

Riportare la data di prima apertura nell'apposito spazio previsto sulla scatola.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Contenitore monodose in polietilene. Confezione da 30 contenitori monodose da 0,166 ml.

Flacone in polietilene. Confezione da 1 flacone da 5,0 ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genetic S.p.A., Via Della Monica n. 26, 84083 Castel San Giorgio (SA)

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

DORTOZ 20/ml mg + 5 mg/ml collirio, soluzione – 30 contenitori monodose da 0,166 ml:

AIC: 041897012

DORTOZ 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione – flacone da 5,0 ml

AIC: 041897024

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 Dicembre 2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO