

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dorzolamide Aurobindo 20 mg/ml collirio, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 20 mg di dorzolamide (equivalente a 22,3 mg di dorzolamide cloridrato).

Eccipienti 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, isotonica, tamponata, leggermente viscosa, trasparente, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dorzolamide Aurobindo è indicato:

- come terapia di associazione con betabloccanti,
- in monoterapia in pazienti che non rispondono ai betabloccanti o nei quali i betabloccanti sono controindicati.

per il trattamento dell'elevata pressione intraoculare in caso di:

- ipertensione oculare,
- glaucoma ad angola aperto,
- glaucoma pseudoesfoliativo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

In monoterapia, il dosaggio è una goccia di dorzolamide nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti, tre volte al giorno.

In associazione ad un betabloccante per uso oftalmico, il dosaggio è una goccia di dorzolamide nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti due volte al giorno.

Quando Dorzolamide Aurobindo è assunto in sostituzione a un altro agente oftalmico antiglaucoma, sospenda l'altro agente dopo averne assunto un dosaggio giornaliero appropriato e inizi il trattamento con Dorzolamide il giorno successivo.

Se si assume più di un farmaco oftalmico, questi devono essere somministrati a distanza di almeno 10 minuti.

I pazienti devono essere informati della necessità di lavarsi le mani prima dell'uso e di evitare che l'estremità del contagocce venga a contatto con l'occhio o con le zone circostanti.

I pazienti devono essere informati che le soluzioni oculari, se non manipolate correttamente, potrebbero contaminarsi con batteri comuni che causano infezioni oculari. L'uso di soluzioni contaminate possono causare seri danni all'occhio e la conseguente perdita della vista.

I pazienti devono essere istruiti sul corretto utilizzo dei dosatori per uso oftalmico.

Modo di somministrazione

Istruzioni per l'uso:

1. Prima di usare il farmaco per la prima volta si assicuri che la fascetta di sicurezza situata sul collo del flacone sia intatta. Uno spazio tra flacone e tappo è normale per un flacone che non è ancora stato aperto.
2. Rimuovere il tappo del flacone.
3. Inclinare il capo all'indietro e tirare leggermente verso il basso la palpebra inferiore, in modo da formare una piccola tasca fra la palpebra e l'occhio.
4. Capovolgere il flacone e premere leggermente finché una singola goccia non viene introdotta nell'occhio, come prescritto dal medico. **NON METTERE A CONTATTO L'ESTREMITA' DEL CONTAGOCCE CON L'OCCHIO O CON LA PALPEBRA.**
5. Ripetere i punti 3 e 4 per l'altro occhio, qualora il medico abbia prescritto il trattamento per entrambi gli occhi
6. Ritappare e chiudere il flacone subito dopo l'uso.

Popolazione pediatrica:

Sono disponibili dati clinici limitati sulla somministrazione di dorzolamide in pazienti pediatrici tre volte al giorno. (Per informazioni sul dosaggio pediatrico vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Dorzolamide non è stato studiato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) o con acidosi ipercloremica. Poiché la dorzolamide e i suoi metaboliti sono secreti soprattutto dai reni, l'uso di dorzolamide in questi pazienti è pertanto controindicato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dorzolamide non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica e deve pertanto essere usata con cautela in questi pazienti.

Il trattamento di pazienti affetti da glaucoma acuto ad angolo chiuso richiede interventi terapeutici in aggiunta ad agenti ipotensivi oculari. Dorzolamide non è stato studiato in pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

La dorzolamide è una sulfonamide e, sebbene sia applicata topicamente, viene assorbita per via sistemica. Di conseguenza, con l'uso topico è possibile che si verifichino gli stessi tipi di reazioni avverse attribuibili alle sulfonamidi, incluse reazioni gravi come la sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica. Se si manifestano serie reazioni di ipersensibilità, sospendere l'uso di questo medicinale.

La terapia con inibitori dell'anidraasi carbonica per via orale è stata associata con urolitiasi come risultato di variazioni nei disordini dell'equilibrio acido-base, soprattutto in pazienti con precedente anamnesi positiva

per calcoli renali. Sebbene con la dorzolamide non siano stati osservati disordini dell'equilibrio acido-base, l'urolitiasi è stata raramente segnalata. Poiché la dorzolamide è un inibitore topico dell'anidrasi carbonica che è assorbito sistemicamente, i pazienti con una precedente anamnesi positiva per calcoli renali possono essere maggiormente a rischio di urolitiasi mentre usano la dorzolamide.

Se si manifestano reazioni allergiche (es. congiuntivi e irritazione oculare), è necessario prendere in considerazione la sospensione del trattamento.

Vi è un potenziale effetto additivo della dorzolamide sugli effetti sistemici noti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica in pazienti in trattamento con un inibitore dell'anidrasi carbonica per uso orale e dorzolamide. L'uso concomitante di dorzolamide e di inibitori dell'anidrasi carbonica per via orale non è raccomandato.

Sono stati riportati edema corneale e scompenso corneale irreversibile, durante il trattamento con Dorzolamide Aurobindo, in pazienti con difetti corneali cronici preesistenti e/o anamnesi positiva per interventi chirurgici intraoculari. In questi pazienti la dorzolamide per via topica deve essere utilizzata con cautela.

A seguito delle procedure di filtrazione con somministrazione di soppressori dell'umore acqueo, sono stati riportati distacco della coroide in concomitanza ad ipotonia oculare.

Dorzolamide Aurobindo contiene il conservante benzalconio cloruro, che può causare irritazione oculare. Il benzalconio cloruro altera la colorazione delle lenti a contatto morbide.

Evitare il contatto con lenti a contatto morbide. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'instillazione e attendere almeno 15 minuti prima di applicarle di nuovo.

Popolazione pediatrica:

Non sono stati eseguiti studi sulla somministrazione di dorzolamide in pazienti con età gestazionale inferiore a 36 settimane e in pazienti d'età inferiore a 1 settimana. I pazienti con significativa immaturità dei tubuli renali devono essere trattati con dorzolamide solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio a causa della possibilità di acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici sulle interazioni farmacologiche.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

la dorzolamide non deve essere somministrata durante la gravidanza.

Non sono disponibili dati clinici sufficienti relativi a gravidanze esposte. Nei ratti, la dorzolamide si è dimostrata teratogena a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3)

Allattamento:

Non è noto se dorzolamide sia escreto nel latte umano. In ratti in allattamento è stato osservato un calo ponderale dei nascituri. Durante l'allattamento la dorzolamide non deve essere somministrata. Qualora il trattamento con dorzolamide sia necessario, l'allattamento è sconsigliato.

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

Possibili effetti collaterali, come capogiri e disturbi visivi, possono interferire con la capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Dorzolamide Aurobindo è stato valutato in più di 1400 individui, in studi clinici controllati e non controllati. Negli studi a lungo termine su 1108 pazienti trattati con Dorzolamide Aurobindo in monoterapia o come terapia adiuvante a un betabloccante oftalmico, le cause più frequenti di sospensione del trattamento con Dorzolamide Aurobindo (circa il 3%) sono state reazioni avverse oculari correlate al farmaco, prevalentemente congiuntiviti e reazioni in sede palpebrale.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate durante gli studi clinici o durante la farmacovigilanza.

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito è definita utilizzando la seguente convenzione:

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

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

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

Rara: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

Molto rara ($< 1/10.000$),

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:

Comune: cefalea

Rara: capogiri, parestesia

Patologie dell'occhio:

Molto comune: bruciore e dolore

Comune: cheratite puntata superficiale, congiuntivite, lacrimazione, offuscamento della vista, infiammazione palpebrale, prurito all'occhio, irritazione palpebrale

Non comune: iridociclite

Rara: edema corneale, distacco della coroide dopo chirurgia filtrante, ipotonia oculare, irritazione che comprende arrossamento, dolore, incrostazione palpebrale, miopia transitoria (che si è risolta con l'interruzione della terapia)

Non nota: sensazione di corpo estraneo nell'occhio

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Rara: epistassi

Non nota: dispnea

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea, sensazione di gusto amaro

Rara: irritazione faringea, secchezza delle fauci

Patologie renali e urinarie:

Rara: urolitiasi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Rara: dermatite da contatto, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia/affaticamento

Rara: *Ipersensibilità:* reazioni allergiche sistemiche che includono angioedema, orticaria e prurito, eruzione cutanea, dispnea fiato corto, raramente broncospasmo e segni e sintomi di reazioni locali (reazioni palpebrali)

Dati di laboratorio:

L'uso della dorzolamide non è stato associato a squilibri elettrolitici di rilevanza clinica.

Popolazione pediatrica:

Vedere paragrafo 5.1.

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

Sono disponibili solo informazioni limitate per quanto riguarda il sovradosaggio nell'uomo in seguito a ingestione accidentale o intenzionale della dorzolamide cloridrato. Quanto segue è stato riportato con l'ingestione orale: sonnolenza; applicazione topica: nausea, capogiri, cefalea, affaticamento, anomalie dell'attività onirica e disfagia.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore dell'anidrasi carbonica, codice ATC: S 01 EC 03

Meccanismo di azione

L'anidrasi carbonica (AC) è un enzima che si ritrova in molti tessuti corporei, compresi gli occhi. Nell'uomo, l'anidrasi carbonica è presente in diversi isoenzimi, il più attivo dei quali è l'anidrasi carbonica II (AC-II) rilevato principalmente nei globuli rossi ma anche in altri tessuti. L'inibizione dell'anidrasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la secrezione di umore acqueo. Ne consegue una riduzione della pressione intraoculare (PIO).

Dorzolamide contiene la dorzolamide cloridrato, un potente inibitore dell'anidrasi carbonica II umana. In seguito alla somministrazione topica oculare, la dorzolamide riduce la pressione intraoculare elevata, sia in presenza che in assenza di glaucoma. La pressione intraoculare elevata è un importante fattore di rischio nella patogenesi del danno del nervo ottico e della perdita del campo visivo. La dorzolamide non determina

costrizione pupillare e riduce la pressione intraoculare senza provocare effetti collaterali come cecità notturna e spasmo da accomodazione. La dorzolamide ha effetto scarso o nullo sulla frequenza del polso o sulla pressione arteriosa.

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

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici:

Pazienti adulti

In pazienti con glaucoma o con ipertensione oculare, l'efficacia della dorzolamide somministrata tre volte al giorno in monoterapia (livelli basali di PIO ≥ 23 mmHg) o somministrata due volte al giorno come terapia adiuvante durante il trattamento con betabloccanti oftalmici (livelli basali di PIO ≥ 22 mmHg) è stata dimostrata in studi clinici a larga scala della durata massima di un anno. L'effetto ipotensivo sulla PIO della dorzolamide in monoterapia o come terapia adiuvante è stato dimostrato per tutto il giorno e questo effetto è stato mantenuto durante la somministrazione a lungo termine. L'efficacia della monoterapia a lungo termine è risultata simile a quella del betaxololo e leggermente inferiore a quella del timololo. Quando somministrata come terapia adiuvante ai beta-bloccanti oftalmici, la dorzolamide ha mostrato un effetto ipotensivo aggiuntivo sulla PIO, simile a quello della pilocarpina al 2% una volta al giorno.

Popolazione pediatrica

Uno studio multicentrico, controllato con principio attivo, in doppio cieco, della durata di tre mesi è stato condotto su 184 (122 per dorzolamide) pazienti pediatrici di età compresa tra una settimana e fino a 6 anni affetti da glaucoma o pressione intraoculare elevata (livelli basali di PIO ≥ 22 mmHg) per valutare la sicurezza di Dorzolamide in somministrazione topica tre volte al giorno. Approssimativamente la metà dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento presentava una diagnosi di glaucoma congenito; altre eziologie comuni erano sindrome di Sturge Weber, disgenesia mesenchimale iridocorneale, afachia. La distribuzione

	Dorzolamide 2%	Timololo
Coorte di età < 2 anni	N=56 Intervallo d'età: 1-23 mesi	Timololo GS 0.25% N=27 Intervallo d'età: da 0.25 a 22 mesi
Coorte di età ≤ 2 - < 6 anni	N=66 Intervallo d'età: 2-6 anni	Timololo 0.50% N=35 Intervallo d'età: da 2 a 6 anni

per età e tipo di trattamento nella fase di monoterapia era la seguente:

In entrambe le coorti di età circa 70 pazienti hanno ricevuto il trattamento per almeno 61 giorni e circa 50 pazienti per 81-100 giorni.

Se la PIO non era adeguatamente controllata con dorzolamide o timololo in soluzione gelificante in monoterapia, è stato effettuato un passaggio alla terapia in aperto come segue: 30 pazienti <2 anni sono stati trasferiti alla terapia concomitante con timololo in soluzione gelificante allo 0,25% al giorno e dorzolamide al 2% tre volte al giorno; 30 pazienti ≥2 anni sono stati trasferiti all'associazione predefinita dorzolamide 2%/timolo 0,5% due volte al giorno.

In generale, questo studio non ha rivelato ulteriori problematiche di sicurezza nei pazienti pediatrici; circa il 26% (20% per dorzolamide in monoterapia) dei pazienti pediatrici ha manifestato eventi avversi farmaco-correlati, la maggioranza dei quali erano effetti oculari locali quali bruciore e sensazione di puntura o di iniezione e dolore agli occhi. Una piccola percentuale <4% ha manifestato edema corneale o annebbiamento. Le reazioni a livello locale erano simili per frequenza a quelle del farmaco di confronto. Nei dati post-marketing, è stata riferita acidosi metabolica nei pazienti molto piccoli affetti da immaturità/insufficienza renale.

I risultati di efficacia nei pazienti pediatrici indicano che la diminuzione media di PIO osservata nel gruppo dorzolamide era paragonabile a quella del gruppo timololo, per quanto con un leggero vantaggio numerico a favore del timololo.

Non sono disponibili studi sull'efficacia a lungo termine (>12 settimane).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Idrossietilcellulosa
Benzalconio cloruro
Sodio citrato
Idrossido di sodio per l'aggiustamento del pH
Acqua per soluzioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Dopo l'apertura: 28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone nell'astuccio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone per medicinale ad uso oftalmico in polietilene a media densità bianco opaco con contagocce sigillato e un tappo composto da due parti assemblate. Ogni flacone contiene 5 ml di soluzione.

Dorzolamide Aurobindo è disponibile nelle seguenti confezioni:

1 flacone, 3 flaconi e 6 flaconi.
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

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l. – Via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (Varese)

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

8

040609012 - "20 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone da 5 ml
040609024 - "20 mg/ml collirio, soluzione" 3 flaconi da 5 ml
040609036 - "20 mg/ml collirio, soluzione" 6 flaconi da 5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/06/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco