

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 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.

Gli eccipienti includono benzalconio cloruro 0,0075 % p/v.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione chiara, incolore, leggermente viscosa.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Indicato nel trattamento della pressione intraoculare (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 nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti due volte al giorno. Se viene usato un altro agente oftalmico topico, Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione e l'altro agente devono essere somministrati ad almeno 10 minuti di distanza.

Questo collirio non deve essere somministrato più di due volte al giorno.

Se si dimentica una dose, il trattamento deve continuare normalmente con la dose successiva. La durata del trattamento deve essere quella raccomandata dal medico.

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

I pazienti devono inoltre essere informati che, le soluzioni oftalmiche, se manipolate impropriamente, possono essere contaminate da batteri comuni che notoriamente causano infezioni oculari.

L'uso di soluzioni contaminate può causare gravi danni all'occhio e conseguente perdita della vista.

Quando si utilizza l'occlusione nasolacrimale o se si chiudono le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico viene ridotto. Questo può comportare una diminuzione degli effetti sistemici indesiderati e un aumento dell'attività locale.

Istruzioni per l'uso:

- Per prima cosa, lavarsi le mani
- Evitare di toccare l'occhio (o qualsiasi altra superficie) con la punta contagocce del flacone
- Se si portano lenti a contatto morbide, rimuoverle prima di utilizzare il collirio e attendere almeno 15 minuti prima di riapplicarle
- Queste gocce vengono fornite in un flacone di plastica con tappo contagocce dotato di protezione antipolvere a prova di manomissione. Quando si utilizza il flacone la prima volta, fare scattare il coperchio antipolvere girandolo in senso orario per rompere il sigillo
- Svitare il tappo interno
- Inclinare la testa indietro e guardare verso il soffitto
- Tirare la palpebra inferiore delicatamente verso il basso
- Tenere il flacone capovolto sopra l'occhio e premerlo delicatamente per rilasciare una goccia nell'occhio
- Tenere l'occhio affetto chiuso e premere la punta del dito contro l'angolo interno dell'occhio chiuso, mantenendo la pressione per 2 minuti. Questo è importante perché diminuisce la quantità di farmaco che si diffonde nel resto del corpo
- Ripetere l'operazione con l'altro occhio, se necessario
- Richiudere il flacone dopo ogni uso, serrando il cappuccio interno sull'ugello.

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 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 la sezione 5.1).

4.3 Controindicazioni

Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione è controindicato nei pazienti con:

- Malattia reattiva delle vie aeree, inclusa asma bronchiale, o anamnesi di asma bronchiale, malattia polmonare cronica ostruttiva grave
- Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco senoatriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker. Insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) o acidosi ipercloremica
- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Le suddette controindicazioni si riferiscono ai componenti e non sono specifiche dell'associazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni per l'uso

Reazioni cardiovascolari/respiratorie

Come altri agenti oftalmici per uso topico, dorzolamide e timololo possono essere assorbiti per via sistemica. Data la componente beta-adrenergica, cioè timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse osservate con i beta-bloccanti adrenergici sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione oftalmica topica è inferiore a quella della somministrazione sistemica. Per diminuire l'assorbimento sistemico, vedere la sezione 4.2.

Patologie cardiache

Nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari (ad es. coronaropatia, 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 altri principi attivi. I pazienti affetti da patologie cardiovascolari devono essere monitorati per verificare la presenza di segni di peggioramento di queste patologie e delle reazioni avverse.

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

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie

Dopo la somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state riportate reazioni respiratorie, incluso il decesso per broncospasmo nei pazienti asmatici.

Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) lieve/moderata e solo se il beneficio potenziale supera il rischio potenziale.

Ipoglicemia/diabete

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o ai pazienti affetti da diabete labile, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi di ipoglicemia acuta.

Patologie della cornea

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

Altri beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intra-oculare o gli effetti noti del blocco sistemico dei recettori beta adrenergici possono essere potenziati se il timololo viene somministrato a pazienti che ricevono già un beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere osservata attentamente. L'uso di due beta-bloccanti adrenergici topici non è raccomandato (vedere la sezione 4.5).

Distacco di coroide

Sono stati segnalati casi di distacco della coroide con la somministrazione di terapie con soppressori dell'umore acqueo (ad esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

Anestesia chirurgica

I preparati beta-bloccanti oftalmologici possono bloccare gli effetti beta-agonisti sistemici, ad esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato se il paziente sta assumendo timololo.

Ulteriori Effetti del blocco dei recettori beta adrenergici

I beta-bloccanti possono mascherare segni di ipertiroidismo. L'interruzione improvvisa della terapia a base di beta-bloccanti può indurre un peggioramento dei sintomi.

La terapia a base di beta-bloccanti può aggravare i sintomi della miastenia grave.

Compromissione epatica

L'associazione Dorzolamide 20 mg/ml e Timololo 5 mg/ml non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica e deve pertanto essere usata con cautela in tali pazienti.

Immunologia e ipersensibilità

Come altri agenti oftalmici per uso topico, questo medicinale può essere assorbito per via sistemica. La dorzolamide contiene un gruppo sulfonamidico presente anche nei sulfamidici. La somministrazione topica può pertanto determinare gli stessi tipi di reazioni avverse riscontrate con la somministrazione sistemica dei sulfamidici, comprese gravi reazioni come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. L'uso di questo preparato va sospeso qualora si manifestino segni di gravi reazioni o di ipersensibilità.

Con Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione sono state osservate reazioni avverse oculari simili a quelle osservate con il collirio a base di dorzolamide cloridrato. Se si verificano queste reazioni, va presa in considerazione l'interruzione della terapia con Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml.

Reazioni anafilattiche

Durante l'assunzione dei beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopia o con anamnesi di gravi reazioni anafilattiche verso una varietà di allergeni, possono essere più reattivi nei confronti di una ripetuta esposizione a tali allergeni e possono non rispondere alla dose abituale di adrenalina usata per il trattamento delle reazioni anafilattiche.

Sospensione della terapia

Come per i beta-bloccanti sistemici, se nei pazienti con cardiopatia coronarica è necessario sospendere il timololo oftalmico, la terapia deve essere sospesa gradualmente.

Ulteriori effetti dell'inibizione dell'anidrasa carbonica

La terapia con inibitori orali dell'anidrasa carbonica è stata associata a urolitiasi come conseguenza di disturbi dell'equilibrio acido-base, soprattutto nei pazienti con anamnesi di calcoli renali. Sebbene non siano stati osservati disturbi dell'equilibrio acido-base nel caso di Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, sono stati tuttavia segnalati non frequentemente casi di urolitiasi. Poiché il collirio contiene un inibitore topico dell'anidrasa carbonica che viene assorbito per via sistemica, i pazienti con anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio di urolitiasi durante l'uso di questo collirio.

Altro

La gestione dei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta richiede interventi terapeutici in aggiunta agli agenti ipotensivi oculari. Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione non è stato studiato nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Nei pazienti con difetti corneali cronici preesistenti e/o anamnesi di chirurgia intraoculare, è stato riportato edema corneale e scompenso corneale irreversibile durante l'uso di dorzolamide. In questi pazienti, la dorzolamide per uso topico deve essere utilizzata con cautela.

Come nell'uso di altri farmaci antiglaucoma, è stata segnalata 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, non sono state osservate differenze significative nella pressione intra-oculare media dopo la stabilizzazione iniziale.

Informazioni sul conservante

Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione contiene benzalconio cloruro come conservante. Il benzalconio cloruro può causare irritazione oculare. Deve essere evitato l'uso del benzalconio cloruro con le lenti a contatto morbide. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'applicazione e si deve attendere almeno 15 minuti prima di riapplicarle. È noto che il benzalconio cloruro decolora le lenti a contatto morbide.

Popolazione pediatrica

Vedere la sezione 5.1.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici sull'interazione farmacologica con Dorzolamide 20 mg/ml e Timololo 5 mg/ml.

Negli studi clinici, l'associazione Dorzolamide 20 mg/ml e Timololo 5 mg/ml è stata utilizzata contemporaneamente ai seguenti farmaci sistemici senza evidenze di interazioni indesiderate: ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici, farmaci antinfiammatori non steroidei tra cui l'aspirina, e ormoni (per esempio, estrogeni, insulina, tiroxina).

Vi è un rischio potenziale di effetti additivi con conseguente ipotensione e/o bradicardia marcata quando si somministra una soluzione di beta-bloccanti oftalmici in concomitanza a calcio-antagonisti orali, beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina, narcotici e inibitori della monoaminossidasi (IMAO).-

Durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (ad es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo, è stato riportato un potenziamento del blocco sistemico dei recettori beta adrenergici (ad es., riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

Occasionalmente è stata riportata midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti per uso oftalmico e adrenalina (epinefrina).

I beta-bloccanti possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante dei farmaci antidiabetici. I beta-bloccanti per via orale possono esacerbare l'ipertensione reattiva che può far seguito alla sospensione della clonidina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dorzolamide e Timololo 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione 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 maternotossiche (vedere la sezione 5.3).

Timololo

Non esistono dati adeguati sull'uso di timololo nelle donne in gravidanza. Timololo non deve essere usato durante la gravidanza, salvo casi di evidente necessità.

Per diminuire l'assorbimento sistemico, vedere la sezione 4.2.

Studi epidemiologici non hanno rivelato effetti malformativi, ma hanno mostrato un rischio di ritardo della crescita intrauterina se i beta-bloccanti vengono somministrati per via orale. Inoltre, nei neonati sono stati osservati segni e sintomi di blocco dei recettori beta adrenergici (ad es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione viene somministrato fino al parto, il neonato deve essere attentamente monitorato nei primi giorni di vita.

Allattamento

Non è noto se la dorzolamide venga escreta nel latte materno. In ratti che allattano sottoposti a terapia con dorzolamide, è stata osservata una riduzione dell'incremento del peso corporeo dei neonati.

I beta-bloccanti vengono escreti nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di timololo all'interno del collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti da causare sintomi clinici di blocco dei recettori beta adrenergici nel neonato. Per diminuire l'assorbimento sistemico, vedere la sezione 4.2.

Non è raccomandato l'allattamento qualora si renda necessario un trattamento con Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli 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 veicoli e/o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici 1035 pazienti sono stati trattati con Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione. Circa il 2,4% di tutti i pazienti ha sospeso la terapia a causa di reazioni indesiderate oculari locali, mentre circa l'1,2% di tutti i pazienti l'ha sospesa a causa di reazioni locali indesiderate indicative di allergia o di ipersensibilità (come infiammazione della palpebra e congiuntivite).

Non sono state osservate reazioni avverse specifiche per Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione e le reazioni avverse sono limitate a quelle riportate precedentemente con dorzolamide cloridrato e/o timololo maleato.

Timololo, come altri farmaci oftalmici per uso topico, viene assorbito all'interno della circolazione sistemica; questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella della somministrazione sistemica.

Le reazioni indesiderate elencate comprendono le reazioni osservate con Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione o con uno dei suoi componenti e con farmaci della categoria dei beta-bloccanti oftalmici, 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 $\geq 1/1000$ a $<1/100$), Raro: (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)], Molto raro ($<1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario:

Timololo maleato collirio, soluzione:

Raro: reazioni allergiche sistemiche compresi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito, reazione anafilattica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Timololo maleato collirio, soluzione:

Non nota: ipoglicemia

Disturbi psichiatrici:

Timololo maleato collirio, soluzione:

Non comune: depressione

Raro: insonnia, incubi, perdita della memoria

Patologie del sistema nervoso:

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione:

Comune: cefalea

Raro: capogiri, parestesie

Timololo maleato collirio, soluzione:

Comune: cefalea

Non comune: capogiri, sincope

Raro: parestesia, aumento dei segni e sintomi di miastenia grave, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale

Patologie dell'occhio:

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

Molto comune: bruciore e irritazione

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

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione:

Comune: infiammazione delle palpebre, irritazione delle palpebre

Non comune: iridociclite

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

Timololo maleato collirio, soluzione:

Molto comune: bruciore e irritazione

Comune: segni e sintomi di irritazione oculare, (ad es. prurito e lacrimazione) blefarite, cheratite, visione offuscata, ridotta sensibilità corneale, secchezza oculare, erosione della cornea

Non comune: disturbi della visione, tra cui alterazioni della rifrazione (dovute in alcuni casi alla sospensione della terapia miotica)

Raro: ptosi, diplopia, distacco della coroide a seguito di chirurgia filtrante (vedere la sezione 4.4)

Non nota: arrossamento

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Timololo maleato collirio, soluzione:

Raro: tinnito

Patologie cardiache:

Timololo maleato collirio, soluzione:

Non comune: bradicardia

Raro: dolore toracico, palpitazioni, edema, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco

Non nota: insufficienza cardiaca

Patologie vascolari:

Timololo maleato collirio, soluzione:

Raro: ipotensione, claudicazione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione:

Comune: sinusite

Raro: dispnea, insufficienza respiratoria, rinite

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione:

Raro: epistassi

Timololo maleato collirio, soluzione:

Non comune: dispnea

Raro: broncospasmo (prevalentemente in pazienti con malattia broncospastica preesistente), tosse

Patologie gastrointestinali:

Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione:

Molto comune: disgeusia

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione:

Comune: nausea

Raro: irritazione della gola, bocca secca

Timololo maleato collirio, soluzione:

Molto comune: disgeusia

Non comune: nausea, dispepsia

Raro: diarrea, bocca secca

Non nota: dolore addominale, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione:

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

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione:

Raro: eruzione cutanea

Timololo maleato collirio, soluzione:

Raro: alopecia, eruzione cutanea psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi

Non nota: eruzione cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Timololo maleato collirio, soluzione:

Raro: lupus eritematoso sistemico

Non nota: mialgia

Patologie renali e urinarie:

Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione:

Non comune: urolitiasi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Timololo maleato collirio, soluzione:

Raro: malattia di Peyronie, riduzione della libido

Non nota: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione:

Comune: astenia/affaticamento

Timololo maleato collirio, soluzione:

Non comune: astenia/affaticamento

Risultati di laboratorio

In studi clinici Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione non è stata associata a squilibri elettrolitici clinicamente significativi.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio nell'uomo in seguito all'ingestione accidentale o volontaria di Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione.

Sintomi

Sono stati riportati casi di sovradosaggio accidentale con la soluzione oftalmica di timololo maleato che hanno comportato effetti sistemici simili a quelli osservati con i beta-bloccanti somministrati per via sistemica quali capogiri, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo ed arresto cardiaco. I segni e i sintomi più comuni che ci si può attendere nei casi di sovradosaggio da dorzolamide sono squilibri elettrolitici, sviluppo di uno stato acidotico e la possibilità di effetti a carico del sistema nervoso centrale.

Sono disponibili solo informazioni limitate sul sovradosaggio nell'uomo dopo l'ingestione accidentale o volontaria di dorzolamide cloridrato. Con l'ingestione orale è stata riportata sonnolenza. Con l'applicazione topica sono state riportate le seguenti condizioni: nausea, capogiri, cefalea, affaticamento, sogni anomali e disfagia.

Trattamento

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antiglaucoma e miotici, agenti beta-bloccanti, timololo, associazioni, codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione

Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione è costituita da due componenti: dorzolamide cloridrato e timololo maleato. Ognuno di questi due componenti diminuisce la pressione intraoculare elevata riducendo la secrezione di umore acqueo, ma agisce con un meccanismo di azione differente.

La dorzolamide cloridrato è un potente inibitore dell'anidrasi carbonica II umana. L'inibizione dell'anidrasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la secrezione di umore acqueo, presumibilmente rallentando la formazione di ioni bicarbonato, con conseguente riduzione nel trasporto del sodio e dei fluidi. Il timololo maleato è un agente bloccante non selettivo dei recettori beta-adrenergici. L'esatto meccanismo d'azione del timololo maleato nella riduzione della pressione intraoculare non è tuttora stato chiaramente stabilito, sebbene uno studio con fluoresceina e alcuni studi di tonografia abbiano indicato che l'azione predominante può essere correlata alla ridotta formazione dell'umore acqueo.

Alcuni studi hanno tuttavia mostrato anche un lieve aumento nella facilità di deflusso. L'effetto combinato di questi due agenti determina un'ulteriore riduzione della pressione intra-oculare (PIO) rispetto ai due componenti somministrati da soli.

Dopo la somministrazione topica, Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione riduce la pressione intraoculare elevata, anche se non associata 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 in caso di glaucoma. Inoltre, l'associazione riduce la pressione intraoculare senza determinare gli effetti collaterali comuni degli agenti miotici come la cecità notturna, lo spasmo accomodativo 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 determinato da Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione somministrato 2 volte al giorno (al mattino e prima di coricarsi), singolarmente e in associazione con timololo 0,5% e dorzolamide 2,0%, in pazienti con glaucoma o ipertensione oculare per i quali la terapia concomitante veniva ritenuta opportuna nelle sperimentazioni. Questo ha incluso sia pazienti non trattati che pazienti non adeguatamente controllati in monoterapia con timololo. La maggioranza dei pazienti è stata trattata con beta-bloccanti in monoterapia per uso topico prima dell'arruolamento nello studio.

In un'analisi degli studi combinati, l'effetto di riduzione della PIO di Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione somministrato 2 volte al giorno era superiore a quello della monoterapia con dorzolamide 2% 3 volte al giorno o con timololo 0,5% somministrato 2 volte al giorno.

L'effetto di riduzione della PIO di Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione somministrato 2 volte al giorno era equivalente a quello della terapia concomitante con dorzolamide 2 volte al giorno e timololo 2 volte al giorno. L'effetto di riduzione della PIO di Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione somministrato 2 volte al giorno è stato dimostrato con la misurazione effettuata in vari momenti del giorno e tale effetto è stato mantenuto nella somministrazione a lungo termine.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio controllato della durata di 3 mesi con l'obiettivo primario di documentare la sicurezza della soluzione oftalmica con dorzolamide cloridrato 2%, in bambini di età inferiore a 6 anni. In questo studio, 30 pazienti con età inferiore a 6 anni e uguale o superiore a 2 anni, la cui PIO non era adeguatamente controllata dalla monoterapia a base di dorzolamide o di timololo, hanno ricevuto Dorzolamide e Timololo 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione durante la fase in aperto.

L'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. In questo piccolo gruppo di pazienti, la somministrazione due volte al giorno è stata generalmente ben tollerata, con 19 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento e 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'anidraasi carbonica orali, la somministrazione topica di dorzolamide cloridrato permette al principio attivo di esercitare i suoi effetti direttamente nell'occhio a dosi sensibilmente inferiori, determinando così un'esposizione sistemica minore. Nelle sperimentazioni cliniche ciò ha comportato una riduzione della PIO senza disturbi dell'equilibrio acido-base o alterazioni degli elettroliti caratteristiche degli inibitori dell'anidraasi carbonica per uso orale.

Quando applicata topicamente, la dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Per valutare il potenziale di inibizione sistemica dell'anidraasi carbonica dopo la somministrazione topica, sono state misurate le concentrazioni del principio attivo e del metabolita nei globuli rossi e nel plasma, unitamente all'inibizione dell'anidraasi carbonica negli eritrociti. La dorzolamide si accumula negli eritrociti durante la somministrazione cronica come conseguenza di un legame selettivo con l'anidraasi carbonica di tipo II (AC-II), mentre le concentrazioni plasmatiche del principio attivo in forma libera rimangono estremamente basse. Dal principio attivo si forma un singolo metabolita N-desetilico che inibisce la AC-II in modo meno potente rispetto al principio attivo da cui deriva, ma che inibisce anche un isoenzima meno attivo (AC-I).

Il metabolita si accumula inoltre negli eritrociti dove si lega principalmente alla AC-I. La dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa il 33%). La dorzolamide viene escreta principalmente nelle urine in forma immodificata; anche il metabolita viene escreto nelle urine. Al termine della somministrazione, la dorzolamide viene eliminata dagli eritrociti secondo una cinetica non lineare, con un rapido declino iniziale nella concentrazione del principio attivo, seguito da una fase di eliminazione più lenta con emivita di circa quattro mesi.

Quando la dorzolamide è stata somministrata per via orale per simulare la massima esposizione sistemica dopo la somministrazione oculare topica a lungo termine, lo stato stazionario è stato raggiunto entro 13 settimane.

Allo stato stazionario, non vi era praticamente nessun principio attivo o metabolita libero nel plasma; l'inibizione della AC negli eritrociti è risultata inferiore a quella prevista, ritenuta necessaria per osservare un effetto farmacologico sulla funzionalità renale o respiratoria. Simili risultati farmacocinetici sono stati osservati dopo la somministrazione topica cronica della dorzolamide cloridrato. Tuttavia in alcuni pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina stimata 30-60 ml/min) sono state rivelate concentrazioni maggiori di metabolita negli eritrociti, ma ciò non è stato associato direttamente a differenze significative nell'inibizione dell'anidraasi carbonica, o ad effetti indesiderati sistemici clinicamente significativi.

Timololo maleato:

In uno studio sulla concentrazione del principio attivo nel plasma in sei soggetti, l'esposizione sistemica al timololo è stata determinata dopo la somministrazione topica di soluzione oftalmica di timololo maleato allo 0,5% due volte al giorno. La concentrazione plasmatica di picco media dopo la somministrazione del mattino era di 0,46 ng/ml, mentre quella dopo la somministrazione del pomeriggio era di 0,35 ng/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Dorzolamide

Nei conigli trattati con dosi maternotossiche di dorzolamide associate ad acidosi metabolica sono state osservate malformazioni delle ossa vertebrali.

Timololo

Gli studi condotti sugli animali non hanno rivelato effetti teratogeni .

Non sono stati inoltre osservati effetti oculari indesiderati negli animali trattati topicamente con soluzioni oftalmiche a base di dorzolamide cloridrato e timololo maleato o con dorzolamide cloridrato e timololo maleato somministrati contemporaneamente. Gli studi *in vitro* ed *in vivo* con ognuno dei componenti non hanno rivelato potenziale mutageno. Non è pertanto previsto un rischio significativo per la sicurezza umana alle dosi terapeutiche di Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Idrossietilcellulosa
- Mannitolo
- Sodio citrato
- Benzalconio cloruro
- Sodio idrossido (per correggere il pH)
- Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

Il prodotto non deve essere usato per più di 28 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Prima e dopo la prima apertura (vedere la sezione 6.3).

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

5 ml di soluzione in un flacone di LDPE da 5 ml con tappo contagocce che comprende un tappo a vite blu scuro che copre un ugello di LDPE con protezione antipolvere a prova di manomissione dello stesso materiale che chiude ermeticamente il tappo del flacone. Ogni flacone di questo tipo è confezionato in una scatola di cartone.

Dorzolamide e Timololo FDC Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione è disponibile nelle seguenti confezioni:

1 x 5 ml (flacone singolo da 5 ml)

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FDC Pharma

Unit 6 Fulcrum 1,

Solent Way, Whiteley,

Fareham, Hampshire,

PO15 7FE, Regno Unito

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041559016 "20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone da 5 ml in LDPE

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n 389/2012 del 24/05/2012 GU n 130 del 06/06/2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

-