RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto

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

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione acquosa limpida, leggermente viscosa, incolore.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

La dose è una goccia di Dorzolamide e Timololo Zentiva nella tasca congiuntivale dell'occhio(i) interessato(i) due volte al giorno.

Se si usa un altro medicinale oftalmico per uso topico, l'altro medicinale deve essere somministrato, separatamente, ad almeno 10 minuti di distanza dalla somministrazione di Dorzolamide e Timololo Zentiva.

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.

I pazienti devono essere informati sul corretto uso dei flaconi oftalmici di Dorzolamide e Timololo Zentiva.

Popolazione pediatrica

L'efficacia nei pazienti pediatrici non è stata dimostrata.

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

Modo di somministrazione

- 1. Prima di usare il farmaco per la prima volta assicurarsi che il sigillo di sicurezza 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 del flacone.
- 3. La testa del paziente deve essere inclinata all'indietro e la palpebra inferiore deve essere tirata gentilmente verso il basso, in modo da formare una piccola tasca fra la palpebra e l'occhio.
- 4. Capovolgere il flacone e premere fino a che non sia stata instillata una singola goccia nell'occhio.

NON METTERE A CONTATTO LA PUNTA DEL CONTAGOCCE CON L'OCCHIO O CON LA PALPEBRA.

- 5. Dopo l'uso di Dorzolamide e Timololo Zentiva, premere un dito sull'angolo dell'occhio, a fianco del naso per 2 minuti. Utilizzando l'occlusione nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico viene ridotto. Ciò può comportare una diminuzione degli effetti collaterali sistemici e un aumento dell'attività a livello locale.
- 6. Se ha necessità di usare il collirio per entrambi gli occhi, ripetere le istruzioni per l'altro occhio.
- 7. Rimettere il tappo e chiudere il flacone subito dopo averlo usato.

4.3 Controindicazioni

Dorzolamide e Timololo Zentiva è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità a uno o entrambi i principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- malattia reattiva delle vie aeree, inclusa l'asma bronchiale o storia di asma bronchiale, o malattia polmonare cronica ostruttiva grave;
- bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pacemaker, insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno;
- grave compromissione della funzionalità renale (CrCl < 30 ml/min) o acidosi ipercloremica.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni cardiovascolari/respiratorie

Come altri farmaci oftalmici per uso topico, timololo è assorbito a livello sistemico. A causa del componente beta-adrenergico, timololo, possono verificarsi lo stesso tipo di reazioni avverse, cardiovascolare, polmonare e altre osservate con agenti adrenergici beta-bloccanti per uso sistemico. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche (ADRs) dopo somministrazione topica oftalmica è inferiore a quella riscontrata con la somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

Nei pazienti con malattie cardiovascolari (es. malattia cardiaca coronarica, angina di Prinzmetal, insufficienza cardiaca) e ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere valutata seriamente e si deve considerare la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere posti sotto osservazione per i segni di deterioramento di queste malattie e di reazioni avverse.

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

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie

In pazienti affetti da asma sono state riportate, in seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici, reazioni respiratorie incluso il decesso per broncospasmo. Dorzolamide e Timololo Zentiva deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da lieve / moderata malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) e solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

Compromissione epatica

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica e deve pertanto essere usato con cautela in tali pazienti.

<u>Immunologia e Ipersensibilità</u>

Come altri agenti oftalmici per uso topico, questo medicinale può essere assorbito per via sistemica. La dorzolamide contiene un gruppo sulfonamide, che si trova anche nei sulfonamidi. Quindi, gli stessi tipi di reazioni avverse riscontrati 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 questo medicinale sono state osservate reazioni avverse oculari locali 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 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 viene 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'anidrasi 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 affetti da diabete labile, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi di ipoglicemia acuta.

Ipertiroidismo

La terapia con beta-bloccanti può anche mascherare i segni di ipertiroidismo. La brusca sospensione della terapia con beta-bloccanti può precipitare il peggioramento dei sintomi.

Malattie della cornea

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

Anestesia chirurgica

Le preparazioni oftalmiche a base di beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei beta-agonisti ad esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato se il paziente sta usando timololo.

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

<u>Ulteriori effetti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica</u>

Specialmente nei pazienti con anamnesi di calcoli renali, la terapia con inibitori dell'anidrasi carbonica per uso orale è stata associata con urolitiasi quale risultato delle alterazioni dell'equilibrio acido-base. Sebbene con questo medicinale non siano state osservate alterazioni dell'equilibrio acido-base, talvolta è stata riferita urolitiasi. Poiché Dorzolamide e Timololo Zentiva contiene un inibitore topico dell'anidrasi carbonica che viene assorbito per via sistemica, i pazienti con anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio per urolitiasi mentre usano questo medicinale.

<u>Altro</u>

La gestione dei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta richiede interventi terapeutici in aggiunta ai farmaci ipotensivi oculari. Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta.

Nei pazienti con alterazioni corneali croniche preesistenti e/o anamnesi di chirurgia intraoculare, è stato riportato edema corneale e scompenso corneale irreversibile mentre usavano dorzolamide.

Vi è un aumento della possibilità di sviluppo di edema corneale in pazienti con un basso conteggio delle cellule endoteliali. Si deve usare cautela quando si prescrive Dorzolamide e Timololo Zentiva ia questi gruppi di pazienti.

Dopo procedure filtranti è stato riportato distacco della coroide con la somministrazione di terapie che riducono l'umore acqueo (ad esempio timololo, acetazolamide).

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.

Benzalconio cloruro

Dorzolamide e Timololo Zentiva contiene 0.075 mg di benzalconio cloruro in un ml. Il benzalconio cloruro è stato riportato che causi irritazione oculare, sintomi da occhio secco e può influenzare il film lacrimale e la superficie corneale. Deve essere usata cautela in pazienti con occhio secco e nei pazienti dove la cornea può essere compromessa. In caso di uso prolungato i pazienti devono essere monitorati.

Uso di lenti a contatto

Il benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide. I pazienti devono essere istruiti di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di Dorzolamide e Timololo Zentiva e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di riapplicarle (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Vedere paragrafo 5.1.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi specifici di interazione farmacologica con Dorzolamide e Timololo Zentiva.

Negli studi clinici, questo medicinale è stato usato contemporaneamente alle seguenti terapie sistemiche senza evidenza di interazioni avverse: ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici, farmaci

antiinfiammatori non steroidei inclusa l'aspirina, e ormoni (come estrogeni, insulina, tiroxina).

Esiste la possibilità di effetti additivi che determinano ipotensione e/o bradicardia marcata quando la

soluzione oftalmica di beta-bloccanti è somministrata in concomitanza con calcio-antagonisti per uso

orale, medicinali che causano deplezione delle catecolamine o farmaci bloccanti beta-adrenergici,

antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina, narcotici e

inibitori delle monoaminossidasi (MAO).

Durante il trattamento concomitante con inibitori del CYP2D6 (per esempio, chinidina, fluoxetina,

paroxetina) e timololo è stato riportato un potenziamento del blocco beta-sistemico (per esempio,

riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

Sebbene Dorzolamide e Timololo Zentiva da solo abbia un effetto scarso o nullo sul diametro pupillare,

è stata riportata occasionalmente midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e

adrenalina (epinefrina).

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

I beta-bloccanti per uso orale possono esacerbare l'ipertensione di rimbalzo che può esserci a seguito della

sospensione della clonidina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

<u>Gravidanza</u>

Dorzolamide e Timololo Zentiva non deve essere usato durante la gravidanza.

Dorzolamide

Non sono disponibili dati clinici adeguati sull'esposizione durante la gravidanza. Nei conigli, dorzolamide

ha prodotto effetti teratogenici a dosi materno-tossiche (vedere paragrafo 5.3).

Timololo

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di timololo in donne in gravidanza. Il timololo non deve essere usato

durante la gravidanza se non è chiaramente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere

paragrafo 4.2. Gli studi epidemiologici non hanno rivelato effetti sulla malformazione ma mostrano un

6

rischio di ritardo della crescita intrauterina, quando i beta-bloccanti sono somministrati per via orale. Inoltre, segni e sintomi di blocco beta (es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) sono stati osservati nel neonato quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto.

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

<u>Allattamento</u>

Non è noto se dorzolamide è escreto nel latte umano. In ratti che allattano, trattati con dorzolamide, è stata osservata una riduzione dell'accrescimento del peso corporeo della prole.

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Tuttavia, a dosi terapeutiche di timololo in collirio, è improbabile che sia presente nel latte materno una quantità sufficiente a produrre sintomi clinici da blocco beta nel neonato.

Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere 4.2.

Non è raccomandato l'allattamento qualora si renda necessario un trattamento con Dorzolamide e Timololo Zentiva.

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 indesiderati, come la visione offuscata, possono avere effetti sulla capacità di alcuni pazienti di guidare e/o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici per l'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato collirio soluzione, le reazioni avverse osservate sono state consistenti con quelle riportate precedentemente con dorzolamide cloridrato e/o timololo maleato.

Durante gli studi clinici, 1.035 pazienti sono stati trattati con l'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato collirio, soluzione. Circa il 2,4% di tutti i pazienti ha interrotto la terapia con questo medicinale a causa di reazioni avverse oculari locali; circa l'1,2% di tutti i pazienti ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse locali indicative di allergia o ipersensibilità (come infiammazione della palpebra e congiuntiviti).

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quanto osservato con farmaci beta-bloccanti per uso sistemico. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche (ADRs) dopo somministrazione oftalmica ad uso topico è inferiore a quella rilevata con la somministrazione sistemica.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con l'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato collirio, soluzione o con uno dei suoi componenti durante gli studi clinici o durante l'esperienza

post-marketing:

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

Classificazione	Formulazione	Molto	Comune	Non	Raro	Non
per sistemi e		comune		comune		Nota**
organi						
(MedDRA)						
Disturbi	Associazione				segni e sintomi di	
del	dorzolamide				reazioni	
sistema	cloridrato +				allergiche	
immunitario	timololo				sistemiche,	
	maleato collirio,				inclusi	
	soluzione				angioedema,	
					orticaria, prurito,	
				0/	eruzione cutanea,	
					anafilassi	
	Timololo				segni e sintomi di	
	maleato		0.0		reazioni	
	collirio,		11/0		allergiche	
	soluzione				sistemiche,	
			10.		inclusi	
		X. O			angioedema,	
					orticaria,	
	10				eruzione cutanea	
)			localizzata	
					generalizzata,	
					anafilassi	
Disturbi del	Timololo					ipoglicemia
metabolismo	maleato					
e della	collirio,					
nutrizione	soluzione					
Disturbi	Timololo			depressio-	insonnia*,	allucinazio
psichiatrici	maleato			ne	incubi*, perdita	ne
	collirio,				della memoria	
	soluzione					

Patologie del	Dorzolamide		cefalea*		capogiri*,	
sistema	cloridrato				parestesia*	
nervoso	collirio,					
	soluzione					
	Timololo		cefalea*	capogiri*,	parestesia*,	
	maleato			sincope*	aumento dei segni	
	collirio,				e sintomi di	
	soluzione				miastenia gravis,	
					diminuzione della)
					libido*,	
					accidente	
					cerebrovascolare*,	
					ischemia	
Patologie	Associazione	bruciore	infezione		cerebrale	
dell'occhio		e dolore	congiunti-			
		puntorio	vale,			
	timololo	1	visione			
	maleato		offuscata,			
	collirio,		erosione			
	soluzione		della			
			cornea,			
			prurito			
	10		oculare,			
			lacrimazio-			
			ne			
	Dorzolamide		infiammazi-	iridociclite*	irritazione	sensazione
. 6	cloridrato		one della		inclusi	di corpo
	collirio,		palpebra*,		arrossamento*,	estraneo
	soluzione		irritazione		dolore*,	nell'occhio
			della		incrostazione della	
			palpebra*		palpebra*,	
					miopia transitoria	
					(che si è risolta con	
					l'interruzione della	
					terapia),	
					edema corneale*,	

					ipotonia oculare*,	
					distacco della	
					coroide (a seguito di	
	Timololo		segni e	disturbi	chirurgia filtrante)* ptosi, diplopia,	prurito,
	maleato		sintomi di	visivi	distacco della	lacrimazione,
	collirio,		irritazione	incluse	coroide dopo	arrossamento,
	soluzione		oculare	alterazioni	chirurgia filtrante*	visione
	soluzione				_	
			incluse	della	(vedere	offuscata,
			blefarite*,	rifrazione	paragrafo 4.4)	erosione
			cheratite*,	(dovuti in		della cornea
			diminuita	alcuni casi	00	
			sensibilità	all'interru-		
			corneale e	zione della		
			secchezza	terapia		
D. I.	T: 1.1		oculare*	miotica)*		
Patologie	Timololo			0/	tinnito*	
dell'orecchio	maleato		(
e del labirinto	collirio,					
Patologie	soluzione Dorzolamid		A			palpitazioni,
cardiache	e cloridrato					tachicardia
cardiache						tacnicardia
	collirio,					
	soluzione Timololo	$\times \wedge$		bradicar-	dolore toracico*,	blocco
	maleato			dia*	palpitazione*,	atrioventrico-
	collirio,			dia	edema*,	lare,
	soluzione				aritmia*,	insufficienza
	soluzione					
					insufficienza	cardiaca
					cardiaca	
					congestizia *,	
	\sim				arresto cardiaco *,	
Patologie	Dorzolamid				blocco cardiaco	ipertensio
vascolari	e cloridrato					-
vascoiaii						ne
	collirio,					
	soluzione Timololo				ipotensione*,	
	maleato				claudicatio,	
					fenomeno di	
	collirio,			<u> </u>	renomeno di	

	soluzione				Raynaud*,	
	Solutione				mani e piedi	
					freddi	
Patologie	Associazione		sinusite		respiro corto,	
respiratorie,	dorzolamide				insufficienza	
toraciche e	cloridrato +				respiratoria, rinite,	
mediastiniche	timololo				raramente	
	maleato collirio,				broncospasmo	
	soluzione				1	
	Dorzolamide				epistassi*	dispnea
	cloridrato					
	collirio,					
	soluzione					
	Timololo			dispnea*	broncospasmo	
	maleato				(principalmente in	
	collirio,				pazienti con storia di	
	soluzione				patologia	
					broncospastica	
					preesistente)*,	
				5	insufficienza	
			00		respiratoria, tosse*	
Patologie	Associazione	disgeusia				
gastrointestinali	dorzolamide					
	cloridrato +					
	timololo					
	maleato					
	collirio,					
	soluzione	5				
	Dorzolamide		nausea*		irritazione	
	cloridrato				della gola,	
60	collirio,				bocca secca*	
	soluzione			**************************************	diamaa	diagonaio
	Timololo			nausea*,	diarrea,	disgeusia,
	maleato			dispepsia*	bocca secca*	dolore
	collirio,					addominale,
Patologie	soluzione Associazione				dermatite	vomito
della cute e	dorzolamide				da contatto,	
del tessuto	cloridrato +				sindrome di	
sottocutaneo	timololo				Stevens- Johnson,	
Soliocularico						
	maleato collirio,				necrolisi	

	soluzione				epidermica tossica	
	Dorzolamide				eruzione	
	cloridrato				cutanea *	
	collirio,					
	soluzione					
	Timololo				alopecia*,	eruzione
	maleato				rash psoriasiforme o	cutanea
	collirio,				esacerbazione della	
	soluzione				psoriasi*	
Patologie	Timololo				lupus	mialgia
del sistema	maleato				eritematoso	
muscolosche-	collirio,				sistemico	
letrico e	soluzione				NO.	
del tessuto						
connettivo						
Patologie	Associazione			urolitiasi		
renali e	dorzolamide					
urinarie	cloridrato +					
	timololo					
	maleato collirio,			5		
	soluzione		-0.0			
Patologie	Timololo		1110		malattia di	disfunzione
dell'apparato	maleato				Peyronie *,	sessuale
riproduttivo e	collirio,				diminuzione della	
della	soluzione	X, U			libido	
mammella		1112				

Patologie	Dorzolamide	astenia/		
sistemiche e	cloridrato	stanchezza*		
condizioni	collirio,			
relative alla	soluzione			
sede di	Timololo		astenia/	
somministrazione	maleato		stanchezza*	
	collirio,			
	soluzione			

^{*}Queste reazioni avverse sono state anche osservate con l'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato collirio, soluzione durante l'esperienza post-marketing.

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

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio negli uomini relativi all'ingestione accidentale o intenzionale dell'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato collirio, soluzione.

Sintomi

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

Sono disponibili solo informazioni limitate sul sovradosaggio da ingestione accidentale o volontaria di dorzolamide cloridrato nell'uomo. È stata riportata sonnolenza con l'ingestione orale. Con l'applicazione topica sono stati riportati: nausea, capogiri, cefalea, affaticamento, sogni anomali e disfagia.

^{**}Ulteriori reazioni avverse sono state viste con i beta-bloccanti oftalmici e possono potenzialmente verificarsi con l'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato.

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 monitorati. Gli studi hanno dimostrato che il timololo

non viene dializzato facilmente.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparati antiglaucoma e miotici, Sostanze beta-bloccanti, Timololo,

associazioni.

Codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione

Dorzolamide e Timololo Zentiva collirio, soluzione è composto da due componenti: dorzolamide

cloridrato e timololo maleato. Ciascuno di questi due componenti riduce la pressione intraoculare elevata

diminuendo la secrezione di umor acqueo, ma lo fanno mediante un differente meccanismo di azione.

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 umor acqueo presumibilmente rallentando

la formazione di ioni bicarbonato, con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluidi. Timololo

maleato è un beta-bloccante 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. Tuttavia, in alcuni studi è stato anche osservato un

lieve incremento nella facilità di deflusso. L'effetto combinato di questi due farmaci determina una

riduzione addizionale della pressione intraoculare se confrontato con ciascuno dei due componenti

somministrato da solo.

In seguito a somministrazione topica, questo medicinale riduce la pressione intraoculare elevata,

indipendentemente dall'associazione con il 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.

Questo medicinale riduce la pressione intraoculare senza i comuni effetti indesiderati dei farmaci 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 dell'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato collirio, soluzione b.i.d. (somministrata

la mattina e prima di andare a letto) nei confronti di timololo 0,5% e dorzolamide 2% somministrati

14

singolarmente e contemporaneamente in pazienti con glaucoma o ipertensione oculare, per i quali negli studi è stata considerata appropriata la terapia di associazione. Gli studi hanno 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 dell'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato collirio, soluzione b.i.d. nella riduzione della PIO è stato maggiore rispetto a quello della monoterapia sia con dorzolamide 2% t.i.d. che con timololo 0,5% b.i.d. L'effetto dell'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato 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 dell'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato collirio, soluzione b.i.d. nella riduzione della PIO quando misurata a vari momenti 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 tre mesi, il cui obiettivo primario era documentare la sicurezza della soluzione oftalmica di dorzolamide cloridrato 2% in bambini al di sotto dei 6 anni di età. In questo studio, 30 pazienti con età inferiore a sei anni e superiore o uguale a due anni, la cui PIO non era adeguatamente controllata con la monoterapia a base di dorzolamide o di timololo, hanno ricevuto l'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato collirio, soluzione in aperto. L'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. In questo piccolo gruppo di pazienti la somministrazione dell'associazione dorzolamide cloridrato + timololo maleato collirio, soluzione due volte al giorno è stata in generale 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'anidrasi carbonica per uso orale, la somministrazione topica di dorzolamide cloridrato permette al principio attivo di esercitare i suoi effetti direttamente nell'occhio a dosi sostanzialmente inferiori e quindi con minore esposizione sistemica. Negli studi clinici, questo ha determinato una riduzione della PIO senza alterazioni dell'equilibrio acido-base o alterazioni degli elettroliti caratteristiche degli inibitori dell'anidrasi carbonica per uso orale.

Quando applicato topicamente, 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 del principio attivo e del metabolita nei globuli rossi del sangue (GR) e nel plasma e l'inibizione dell'anidrasi carbonica nei GR.

Dorzolamide si accumula nei GR durante la somministrazione cronica quale risultato del legame selettivo all'anidrasi carbonica di tipo II (AC-II), mentre sono mantenute concentrazioni plasmatiche di principio attivo libero estremamente basse. Il principio attivo progenitore forma un singolo metabolita, l'N-desetile, che inibisce la AC-II in modo meno potente rispetto al principio attivo progenitore, ma inibisce anche un

isoenzima (AC-I) meno attivo. Il metabolita si accumula anche nei GR dove si lega principalmente all'AC-I. Dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa il 33%).

Dorzolamide è principalmente escreto immodificato con le urine; anche il metabolita è escreto con le urine.

Alla fine della terapia, dorzolamide viene eliminato dai GR in modo non lineare, con un rapido declino iniziale delle concentrazioni del principio attivo seguito da una più lenta fase di eliminazione, con un'emivita di circa quattro mesi.

Quando dorzolamide è stato somministrato per via orale in modo da simulare l'esposizione massima sistemica dopo somministrazione topica oculare a lungo termine, lo steady-state è stato raggiunto entro 13 settimane. Nel plasma, allo steady-state, non era virtualmente presente principio attivo libero o il metabolita; l'inibizione della AC nei GR 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 della funzione renale (CrCl stimata da 30 a 60 ml/min) presentavano nei GR concentrazioni più alte del metabolita, ma non differenze rilevanti nell'inibizione dell'anidrasi carbonica e a tale riscontro non erano direttamente attribuibili effetti indesiderati sistemici clinicamente significativi.

Timololo maleato

In uno studio sulla concentrazione plasmatica del principio attivo 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 medio della concentrazione plasmatica dopo la dose del mattino è stato di 0,46 ng/ ml e dopo la dose pomeridiana è stato di 0,35 ng/ ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Dorzolamide

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

Timololo

Studi sull'animale non hanno mostrato effetto teratogenico.

Inoltre, non sono stati osservati effetti oculari avversi in animali trattati topicamente con soluzione oftalmica 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 un potenziale mutagenico. Pertanto, non si prevede un rischio significativo per la sicurezza umana con dosi terapeutiche di Dorzolamide e Timololo Zentiva collirio, soluzione.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Idrossietilcellulosa

Sodio citrato (E331)

Sodio idrossido (E524) (per regolare il pH)

Benzalconio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Questo medicinale deve essere usato non oltre 28 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il dosatore oftalmico è un flacone in polietilene di media densità bianco opaco con un contagocce LDPE sigillato ed un tappo HDPE a vite con sigillo di protezione in una confezione di cartone.

Confezioni: 1, 3 o 6 flaconi da 5 ml ciascuno.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

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

1 flacone da 5 ml AIC n. 041580010 3 flaconi da 5 ml AIC n. 041580022 6 flaconi da 5 ml AIC n. 041580034

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 11/04/2012 Data del rinnovo più recente: 01/02/2016

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

