

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dorzolamida/Timolol Teva 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 20 mg de dorzolamida como dorzolamida hidrocloreto (22,26 mg) y 5 mg de timolol como timolol maleato (6,83 mg).

Excipientes con efecto conocido

Cada ml contiene 0,075 mg de cloruro de benzalconio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución

Solución transparente, incolora, viscosa, libre de partículas visibles con un pH entre 5,2 – 5,7 y una osmolalidad de 242-323 mosmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dorzolamida/Timolol está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, o glaucoma pseudoexfoliativo cuando la monoterapia con un betabloqueante tópico no sea suficiente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis es una gota de Dorzolamida/Timolol dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados.

Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tópico, Dorzolamida/Timolol Teva y este otro medicamento deben administrarse al menos con diez minutos de diferencia.

Se debe advertir a los pacientes que se laven las manos antes de usarlo y que eviten que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con los ojos o con las estructuras que los rodean.

Además, se debe informar a los pacientes de que las soluciones oftálmicas, si no se manipulan adecuadamente, pueden contaminarse con bacterias comunes causantes de infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede dar lugar a trastornos oculares graves y la subsiguiente pérdida de la visión.

Forma de administración

1. Antes de utilizar el medicamento por primera vez, asegúrese de que la tira de seguridad en la parte delantera del frasco esté intacta.
2. Para abrir el frasco, desenroscar el capuchón

3. Incline la cabeza hacia atrás y separe el párpado inferior ligeramente, formando una pequeña separación entre el párpado y el ojo.
4. Invierta el frasco, y presione ligeramente sobre los lados del frasco hasta dispensar una sola gota en el ojo de acuerdo con las instrucciones de su médico. **NO TOQUE EL OJO NI EL PÁRPADO CON LA PUNTA DEL GOTERO.**
5. Repita los pasos 3 y 4 en el otro ojo si así se lo ha indicado su médico.
6. Cierre el capuchón girándolo hasta que toque el borde del frasco
7. La punta del dispensador está diseñada para proporcionar una única gota; por tanto, **NO ensanche el agujero de la punta del dispensador.**

Cuando se utiliza la oclusión nasolagrimal o cerrando los párpados durante 2 minutos, la absorción sistémica se reduce. Esto puede resultar en una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos.

No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos menores de 2 años. (Para información relativa a la seguridad en pacientes pediátricos con edad igual o mayor a 2 años y menor a 6 años, ver sección 5.1).

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a uno o a los dos principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- enfermedad reactiva aérea incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
- bradicardia sinusal, síndrome de seno enfermo, bloqueo senoatrial, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico
- insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o acidosis hiperclorémica

Estas contraindicaciones están basadas en los componentes y no son exclusivas de la combinación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones cardiovasculares/respiratorias

Como otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, las sustancias activas pueden ser absorbidas sistémicamente. Debido al componente beta-bloqueante, timolol, pueden ocurrir el mismo tipo de reacciones cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas observadas con la administración sistémica de los medicamentos bloqueantes beta-adrenérgico. La incidencia sistémica de reacciones adversas después de la administración tópica oftálmica es menor que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Trastornos cardiacos

En pacientes con trastornos cardiovasculares (p.ej., enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y el tratamiento de hipotensión con beta-bloqueantes debe ser críticamente controlado y el tratamiento con otras sustancias activas debe ser considerado. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deber ser vigilados por signos de deterioro de estas enfermedades y por reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, se debe administrar únicamente el beta-bloqueante con precaución a pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.

Trastornos vasculares

Pacientes con alteraciones circulares periféricas graves (es decir, formas graves de enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios

Tras la administración de algunos beta-bloqueantes oftálmicos se han notificado reacciones respiratorias y cardiacas, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma.

Dorzolamida/Timolol se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad crónica obstructiva media/moderada (EPOC) y sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial.

Insuficiencia hepática

Dorzolamida/Timolol Teva no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Inmunología e hipersensibilidad

Como otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento puede absorberse sistémicamente. Dorzolamida contiene un grupo sulfamida, lo cual ocurre también en las sulfamidas. Por lo tanto, con la administración tópica, puede presentarse el mismo tipo de reacciones adversas que se presenta con la administración sistémica de sulfamidas, incluyendo reacciones graves como síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si se presentasen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, interrumpir el uso de este medicamento.

Con Dorzolamida/Timolol Teva se han visto efectos adversos oculares locales, similares a los observados con colirios de dorzolamida hidrocloreuro. Si se producen dichas reacciones, deberá considerarse la interrupción de Dorzolamida/Timolol Teva.

Reacciones anafilácticas

Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con historia clínica de atopia o antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida accidental, diagnóstica o terapéutica, a estos alérgenos y estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina (epinefrina) utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Tratamiento concomitante

No se recomienda la siguiente medicación concomitante:

- dorzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica
- agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos

No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos (ver sección 4.5).

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos de los beta-bloqueantes pueden potenciarse si timolol se administra a pacientes que ya reciben un beta-bloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser estrechamente observada.

Interrupción del tratamiento

Al igual que con betabloqueantes sistémicos, cuando sea necesario suspender el timolol oftálmico en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria, el tratamiento debe ser retirado de forma gradual.

Efectos adicionales del bloqueo beta

Hipoglucemia/ diabetes

Los beta-bloqueantes deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes lábil, dado que los beta-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes pueden además enmascarar los signos de hipertiroidismo. Una retirada brusca de la terapia betabloqueante puede precipitar un empeoramiento de los síntomas.

La terapia con betabloqueantes puede agravar los síntomas de miastenia gravis.

Efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica

La terapia con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica ha sido asociada con urolitiasis como consecuencia de alteraciones ácido-básicas, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculo renal. Aunque no se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base con Dorzolamida/Timolol Teva, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que Dorzolamida/Timolol Teva contiene un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculo renal pueden tener un riesgo mayor de padecer urolitiasis mientras usan Dorzolamida/Timolol Teva.

Enfermedades corneales

Se han notificado casos de edema corneal y descompensación corneal irreversible en pacientes con defectos corneales crónicos pre-existentes y/o historia de cirugía intraocular mientras usaban dorzolamida. La dorzolamida tópica se debe usar con precaución en estos pacientes.

Los beta-bloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad en los ojos. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

Otros

El tratamiento de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de los agentes hipotensores oculares. Dorzolamida/Timolol Teva no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Existe un mayor potencial para el desarrollo de edema corneal en pacientes con bajos recuentos de células endoteliales y/o con defectos corneales crónicos preexistentes. Deben tomarse precauciones cuando se prescribe dorzolamida + timolol a este grupo de pacientes.

Desprendimientos coroideos

Tras los procedimientos de filtración, con la administración de tratamientos supresores acuosos se han notificado desprendimientos coroideos (p.ej. timolol, acetazolamida).

Al igual que con el uso de otros fármacos antiglaucoma, se ha comunicado una disminución en la respuesta a timolol maleato oftálmico después de su uso prolongado en algunos pacientes. No obstante, en ensayos clínicos en los cuales se hizo un seguimiento a 164 pacientes durante al menos tres años, no se observó ninguna diferencia significativa en la presión intraocular media después de la estabilización inicial.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftálmicas beta-bloqueantes pueden bloquear los efectos del sistema beta-agonista, p.ej. de la adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando el paciente está recibiendo Dorzolamida/Timolol.

Utilización de lentes de contacto: advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Altera el color de las lentes de contacto blandas.

Población pediátrica

Ver sección 5.1.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene timolol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han desarrollado estudios específicos de interacciones con dorzolamida/timolol.

En los ensayos clínicos, Dorzolamida/Timolol Teva ha sido utilizado concomitantemente con los siguientes medicamentos sistémicos sin evidencia de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ácido acetilsalicílico, y hormonas (p. ej. estrógenos, insulina, tiroxina).

Sin embargo, cuando se administra la solución oftálmica de beta-bloqueante conjuntamente con bloqueantes de los canales de calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos y guanetidina, narcóticos e inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), existe la posibilidad de que se presenten efectos aditivos resultando en hipotensión y/o marcada bradicardia.

Durante el tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (p. ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol, se ha descrito un betabloqueo sistémico potenciado (p. ej. disminución de la frecuencia cardiaca, depresión).

Se ha comunicado midriasis ocasionalmente como resultado del uso concomitante de beta-bloqueantes y adrenalina (epinefrina).

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los fármacos antidiabéticos.

Los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión rebote que puede acompañar a la retirada de la clonidina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de dorzolamida/timolol en mujeres embarazadas. No debe utilizarse dorzolamida/timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica ver sección 4.2.

Dorzolamida

No hay datos clínicos adecuados disponibles en embarazos expuestos. En conejos, dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis maternotóxicas (ver sección 5.3).

Timolol

Estudios epidemiológicos no revelaron efectos de malformaciones pero muestran un riesgo de retardo en el crecimiento intrauterino cuando los beta-bloqueantes son administrados por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de bloqueo beta (p.ej., bradicardia, hipotensión, distrés respiratorio e hipoglucemia) en neonatos cuando los beta-bloqueantes se han administrado hasta el parto. Si se administra dorzolamida/timolol hasta el parto, el neonato debe ser cuidadosamente monitorizado durante los primeros días de vida.

Lactancia

No se conoce si dorzolamida se excreta o no por la leche materna. En ratas lactantes a las que se les administraba dorzolamida, se apreció un descenso en la ganancia del peso vivo de la progenie. Los beta-bloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, timolol colirio a dosis terapéuticas no es probable que una cantidad suficiente podría estar presente en la leche materna para producir síntomas clínicos de tratamiento con bloqueantes beta en el bebé. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

No se recomienda la lactancia si se requiere el tratamiento con Dorzolamida/Timolol Teva.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Posibles reacciones adversas tales como visión borrosa pueden afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir y/o manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos para dorzolamida + timolol las reacciones adversas observadas han sido consistentes con las notificadas previamente con dorzolamida hidrocloreto y/o con timolol maleato. Al igual que otros medicamentos oftálmicos aplicados tópicamente, timolol es absorbido en la circulación sistémica. Esto puede causar efectos adversos similares a los vistos con medicamentos sistémicos beta-bloqueantes. La incidencia de efectos adversos después de la administración oftálmica tópica es menor que con la administración sistémica. Las reacciones adversas listadas incluyen reacciones vistas dentro de la clase de beta-bloqueantes oftálmicos.

Durante el desarrollo de los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con Dorzolamida/Timolol Teva. Alrededor del 2,4% de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con Dorzolamida/Timolol Teva debido a reacciones adversas oculares locales y aproximadamente el 1,2% de todos los pacientes lo interrumpieron por reacciones adversas locales que sugerían la presencia de alergia o hipersensibilidad (como inflamación del párpado y conjuntivitis).

Las reacciones adversas siguientes han sido notificadas con Dorzolamida/Timolol Teva o uno de sus principios activos, bien durante ensayos clínicos o durante la experiencia tras la comercialización:
[Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Trastornos del sistema inmune

Dorzolamida/Timolol

Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxis

Colirio en solución de timolol maleato

Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas incluyendo angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizado, anafilaxis

Frecuencia no conocida: prurito

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Colirio en solución de timolol maleato

Frecuencia no conocida: hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos

Colirio en solución de timolol maleato

Poco frecuentes: depresión*

Raras: insomnio*, pesadillas*, pérdida de memoria

Trastornos del sistema nervioso

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro

Frecuentes: cefalea*

Raras: mareos*, parestesia*

Colirio en solución de timolol maleato

Frecuentes: cefalea*

Poco frecuentes: mareos*, síncope*

Raras: parestesia*, aumento en los síntomas y signos de miastenia gravis, disminución de la libido*, accidente cerebrovascular*, isquemia cerebral

Trastornos oculares

Dorzolamida/Timolol

Muy frecuentes: ardor y escozor

Frecuentes: inyección conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, prurito ocular, lagrimeo

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro

Frecuentes: inflamación del párpado*, irritación del párpado*
Poco frecuentes: iridociclitis*
Raras: irritación con enrojecimiento*, dolor*, costras en el párpado*, miopía transitoria (que se resuelve al suspender la terapia), edema corneal*, hipotonía ocular*, desprendimiento coroideo (después de la cirugía de filtración)*
Frecuencia no conocida: sensación de cuerpo extraño en el ojo

Colirio en solución de timolol maleato

Frecuentes: signos y síntomas de irritación ocular incluyendo blefaritis*, queratitis*, disminución de la sensibilidad corneal, y ojos secos*
Poco frecuentes: trastornos visuales como cambios refractivos (debido al abandono de la terapia miótica en algunos casos)*
Raras: ptosis, diplopía, desprendimiento coroideo después de la cirugía de filtración (ver sección 4.4)*
Frecuencia no conocida: picazón, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal.

Trastornos del oído y del laberinto

Colirio en solución de timolol maleato

Raras: tinnitus*

Trastornos cardiacos

Colirio en solución de timolol maleato

Poco frecuentes: bradicardia*
Raras: dolor torácico*, palpitaciones*, edema*, arritmia*, insuficiencia cardíaca congestiva*, parada cardíaca*, bloqueo cardíaco
Frecuencia no conocida: insuficiencia cardíaca, bloqueo atrioventricular

Trastornos vasculares

Colirio en solución de timolol maleato

Raras: hipotensión*, claudicación, fenómeno de Raynaud*, manos y pies fríos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Dorzolamida/Timolol

Frecuentes: sinusitis.
Raras: respiración entrecortada, fallo respiratorio, rinitis, raramente broncoespasmo

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro

Raras: epistaxis*

Frecuencia no conocida: disnea

Colirio en solución de timolol maleato

Poco frecuentes: disnea*
Raras: broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente)*, insuficiencia respiratoria, tos*

Trastornos gastrointestinales

Dorzolamida/Timolol

Muy frecuentes: disgeusia

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreto

Frecuentes: náuseas*

Raras: irritación de garganta, boca seca*

Colirio en solución de timolol maleato

Poco frecuentes: náuseas*, dispepsia*

Raras: diarrea, boca seca*

Frecuencia no conocida: disgeusia, dolor abdominal, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Dorzolamida/Timolol

Frecuentes: dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreto

Raras: erupción cutánea*

Colirio en solución de timolol maleato

Raras: alopecia*, rash psoriasiforme o exacerbación de psoriasis*

Frecuencia no conocida: erupción de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Solución oftálmica de timolol maleato:

Raras: lupus eritematoso sistémico

Frecuencia no conocida: mialgia

Trastornos renales y urinarios

Dorzolamida/Timolol

Poco frecuentes: urolitiasis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Colirio en solución de timolol maleato

Raras: enfermedad de Peyronie*, disminución de la libido

Frecuencia no conocida: disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreto

Frecuentes: astenia/fatiga*

Colirio en solución de timolol maleato

Poco frecuentes: astenia/fatiga*

*Estas reacciones adversas también se observaron con Dorzolamida/Timolol durante la experiencia tras la comercialización.

Pruebas de laboratorio

Dorzolamida/Timolol no se asoció con trastornos electrolíticos clínicamente significativos en estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No existen datos disponibles en el hombre acerca de la sobredosis por ingestión de Dorzolamida/Timolol Teva accidental o deliberada.

Síntomas

Existen informes de sobredosis inadvertida con la solución oftálmica de timolol maleato que causaron efectos sistémicos semejantes a los observados con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, tales como mareo, cefalea, respiración entrecortada, bradicardia, broncoespasmo y parada cardíaca. Los signos y síntomas más comunes que se pueden esperar por sobredosis con dorzolamida son desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y, posiblemente, efectos sobre el sistema nervioso central. Solo se dispone de información limitada acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de dorzolamida hidrocloreto en humanos. Se ha notificado somnolencia con la administración oral. Tras la administración tópica se han notificado: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anómalos y disfagia.

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Deben monitorizarse los niveles séricos de electrolitos (particularmente el potasio) y los niveles de pH sanguíneo. Los estudios han demostrado que timolol no se dializa fácilmente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico:

Preparados contra el glaucoma y mióticos, agentes betabloqueantes, timolol, combinaciones

Código ATC: S01E D 51

Mecanismo de acción

Dorzolamida/Timolol Teva consta de dos principios activos: dorzolamida hidrocloreto y timolol maleato. Cada uno de estos dos componentes disminuye la presión intraocular elevada reduciendo la secreción de humor acuoso, aunque utilizando cada uno diferentes mecanismos de acción.

Dorzolamida hidrocloreto es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares de los ojos disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente enlenteciendo la formación de iones bicarbonato con la subsiguiente reducción del transporte de sodio y fluido. Timolol maleato es un agente bloqueante no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos.

Por ahora, no está claramente establecido el mecanismo exacto de acción a través del cual el timolol maleato reduce la presión intraocular, aunque un estudio con fluoresceína y estudios de tonografía indican que la acción predominante puede estar relacionada con una formación acuosa reducida. Sin embargo, también se ha observado en algunos estudios, un ligero incremento de la facilidad de flujo. El efecto combinado de estos dos agentes ocasiona una reducción adicional de la presión intraocular (PIO) en comparación con la administración de cualquiera de los principios activos por separado.

Tras la administración tópica, Dorzolamida/Timolol Teva reduce la presión intraocular elevada, relacionada o no con glaucoma. El aumento de la presión intraocular es un factor de riesgo principal en la patogenia de las lesiones del nervio óptico y de la pérdida glaucomatosa del campo visual. Dorzolamida/Timolol Teva reduce la presión intraocular sin los efectos adversos más frecuentes de los mióticos, tales como ceguera nocturna, espasmos acomodativos y constricción pupilar.

Efectos farmacodinámicos

Eficacia y seguridad clínicas Se llevaron a cabo ensayos clínicos de hasta 15 meses de duración para comparar el efecto sobre el descenso de la PIO de Dorzolamida/Timolol Teva administrado 2 veces al día (por la mañana y al acostarse) con dosis de timolol al 0,5% y dorzolamida al 2,0% administrados individualmente- y concomitantemente- a pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, para los que el tratamiento concomitante fue considerado adecuado en los ensayos. En los estudios fueron incluidos tanto pacientes no tratados como pacientes no controlados adecuadamente con monoterapia de timolol. Antes de su inclusión en el estudio, la mayoría de los pacientes habían sido tratados con monoterapia de betabloqueantes tópicos. En un análisis de los estudios combinados, el efecto de reducción de la PIO de Dorzolamida/Timolol Teva administrado 2 veces al día fue superior que la monoterapia con dorzolamida al 2% administrado 3 veces al día o que la de timolol al 0,5% administrado 2 veces al día. El efecto de la reducción de la PIO de Dorzolamida/Timolol Teva administrado 2 veces al día fue equivalente al del tratamiento concomitante con dorzolamida administrado 2 veces al día y timolol administrado 2 veces al día.

El efecto de reducción de la PIO de Dorzolamida/Timolol Teva administrado 2 veces al día fue demostrado cuando se determinó ésta a distintas horas a lo largo del día y este efecto se mantuvo durante la administración a largo plazo.

Población pediátrica

Se ha realizado un ensayo controlado de 3 meses de duración, con el objetivo primario de documentar la seguridad de la solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreto 2 % en niños menores de 6 años de edad. En este ensayo, 30 pacientes con menos de seis años e igual o mayores de 2 años, cuya presión intraocular no estaba adecuadamente controlada con la monoterapia con dorzolamida o timolol, recibieron Dorzolamida/Timolol Teva en una fase abierta. No se ha establecido la eficacia en estos pacientes. En este pequeño grupo de pacientes, la administración de Dorzolamida/Timolol Teva dos veces al día fue por lo

general bien tolerada, 19 pacientes completaron el tratamiento y 11 lo interrumpieron por cirugía, un cambio de medicación u otras razones.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Dorzolamida hidrocloreuro:

A diferencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, la administración tópica de dorzolamida hidrocloreuro permite al principio activo ejercer su efecto directamente sobre los ojos a una dosis sustancialmente menor y, por lo tanto, con una menor exposición sistémica. En ensayos clínicos, esto se tradujo en una reducción de la PIO sin los trastornos acidobásicos ni las alteraciones electrolíticas características de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Cuando se aplica tópicamente, la dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Para evaluar la potencial inhibición sistémica de la anhidrasa carbónica (AC) tras la administración tópica, se determinaron la concentración del principio activo y de los metabolitos en el plasma y en los hematíes, y la inhibición de la anhidrasa carbónica en los hematíes. Durante la administración crónica, dorzolamida se acumula en los hematíes como resultado de la unión selectiva a la AC-II, mientras en el plasma se mantienen concentraciones extraordinariamente bajas del principio activo libre. El principio activo original forma un único metabolito N-desetilado, que inhibe la AC-II con menos potencia que el principio activo original, aunque también inhibe un isoenzima menos activo (AC-I). El metabolito se acumula también en los hematíes, donde se une principalmente a la AC-I. Dorzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 33%). Dorzolamida se excreta inalterada principalmente por la orina; el metabolito también se excreta por la orina. Al finalizar la dosificación, dorzolamida se elimina de los hematíes de manera no lineal, dando lugar inicialmente a un rápido descenso de la concentración del principio activo, seguido de una fase de eliminación más lenta con una semivida de alrededor de cuatro meses.

Cuando dorzolamida se administró por vía oral para simular la máxima exposición sistémica tras una administración ocular tópica a largo plazo, el estado de equilibrio se alcanzó a las 13 semanas. En el estado de equilibrio, no existía virtualmente nada de principio activo libre o de metabolito en plasma; la inhibición de la AC en los hematíes fue menor que la que se suponía que era necesaria para conseguir un efecto farmacológico sobre la función renal o sobre la respiración. Tras la administración crónica de dorzolamida hidrocloreuro tópica se observaron resultados farmacocinéticos semejantes. Sin embargo, algunos pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (CrCl estimado de 30-60 ml/min) presentaban concentraciones superiores de metabolito en los hematíes, aunque no se apreciaron diferencias importantes en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni los efectos secundarios directamente atribuibles a este hallazgo fueron clínicamente significativos.

Timolol maleato

En un estudio de concentración plasmática del principio activo en seis sujetos, se determinó la exposición sistémica a timolol tras la administración tópica dos veces al día de solución oftálmica de timolol maleato al 0,5%. La concentración media del pico plasmático después de la aplicación de la mañana fue de 0,46 ng/ml y tras la dosificación de la tarde fue de 0,35 ng/ml.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad ocular y sistémico de los distintos componentes está bien establecido.

Dorzolamida

Se observaron malformaciones de los cuerpos vertebrales, en conejos que recibieron dosis maternotóxicas de dorzolamida asociado con acidosis metabólica.

Timolol

Los estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico.

Además, en animales tratados tópicamente con soluciones oftálmicas de dorzolamida hidrocloreto y de timolol maleato, no se apreciaron efectos secundarios oculares, ni tampoco en aquellos a los que se administró concomitantemente dorzolamida hidrocloreto y timolol maleato. Los estudios in vivo e in Vitro con cada uno de los componentes no revelaron un potencial mutagénico. Por lo tanto, a dosis terapéuticas de Dorzolamida/Timolol Teva, no cabe esperar riesgos significativos para la seguridad en el hombre.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidroxietil celulosa
Manitol
Citrato de sodio dihidrato
Hidróxido de sodio (para ajustar pH)
Cloruro de benzalconio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años
Tras la primera apertura del envase: 28 días máximo.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C
No refrigerar o congelar

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Dorzolamida/Timolol Teva 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución se encuentra envasado en un frasco blanco de LDPE de 5 ml de capacidad equipado con un aplicador gotero blanco de LDPE cerrado con una tapa amarilla de HDPE sellada.

Tamaños de envase:

1 x 5 ml (un envase de 5 ml)
2 x 5 ml (dos envases de 5 ml)
3 x 5 ml (tres envases de 5 ml)
6 x 5 ml (seis envases de 5 ml)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta.

Alcobendas. 28108 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Teva colirio en solución., nº Registro: **72.715**

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2017