

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 20 mg de dorzolamida (como hidrocloreto de dorzolamida) y 5 ml de timolol (como timolol maleato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ml de colirio en solución 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 acuosa transparente, incolora, ligeramente viscosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dorzolamida/Timolol STADA 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

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

Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tópico, dorzolamida/timolol 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.

A fin de garantizar la dosificación correcta, la punta del gotero no debe ser ensanchada.

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.

Se debe informar a los pacientes de la correcta manipulación de Dorzolamida/Timolol STADA.

Forma de administración

1. Antes de utilizar el medicamento por primera vez, asegúrese de que la tira de seguridad del cuello del frasco esté intacta. Cuando el frasco no se ha abierto aún, es normal la existencia de un espacio entre el frasco y el capuchón.

2. Retirar el capuchón del frasco.
3. Inclina 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 hasta dispensar una sola gota en el ojo. **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 frasco con el capuchón inmediatamente después de usarlo.

Cuando se utiliza la oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar como resultado una disminución de los efectos secundarios sistémicos y un aumento en 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 entre 2 y 6 años, ver sección 5.1).

4.3. Contraindicaciones

Dorzolamida/timolol está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los 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, bloqueo sinoauricular, enfermedad del nódulo sinusal, 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

Como otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento puede absorberse sistémicamente.

Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas observadas con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos.

Tras la administración oftálmica tópica, la incidencia de reacciones adversas sistémicas es menor que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver 4.2.

Trastornos cardíacos

En los pacientes con enfermedades cardiovasculares (enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y terapia de hipotensión con beta-bloqueantes, debe ser evaluada críticamente y debe ser considerada una terapia con otros principios activos. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser observados para detectar signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los beta-bloqueantes sólo deben administrarse con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Se han notificado reacciones cardiacas incluyendo muerte raramente relacionada con insuficiencia cardiaca después de la administración de timolol maleato.

Trastornos vasculares

Los pacientes con alteración/trastornos severos de la circulación periférica (por ejemplo, las formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios

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

Dorzolamida /timolol se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve / moderada (EPOC) y sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial.

Insuficiencia hepática

Dorzolamida/timolol no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Inmunología e hipersensibilidad

Como otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento puede absorberse sistémicamente. El compuesto dorzolamida es una sulfonamida. Por lo tanto, con la administración tópica, puede presentarse el mismo tipo de reacciones adversas que se presentan con la administración sistémica de sulfonamidas, incluidas reacciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se presentasen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, interrumpir el uso de este medicamento.

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

Reacciones anafilácticas

Durante la administración de beta-bloqueantes, los pacientes con historia clínica de atopia o antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a estos alérgenos y pueden no responder a la dosis habitual de adrenalina utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Tratamiento concomitante

No se recomienda la siguiente medicación concomitante:

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

Retirada del tratamiento

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

Efectos adicionales del bloqueo beta

Hipoglucemia / diabetes

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los beta-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes pueden enmascarar también 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.

Otros agentes beta-bloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos de los beta-bloqueantes pueden potenciarse si timolol se administra a los pacientes que ya reciben un agente beta-bloqueador. La respuesta de estos pacientes deben ser cuidadosamente observados. El uso de dos bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos no está recomendado (ver sección 4.5).

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, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que dorzolamida / timolol 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.

Otros

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

Enfermedades de la córnea

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.

Los beta-bloqueantes oftálmicos pueden inducir a la sequedad de los ojos.

Los pacientes con enfermedades de la córnea deben ser tratados con precaución.

Desprendimiento de la coroides

El desprendimiento de la coroides se ha notificado con la administración de terapia supresora acuosa (e.j. timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

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

Los preparados beta -bloqueantes oftalmológicos pueden bloquear los efectos sistémicos beta-agonistas e.j. de la adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté recibiendo timolol.

Utilización de lentes de contacto

Dorzolamida/Timolol STADA contiene el conservante cloruro de benzalconio, que puede ocasionar irritación ocular. El cloruro de benzalconio puede alterar el color de las lentes blandas de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada. Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

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

Con dorzolamida/timolol no se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa.

En los ensayos clínicos, dorzolamida/timolol 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).

Hay un potencial de efectos aditivos resultando en hipotensión y/o bradicardia marcada cuando los beta-bloqueantes oftálmicos en solución se administran de forma concomitante con bloqueantes de los canales del calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina e inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) orales.

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

El componente dorzolamida de dorzolamida/timolol STADA es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y aunque la administración es tópica, su absorción es sistémica. En estudios clínicos, el colirio en solución de hidrocloreto de dorzolamida no se ha asociado a alteraciones ácido-base. Sin embargo, se han informado alteraciones con inhibidores de la anhidrasa carbónica orales resultando, en algún caso, interacciones medicamentosas (p.ej. toxicidad asociada con terapias con elevadas dosis de salicilatos). Por tanto, estas interacciones pueden darse potencialmente en pacientes que reciban dorzolamida/timolol.

Se han notificado ocasionalmente midriasis resultantes del uso concomitante de beta-bloqueantes oftálmicos 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

Dorzolamida/timolol no debe utilizarse durante el embarazo.

Dorzolamida

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

Timolol

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

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformaciones, pero muestran un riesgo de retraso de crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en el neonato los signos y síntomas de bloqueo beta (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) 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.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de dorzolamida y timolol sobre la fertilidad.

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, a dosis terapéuticas de timolol en gotas para los ojos, no es probable que una cantidad suficiente pueda estar presente en la leche materna para producir síntomas clínicos de beta-bloqueo en el bebé. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Dorzolamida/timolol no se debe usar durante la lactancia.

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 efectos secundarios 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, no se observaron reacciones adversas específicas asociadas a dorzolamida/timolol; las reacciones adversas se limitaron a las descritas previamente con hidrocloreuro de dorzolamida y/o con timolol maleato. En general, las reacciones adversas fueron leves y no requirieron la interrupción.

En el curso de los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con dorzolamida/timolol. Alrededor del 2,4% de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con dorzolamida / timolol 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 o uno de sus componentes, 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 ($< 1/10.000$) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso:

Colirio en solución de hidrocloreuro de dorzolamida:

Frecuentes: cefalea*.

Raros: mareos*, parestesia*.

Colirio en solución de timolol maleato:

Frecuentes: cefalea*.

Poco frecuentes: mareos*, depresión*.

Raros: insomnio*, pesadillas*, pérdida de memoria, parestesia*, aumento en los síntomas y signos de miastenia gravis, disminución de la libido*, accidente cerebrovascular*.

No conocida: alucinaciones[#]

Trastornos oculares:

Colirio en solución de dorzolamida/timolol:

Muy frecuentes: ardor y escozor

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

Colirio en solución de hidrocloreuro de dorzolamida:

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)*

No conocida: sensación de cuerpo extraño en los ojos

Colirio en solución de timolol maleato:

Frecuentes: signos y síntomas de irritación ocular como 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)*

Trastornos del oído y del laberinto:

Colirio en solución de timolol maleato:

Raros: tinnitus*

Trastornos cardiacos y vasculares:

Colirio en solución de dorzolamida/timolol:

Raras: palpitaciones

Colirio en solución de dorzolamida/timolol:

No conocida: taquicardia, hipertensión

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: bradicardia*, síncope*

Raras: hipotensión*, dolor torácico*, edema*, arritmia*, insuficiencia cardíaca congestiva*, bloqueo cardíaco*, parada cardíaca*, isquemia cerebral, claudicación, fenómeno de Raynaud*, manos y pies fríos*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Colirio en solución de dorzolamida/timolol:

Frecuentes: sinusitis.

Raras: respiración entrecortada, fallo respiratorio, rinitis

Colirio en solución de hidrocloreuro de dorzolamida:

Raras: epistaxis*

No conocida: disnea

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: disnea*

Raras: broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente)*, tos*

Trastornos gastrointestinales:

Colirio en solución de dorzolamida/timolol:

Muy frecuentes: alteración del gusto

Colirio en solución de hidrocloreuro de dorzolamida:

Frecuentes: náuseas*

Raras: irritación de garganta, boca seca*

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: náuseas*, dispepsia*

Raras: diarrea, boca seca*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Colirio en solución de dorzolamida/timolol:

Raras: dermatitis de contacto, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Colirio en solución de hidrocloreuro de dorzolamida:

Raras: erupción cutánea*

Colirio en solución de timolol maleato:

Raras: alopecia*, erupción psoriasisiforme o exacerbación de psoriasis*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Colirio en solución de timolol maleato:

Raras: lupus eritematoso sistémico

Trastornos renales y urinarios:

Colirio en solución de dorzolamida/timolol:

Poco frecuentes: urolitiasis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Colirio en solución de timolol maleato:

Raras: enfermedad de Peyronie*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Colirio en solución de dorzolamida/timolol:

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

Colirio en solución de hidrocloreuro de dorzolamida:

Frecuentes: astenia/fatiga*

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: astenia/fatiga*

*Estas reacciones adversas también se observaron con colirio en solución de dorzolamida / timolol durante la experiencia tras la comercialización.

Reacciones adversas observadas con timolol.

Pruebas de laboratorio

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

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar efectos adversos similares como se ha visto con agentes betabloqueantes sistémicos. Tras la administración oftálmica tópica, la incidencia de reacciones adversas sistémicas es menor que para la administración sistémica. Las reacciones adversas mencionadas incluyen reacciones observadas dentro de la clase de los beta-bloqueantes oftálmicos.

Otras reacciones adversas se han visto con beta-bloqueantes oftálmicos y potencialmente pueden ocurrir con dorzolamida/timolol (frecuencia desconocida):

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

No conocida: Hipoglucemia.

Trastornos cardíacos:

Desconocida: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos gastrointestinales:

No conocida: Dolor abdominal, vómitos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

No conocida: Mialgia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

No conocida: Disfunción sexual.

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 accidental o deliberada.

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 cardiaca. 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 hidrocloreuro de dorzolamida en humanos. Se ha notificado somnolencia con la administración oral. Con la administración tópica se han notificado: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anómalos y disfagia.

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

El colirio en solución de dorzolamida/timolol consta de dos principios activos: hidrocloreuro de dorzolamida 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.

Hidrocloreuro de dorzolamida 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 betaadrenérgicos. 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 fármacos ocasiona una reducción adicional de la presión intraocular (PIO) en comparación con la administración de cualquiera de los componentes por separado.

Tras la administración tópica, el colirio en solución de dorzolamida/timolol 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. El colirio en solución de dorzolamida/timolol reduce la presión intraocular sin los efectos secundarios más comunes de los mióticos, tales como ceguera nocturna, espasmos acomodativos y constricción pupilar.

Efectos farmacodinámicos

Efectos clínicos:

Pacientes adultos

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 colirio en solución 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 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 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 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 hidrocloreuro de dorzolamida 2 % en niños menores de 6 años de edad. En este estudio, 30 pacientes entre 2 y 6 años, cuya presión intraocular no estaba adecuadamente controlada con la monoterapia con dorzolamida o timolol, recibieron dorzolamida/timolol colirio en solución en una fase abierta. No se ha establecido la eficacia en estos pacientes. En este pequeño grupo de pacientes, la administración de dorzolamida/timolol colirio en solución 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

Hidrocloreuro de dorzolamida

A diferencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, la administración tópica de hidrocloreuro de dorzolamida 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 acido-básicos 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 hidrocloreuro de dorzolamida 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 hidrocloreto de dorzolamida y de timolol maleato, no se apreciaron efectos secundarios oculares, ni tampoco en aquéllos a los que se administró concomitantemente hidrocloreto de dorzolamida 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, no cabe esperar riesgos significativos para la seguridad en el hombre.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)
Hidroxietil celulosa
Citrato de sodio (E331)
Hidróxido de sodio (E524) para ajustar pH
Cloruro de benzalconio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

3 años.
Después de la primera apertura del envase: 28 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Dispensador oftálmico en frasco, blanco, opaco, de polietileno de media densidad, con un gotero de LDPE, precintado con un tapón de rosca de HDPE, que se presenta en una caja de cartón.

Tamaño del envase: 1, 3 o 6 frascos de 5 ml cada uno.

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

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74.610

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

Julio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2023