

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dorzolamida/Timolol Viatris 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de colirio en solución contiene 0,15 mg de cloruro de benzalconio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución acuosa incolora, transparente, ligeramente viscosa con un pH entre 5,4 y 5,8 y una osmolaridad de 242-323 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dorzolamida/Timolol Viatris 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 Viatris dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados.

Si se está utilizando otro agente oftálmico tópico, Dorzolamida/Timolol Viatris y el otro agente debe 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: no se debe agrandar la punta del dispensador.

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 los frascos.

Forma de administración

Por vía oftálmica.

Instrucciones de uso

1. Lávese las manos.
2. Abra el frasco. Tenga especial cuidado que la punta del gotero del envase no toque el ojo, la piel de alrededor o el dedo.
3. Inclíne la cabeza hacia atrás y sostenga el frasco boca abajo sobre el ojo.
4. Tire del párpado inferior hacia abajo y mire arriba. Aguantando y presione ligeramente el frasco por las caras aplanadas y deje caer una gota en la separación entre el párpado inferior y el ojo.
5. Presione con un dedo la esquina junto a la nariz de su ojo, o cierre los párpados durante 2 minutos. Esto ayuda a que el medicamento no vaya al resto del cuerpo.
6. Repita los pasos del 3 al 5 en el otro ojo si se lo ha indicado su médico.
7. Vuelva a colocar el capuchón y cierre bien el frasco.

Cuando se realiza la oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar lugar a una disminución en las reacciones adversas sistémicas y a 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 ≥ 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, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
- bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con un 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 agentes oftálmicos de aplicación tópica, dorzolamida/timolol se absorbe sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden presentarse el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras que las vistas con la administración sistémica de los beta-bloqueantes. La incidencia de reacciones adversas después de la administración tópica oftálmica es menor que por administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Trastornos cardíacos:

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal y fallo cardíaco) y en terapia para la hipotensión con agentes beta-bloqueantes, deben monitorizarse críticamente y se debe considerar la terapia con otros principios activos.

Se deben monitorizar los pacientes con enfermedades cardiovasculares para detectar signos de deterioro de la enfermedad y de las reacciones adversas.

Sólo se deben administrar con precaución los beta-bloqueantes a pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción.

Trastornos vasculares:

Deben tratarse con precaución los pacientes con alteraciones/trastornos circulatorios periféricos severos (es decir, formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios:

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

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

Insuficiencia hepática

Este medicamento 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 agentes oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento puede absorberse sistémicamente. Dorzolamida contiene un grupo sulfamido, que también está presente en las sulfonamidas. Por lo tanto, con la administración tópica, puede presentarse el mismo tipo de reacciones adversas asociadas con la administración sistémica de sulfamidas, incluidas reacciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica. Si se presentasen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, interrumpir el uso de este preparado.

Con este medicamento 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 este medicamento.

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

Tratamiento concomitante

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de los beta-bloqueantes pueden potenciarse si timolol se administra a pacientes que ya reciben un agente beta-bloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe controlarse estrictamente. No se recomienda el uso de dos agentes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

El uso de la dorzolamida con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica no está recomendado.

Retirada de la terapia

Al igual que con beta-bloqueantes 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 betabloqueo

Hipoglucemia/diabetes:

Los beta-bloqueantes deben administrarse con precaución a los pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o pacientes con diabetes lábil, puesto que los beta-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Los beta-bloqueantes también pueden enmascarar los síntomas de hipertiroidismo.

Una retirada brusca de la terapia beta-bloqueante puede precipitar un empeoramiento de los síntomas.

Enfermedades de la córnea:

Los beta-bloqueantes oftálmicos pueden inducir la sequedad de los ojos. Los pacientes con enfermedades de la córnea deben tratarse con precaución.

Anestesia quirúrgica:

Las preparaciones oftalmológicas beta-bloqueantes pueden bloquear los efectos betaagonistas sistémicos, por ejemplo, de la adrenalina. Se debe informar al anestesta si el paciente está utilizando timolol.

La terapia con beta-bloqueantes 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 este medicamento, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que Dorzolamida/Timolol Viartis 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 este medicamento.

Otros

El tratamiento de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de los agentes hipotensores oculares. Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

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 pacientes con recuentos bajos de células endoteliales tienen un mayor riesgo de sufrir edemas corneales. Prescribir con precaución en estos grupos de pacientes.

Desprendimiento de la coroides

Tras los procedimientos de filtración, con la administración de tratamientos supresores acuosos (por ejemplo, timolol, acetazolamida) se han descrito desprendimientos coroides.

Al igual que con el uso de otros medicamentos 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.

Población pediátrica

Ver sección 5.1.

Cloruro de benzalconio

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.

Uso de lentes de contacto

Este medicamento contiene el conservante cloruro de benzalconio. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede alterar el color de las lentes de contacto blandas.

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 del dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con dorzolamida/timolol.

En los ensayos clínicos, este medicamento 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 aspirina y hormonas (p. ej. estrógenos, insulina, tiroxina).

Cuando se administra la solución beta-bloqueante oftálmica simultáneamente con bloqueadores de los canales de calcio orales, medicamentos para la reducción de las catecolaminas, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina o narcóticos o inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) existe la posibilidad de que se presenten efectos aditivos que resulten en hipotensión o en bradicardia acusada.

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 cardíaca, depresión).

Aunque dorzolamida/timolol solo tiene un efecto escaso o nulo sobre el tamaño de la pupila, se ha notificado midriasis ocasionalmente como resultado del uso concomitante de beta-bloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Los beta-bloqueantes 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 adecuados sobre el uso de timolol en mujeres embarazadas. Timolol no debe utilizarse 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 los beta-bloqueantes se administran por vía oral. Además, se han observado en recién nacidos signos y síntomas de beta-bloqueantes (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia), cuando los beta-bloqueantes se han administrado hasta el parto. Si se administra este medicamento hasta el parto, el neonato debe ser cuidadosamente monitorizado durante los primeros días de vida.

Lactancia

Se desconoce si dorzolamida se excreta en 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, no es probable que, a las dosis terapéuticas de timolol colirio,

éste se encuentre en la leche materna en una cantidad suficiente para producir síntomas clínicos del tratamiento con los beta-bloqueantes en el bebé. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Si se precisa el tratamiento con dorzolamida/timolol no se recomienda la lactancia materna.

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 ensayos clínicos con Dorzolamida/Timolol Viatriis, las reacciones adversas observadas fueron coherentes a las descritas previamente con dorzolamida hidrocloreto y/o con timolol maleato.

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 este medicamento 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).

Como ocurre con otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, dorzolamida/timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar efectos adversos similares a los observados con la administración sistémica de agentes beta-bloqueantes. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración por vía oftálmica es menor que para la administración sistémica.

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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Trastornos del sistema inmune:

Solución oftálmica de dorzolamida/timolol

Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluidos angioedema, urticaria, prurito, erupción cutánea y anafilaxia

Solución oftálmica de timolol maleato

Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluidos angioedema, urticaria, erupción cutánea localizada o generalizada, anafilaxia

*Frecuencia no conocida**:* prurito

Trastornos metabólicos y de la nutrición:

Solución oftálmica de timolol maleato

*Frecuencia no conocida**:* hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos:

Solución oftálmica de timolol maleato

Poco frecuentes: depresión*

Raras: insomnio*, pesadillas*, pérdida de memoria

*Frecuencia no conocida**:* alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso:

Solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro

Frecuentes: cefalea*

Raras: mareos*, parestesia*

Solución oftálmica de timolol maleato

Frecuentes: cefalea*

Poco frecuentes: mareos*, síncope*

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

Trastornos oculares:

Solución oftálmica de dorzolamida/timolol

Muy frecuentes: ardor y escozor

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

Frecuencia no conocida: sensación de cuerpo extraño en el ojo

Solución oftálmica 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

Solución oftálmica de timolol maleato

Frecuentes: signos y síntomas de irritación ocular, incluidos blefaritis*, queratitis*, disminución de la sensibilidad de la córnea, xeroftalmia*

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**:* prurito, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión de la córnea.

Trastornos del oído y del laberinto:

Solución oftálmica de timolol maleato

Raras: tinnitus*

Trastornos cardiacos:

Solución oftálmica de timolol maleato

Poco frecuentes: bradicardia*

Raras: dolor torácico*, palpitaciones*, edema*, arritmia*, insuficiencia cardíaca congestiva*, parada cardíaca*, bloqueo cardíaco

*Frecuencia no conocida**:* bloqueo atrioventricular, insuficiencia cardíaca

Solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro

*Frecuencia no conocida**:* palpitaciones, taquicardia

Trastornos vasculares:

Solución oftálmica de timolol maleato

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

Solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro
Frecuencia no conocida: hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Solución oftálmica de dorzolamida/timolol

Frecuentes: sinusitis

Raras: respiración entrecortada, fallo respiratorio, rinitis, broncoespasmo (rara vez)

Solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro

Raras: epistaxis*

*Frecuencia no conocida**:* disnea

Solución oftálmica de timolol maleato

Poco frecuentes: disnea*

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

Trastornos gastrointestinales:

Solución oftálmica de dorzolamida/timolol

Muy frecuentes: disgeusia

Solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro

Frecuentes: náuseas*

Raras: irritación de garganta, boca seca*

Solución oftálmica 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:

Solución oftálmica de dorzolamida/timolol

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

Solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro

Raras: erupción cutánea*

Solución oftálmica de timolol maleato

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

*Frecuencia no conocida**:* erupción en 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:

Solución oftálmica de dorzolamida/timolol

Poco frecuentes: urolitiasis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Solución oftálmica 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:

Solución oftálmica de dorzolamida hidrocloruro

Frecuentes: astenia/fatiga*

Solución oftálmica de timolol maleato

Poco frecuentes: astenia/fatiga*

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

** Se han observado reacciones adversas adicionales con beta-bloqueantes oftálmicos que podrían producirse con dorzolamida/timolol.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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.

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 hidrocloruro 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.

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 beta-bloqueantes, combinaciones con timolol, código ATC: S01E D 51

Mecanismo de acción

Dorzolamida/timolol consta de dos componentes: 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 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 agentes 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, este medicamento 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. Este medicamento 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 beta-bloqueantes tópicos. En un análisis de los estudios combinados, el efecto de reducción de la PIO de dorzolamida/timolol colirio en solución 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 colirio en solución 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 colirio en solución 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 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 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

Dorzolamida Hidrocloreto

A diferencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, la administración tópica de dorzolamida hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 aquéllos 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, 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)
Cloruro de benzalconio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura del envase: 28 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El dispensador oftálmico consta de un frasco blanco opaco de polietileno de densidad media con un gotero de punta sellada de baja densidad y una tapa de polietileno de alta densidad con una tira de seguridad dentro del envase de cartón.

Tamaño de 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

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74690

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

Fecha de la primera autorización: 25/octubre/2011

Fecha de la última renovación: 27/septiembre/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)