

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

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 0,075 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, ligeramente viscosa, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dorzolamida/Timolol Aurovitas 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 Aurovitas dos veces al día en el ojo u ojos afectados (en el saco conjuntival).

Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tópico, este otro medicamento debe ser administrado al menos con diez minutos de diferencia.

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).

Forma de administración

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 el ojo o con las estructuras que los rodean. Con el fin de asegurar una dosis correcta – la punta del gotero no se debe ensanchar.

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 la solución oftálmica Dorzolamida/Timolol Aurovitas.

1. Antes de utilizar el medicamento por primera vez, asegúrese de que la tira de seguridad en la parte delantera 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. Arrancar la tira de seguridad para romper el precinto.
3. Incline la cabeza hacia atrás y separe el párpado inferior ligeramente, formando una pequeña separación entre el párpado y el ojo.
4. Invertir el frasco y apretar hasta dispensar una sola gota en el ojo. **NO TOQUE EL OJO NI EL PÁRPADO CON LA PUNTA DEL GOTERO.**
5. Si es necesario, se deben repetir los pasos 3 y 4 con el otro ojo.
6. Poner la tapa y cerrar el frasco inmediatamente después de su uso.

La absorción sistémica se reduce en caso de oclusión nasolagrimal o si se cierran los párpados durante 2 minutos. Esto puede producir una disminución de las reacciones adversas sistémicas y un aumento de la actividad local.

4.3. Contraindicaciones

Dorzolamida/Timolol Aurovitas está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva aérea, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
- Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular síndrome del seno enfermo, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca
- Manifiesta, shock cardiogénico
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o acidosis hiperclorémica
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dorzolamida/timolol se absorbe sistémicamente como otros agentes oftálmicos de aplicación tópica. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol maleato, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, que se observan con agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es menor que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Reacciones cardiovasculares/respiratorias

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej. enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) en tratamiento hipotensor con beta-bloqueantes deben ser evaluados de forma crítica y debe considerarse su tratamiento con otras sustancias activas. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser vigilados por si aparecen signos de empeoramiento de estas enfermedades y reacciones adversas.

Los betabloqueantes sólo deben administrarse con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción,

Los pacientes con alteraciones/trastornos circulatorios periféricos graves (es decir, formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Debido al timolol maleato, antes de comenzar el tratamiento con Dorzolamida/Timolol Aurovitas se debe controlar adecuadamente la insuficiencia cardiaca. En pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca grave, se deben vigilar los signos de insuficiencia cardiaca y comprobar la frecuencia del pulso.

Tras la administración de timolol maleato se han notificado reacciones respiratorias y cardiacas, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma, y raramente muerte asociada con insuficiencia cardiaca.

Dorzolamida/timolol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada y solamente si el beneficio potencial es mayor que el riesgo potencial.

Insuficiencia hepática

Dorzolamida/timolol colirio en solución no se ha 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. El componente de la dorzolamida es una sulfonamida. Por lo tanto, con la administración tópica pueden presentarse los mismos tipos de reacciones adversas que se presentan con la administración sistémica de sulfonamidas, incluyendo reacciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidémica tóxica. Si se presentasen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, interrumpir el uso de este preparado.

Con Dorzolamida/Timolol colirio en solución 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 Aurovitas.

Reacciones anafilácticas

Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con antecedentes 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. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizadas 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

Otros agentes betabloqueantes

Cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un agente betabloqueante sistémico, se puede potenciar el efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico. Debe vigilarse estrechamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

Retirada 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

Los betabloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes inestable, debido a que los betabloqueantes puede enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

La terapia con betabloqueantes puede enmascarar algunos síntomas 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 se ha asociado 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 colirio en solución, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que Dorzolamida/Timolol Aurovitas 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 Aurovitas.

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 se ha estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

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 debe usarse con precaución en estos pacientes.

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de los ojos. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

Desprendimiento coroideo

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

Al igual que con el uso de otros fármacos antiglaucoma, se ha notificado una disminución en la respuesta a timolol maleato oftálmico después de un tratamiento 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 diferencia significativa en la presión intraocular media después de la estabilización inicial.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftalmológicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos de beta-agonistas sistémicos p.ej. de adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando el paciente está recibiendo timolol.

Utilización de lentes de contacto

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. 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 del dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con Dorzolamida/Timolol colirio en solución no se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa.

En ensayos clínicos, dorzolamida/timolol colirio en solución fue 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).

Sin embargo, cuando se administra la solución oftálmica de timolol maleato conjuntamente con bloqueantes de los canales de calcio, fármacos causantes de depleción de las catecolaminas o agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, narcóticos, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) y guanetidina, existe la posibilidad de que se presenten efectos aditivos e hipotensión y/o marcada bradicardia.

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

El componente dorzolamida de Dorzolamida/Timolol Aurovitas es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y aunque se administre por vía tópica, se absorbe a nivel sistémico. En ensayos clínicos, no se asoció la solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro con alteraciones ácido-base. Sin embargo, estas alteraciones se han notificado con inhibidores de la anhidrasa carbónica orales y, en algunos casos, han resultado en interacciones con medicamentos (p. ej. toxicidad asociada al tratamiento con dosis altas de salicilatos). Por lo tanto, en pacientes que reciben Dorzolamida/Timolol Aurovitas se debe considerar el potencial de tales interacciones con medicamentos.

Aunque Dorzolamida/Timolol Aurovitas solo, tiene un efecto escaso o nulo sobre el tamaño de la pupila, ocasionalmente se ha notificado midriasis como resultado del uso concomitante de timolol maleato oftálmico con 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 seguir a la retirada de clonidina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes relativos al uso de dorzolamida/timolol en mujeres embarazadas. Dorzolamida/timolol no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Dorzolamida

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

Timolol

Estudios epidemiológicos no han revelado malformaciones pero muestran un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de betabloqueo (p.ej. bradicardia, hipotensión, distrés respiratorio e hipoglucemia) en neonatos cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Si se administra dorzolamida/timolol 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 observó un descenso en la ganancia del peso de la progenie.

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, no es probable que administrando dosis terapéuticas de dorzolamida/timolol en colirio, estén presentes en la leche materna cantidades suficientes para producir síntomas clínicos de betabloqueo en el bebé. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

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 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 acontecimientos adversos específicos asociados a dorzolamida/timolol; las reacciones adversas se limitaron a las previamente notificadas con dorzolamida hidrocloreuro y/o con timolol maleato. En general, las reacciones adversas frecuentes fueron leves y no causaron la interrupción del tratamiento.

Durante los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con dorzolamida/timolol colirio en solución. Aproximadamente el 2,4% de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con dorzolamida/timolol colirio en solución debido a reacciones adversas oculares locales y aproximadamente el 1,2% de todos los pacientes lo interrumpieron debido a reacciones adversas locales que sugerían alergia o hipersensibilidad (tales como inflamación del párpado y conjuntivitis).

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe sistémicamente. Esto puede producir reacciones adversas similares a las observadas con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es menor que en la administración sistémica. Las reacciones adversas enumeradas a continuación incluyen reacciones observadas con betabloqueantes oftálmicos.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con dorzolamida/timolol colirio en solución o uno de sus componentes, bien durante los ensayos clínicos o durante la experiencia post-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 inmunológico

Solución oftálmica de timolol maleato

Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, prurito, reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo 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

Trastornos del sistema nervioso

Solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro:

Frecuentes: cefalea*

Raras: mareos*, parestesia*

Solución oftálmica de timolol maleato:

Frecuentes: cefalea*

Poco frecuentes: mareos*

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

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 hidrocloreto:

Frecuentes: inflamación del párpado*, irritación del párpado*

Poco frecuentes: iridociclitis*

Raras: irritación incluyendo enrojecimiento*, dolor*, costras en el párpado*, miopía transitoria (que se resolvió al suspender el tratamiento), 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 (p.ej. ardor, escozor, picor, lagrimeo, rojez) 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, diplopia, desprendimiento coroideo (después de la cirugía de filtración) (ver sección 4.4)*

Frecuencia no conocida: visión borrosa, erosión corneal

Trastornos del oído y del laberinto

Solución oftálmica de timolol maleato:

Raras: tinnitus*

Trastornos cardíacos

Solución oftálmica de timolol maleato:

Poco frecuentes: bradicardia*

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

Frecuencia no conocida: bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca

Trastornos y vasculares

Solución oftálmica de timolol maleato:

Poco frecuentes: síncope*

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Solución oftálmica de Dorzolamida/Timolol:

Frecuentes: sinusitis

Raras: respiración entrecortada, fallo respiratorio, rinitis

Frecuencia no conocida: disnea

Solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreto:

Raras: epistaxis*

Frecuencia no conocida: disnea

Solución oftálmica de timolol maleato:

Poco frecuentes: disnea*

Raras: broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente)*, 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: dolor abdominal y vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Solución oftálmica de Dorzolamida/Timolol:

Raras: dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis 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 cutánea

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*

Frecuencia no conocida: disfunción sexual, disminución de la libido

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Solución oftálmica de Dorzolamida/Timolol:

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

Solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro:

Frecuentes: astenia/fatiga*

Solución oftálmica de timolol maleato:

Poco frecuentes: astenia/fatiga*

*Estas reacciones adversas también se observaron con la solución oftálmica de dorzolamida/timolol durante la experiencia post-comercialización.

Pruebas de laboratorio

Dorzolamida/timolol colirio en solución no se asoció con trastornos electrolíticos clínicamente significativos en ensayos 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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No existen datos disponibles en el hombre acerca de la sobredosis por ingestión de Dorzolamida/Timolol colirio en solución 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 tras sobredosis de 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 hidrocloreuro en humanos. Se ha notificado somnolencia tras la ingestión por vía 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 D51

Mecanismo de acción

Dorzolamida/Timolol colirio en solución consta de dos componentes: dorzolamida hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 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 en comparación con la administración de cualquiera de los componentes por separado.

Tras la administración tópica, Dorzolamida/Timolol colirio en solución reduce la presión intraocular elevada, relacionada o no con glaucoma. La presión intraocular elevada es un factor principal de riesgo en la patogenia de las lesiones del nervio óptico y de la pérdida glaucomatosa del campo visual.

Dorzolamida/Timolol colirio en solución reduce la presión intraocular sin las reacciones adversas frecuentes 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 de 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 fueron tratados con monoterapia de betabloqueantes 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 hidrocloreuro al 2 % en niños menores de 6 años de edad. En este ensayo, 30 pacientes entre 2 y 6 años cuya PIO no estaba adecuadamente controlada con monoterapia de 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 con 19 pacientes que completaron el periodo de tratamiento y 11 pacientes que 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 en el ojo a dosis sustancialmente menores y por lo tanto con una menor exposición sistémica. En ensayos clínicos, esto resultó 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 el potencial de la inhibición sistémica de la anhidrasa carbónica tras la administración tópica, se determinaron las concentraciones de principio activo y de metabolitos en plasma y glóbulos rojos y la inhibición de la anhidrasa carbónica en los glóbulos rojos. Durante la administración crónica, dorzolamida se acumula en los glóbulos rojos como resultado de la unión selectiva a la AC-II, mientras que en el plasma se mantienen

concentraciones extremadamente 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, pero también inhibe una isoenzima menos activa (AC-I). El metabolito se acumula también en los glóbulos rojos, 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 glóbulos rojos 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 estacionario se alcanzó a las 13 semanas. En el estado estacionario, no existía virtualmente nada de principio activo libre o de metabolito en plasma; la inhibición de la AC en los glóbulos rojos 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 tópica de dorzolamida hidrocloreuro se observaron resultados farmacocinéticos similares. Sin embargo, algunos pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina estimado de 30-60 ml/min) presentaban concentraciones superiores de metabolito en los glóbulos rojos, aunque no se atribuyeron directamente a este hallazgo diferencias significativas en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni reacciones adversas sistémicas clínicamente significativas.

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 componentes individuales está bien establecido.

Dorzolamida hidrocloreuro

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

Timolol maleato

Los estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico.

Además, en animales tratados tópicamente no se apreciaron efectos adversos oculares con soluciones oftálmicas de dorzolamida hidrocloreuro y de timolol maleato ni tampoco en aquéllos a los que se administró concomitantemente dorzolamida hidrocloreuro 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 colirio en solución, 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 ajuste del pH)
Cloruro de benzalconio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

Tras la primera apertura: 28 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco dispensador oftálmico blanco opaco de polietileno de densidad media, con un gotero de punta sellada de LDPE y un cierre de rosca de HDPE con tira de seguridad en caja de cartón.

Tamaños 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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74.906

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2011

Fecha de la última renovación: Agosto 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2017