

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dorzolamida/Timolol Farmalider 20 mg/ml + 5mg/ ml colirio en solución.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 22,26 mg de hidrocloreuro de dorzolamida, correspondientes a 20 mg de dorzolamida, y 6,83 mg de maleato de timolol, correspondientes a 5 mg de timolol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cloruro de benzalconio 0,075 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio).

Solución transparente, incolora y ligeramente viscosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o glaucoma pseudoexfoliativo, cuando la monoterapia con betabloqueantes tópicos resulta insuficiente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis es una gota en el saco conjuntival de cada ojo afectado, dos veces al día. Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tópico, Dorzolamida/Timolol Farmalider y el otro medicamento se deben administrar con un intervalo de al menos 10 minutos de diferencia.

Este medicamento no se debe administrar más de dos veces al día.

Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la dosis siguiente según lo habitual. La duración del tratamiento debe ser la recomendada por el médico.

Se debe indicar a los pacientes que se laven las manos antes de usar el medicamento, y que eviten que la punta del envase entre en contacto con el ojo o las áreas circundantes.

También se debe indicar a los pacientes que si se manipulan en forma inadecuada, los colirios se pueden contaminar con bacterias comunes que provocan infecciones oculares.

El uso de soluciones contaminadas puede provocar daños graves en el ojo y la consiguiente pérdida de la visión.

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

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos menores de dos años. (Para más información sobre la seguridad en pacientes ≥ 2 y < 6 años de edad, ver sección 5.1).

Forma de administración

- En primer lugar, lávese las manos.
- Evite tocar el ojo (o cualquier otra superficie) con la punta del frasco.
- Si usa lentes de contacto blandas, se deben retirar antes de usar las gotas y esperar 15 minutos como mínimo antes de volver a colocarlas.
- Las gotas se presentan en un frasco de plástico, con un tapón de rosca y un capuchón antipolvo con precinto de seguridad. Al usar el frasco por primera vez, abra el capuchón antipolvo girándolo en sentido horario para romper el precinto.
- Desenrosque el tapón.
- Incline la cabeza hacia atrás y mire hacia arriba.
- Baje suavemente el párpado inferior para formar una bolsa entre su párpado y su ojo.
- Sostenga el frasco en posición invertida sobre el ojo, y apriételo suavemente para que caiga una gota. **NO TOQUE SU OJO O SU PÁRPADO CON LA PUNTA DEL GOTERO.**
- Mantenga el ojo cerrado y presione con la punta de un dedo el ángulo interior del ojo, durante dos minutos. 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. Repita en el otro ojo, si el médico se lo ha indicado.

Tape el frasco después de cada uso, y ajuste el tapón sobre el gotero.

4.3. Contraindicaciones

Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos. insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.
- Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) o acidosis hiperclorémica.
- Hipersensibilidad a uno o a los principios activos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Estas contraindicaciones están basadas en los principios activos respectivos, y no son exclusivas de la combinación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones cardiovasculares/respiratorias

Como otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se puede absorber sistémicamente. Debido a la presencia del componente betaadrenérgico, timolol, se pueden producir otras reacciones adversas y reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares del mismo tipo que las que se observan con los bloqueadores beta adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Trastornos cardiacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, cardiopatía coronaria, angina de pecho de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y hipotensión, el tratamiento con betabloqueantes se debe evaluar de forma muy crítica, y se debe considerar el tratamiento con otros principios activos. Hay que estar atentos a

los pacientes con enfermedades cardiovasculares para detectar signos de deterioro de estas enfermedades así como de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes solo se deben administrar con precaución a pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.

Trastornos vasculares

Los pacientes con alteraciones/trastornos circulatorios periféricos graves (por ejemplo, formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud) se deben tratar con precaución.

Trastornos respiratorios

Tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos se han notificado reacciones respiratorias entre las que se incluyen la muerte por broncoespasmo en pacientes con asma. Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución se deben usar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve a moderada, y solamente si los posibles beneficios superan los posibles riesgos.

Insuficiencia hepática

Dorzolamida/Timolol Farmalider 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, y en consecuencia se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Inmunología e hipersensibilidad

Como otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento se puede absorber sistémicamente. La dorzolamida contiene un grupo sulfonamido, que también está presente en las sulfonamidas. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas que se observan con la administración sistémica de sulfonamidas pueden presentarse con la administración tópica, entre ellas reacciones graves tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si se producen signos de reacciones graves o hipersensibilidad, se debe suspender el uso de este medicamento.

Con Dorzolamida/Timolol Farmalider 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución se han advertido reacciones adversas oculares locales, similares a las observadas con los colirios de hidrocloreuro de dorzolamida. Si se producen dichas reacciones, se debe considerar la interrupción de Dorzolamida/Timolol Farmalider 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución.

Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o antecedentes de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida con dichos alérgenos y pueden no responder a la dosis habitual de adrenalina utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Terapia concomitante

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico pueden potenciarse cuando se administra timolol a los pacientes que ya están recibiendo un bloqueador beta sistémico. La respuesta de estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente. No se recomienda el uso de dos bloqueadores beta adrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

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

Interrupción del tratamiento

Al igual que con los betabloqueantes sistémicos, si es preciso interrumpir la administración de timolol oftálmico en pacientes con enfermedad coronaria, el tratamiento se debe suspenderse de forma gradual.

Otros efectos del betabloqueo

Hipoglucemia/diabetes

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes propensos a la hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos del hipertiroidismo. La suspensión abrupta del tratamiento con betabloqueantes puede precipitar un agravamiento de los síntomas.

Enfermedades de la córnea

Los betabloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad de los ojos. Los pacientes con enfermedades de la córnea se deben tratar con precaución.

Anestesia quirúrgica

Los preparados oftalmológicos bloqueadores beta pueden bloquear los efectos betaagonistas sistémicos, por ejemplo, de la adrenalina. Se debe informar al anestesista cuando el paciente esté recibiendo timolol.

El tratamiento con betabloqueantes también puede agravar los síntomas de miastenia gravis.

Efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica

El tratamiento con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica se ha asociado con urolitiasis, como resultado de alteraciones del equilibrio ácido-base, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculos renales. Si bien no se han observado alteraciones ácido-base con este medicamento, con escasa frecuencia se ha notificado urolitiasis. Dado que Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución contiene un inhibidor tópico de anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculos renales pueden presentar un mayor riesgo de urolitiasis mientras utilizan este medicamento.

Otros

El manejo de los pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de hipotensores oculares. Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución no se ha estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Durante el tratamiento con dorzolamida se han notificado casos de edema corneal y descompensación corneal irreversible en pacientes con defectos corneales crónicos preexistentes y/o antecedentes de cirugía intraocular. Existe un aumento potencial del desarrollo de edema corneal en pacientes con recuento de células endoteliales bajas. Se deben tomar precauciones cuando se prescribe Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución a este grupo de pacientes.

Se han notificado casos de desprendimiento coroideo con la administración de tratamiento supresos acuoso (por ejemplo, timolol, acetazolamida) tras llevar a cabo procesos de filtración.

Al igual que con el uso de otros medicamentos antiglaucoma, en algunos pacientes se ha notificado una disminución de la respuesta al maleato de timolol oftálmico tras un tratamiento prolongado. Sin embargo, en ensayos clínicos en los que se hizo un seguimiento a 164 pacientes durante al menos tres años, no se observó ninguna diferencia significativa en la presión intraocular media tras la estabilización inicial.

Uso de lentes de contacto Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución contiene cloruro de benzalconio como conservante, que puede producir irritación en los ojos. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación, y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio altera 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.

Población pediátrica

Ver la sección 5.1.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución.

En ensayos clínicos se ha utilizado Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución concomitantemente con los siguientes medicamentos sistémicos, sin evidencia de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, antagonistas del calcio, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo aspirina, y hormonas (por ejemplo, estrógenos, insulina, tiroxina).

Existe la posibilidad de que los efectos aditivos tengan como resultado hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administra solución de betabloqueantes oftálmicos de forma concomitante con bloqueantes orales de los canales de calcio, fármacos causantes de la depleción de las catecolaminas o agentes bloqueantes beta-adrenérgicos orales, antiarrítmicos (entre ellos amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanidina y opiáceos e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Se ha notificado un betabloqueo sistémico potenciado (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardiaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de la CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Aunque Dorzolamida/Timolol Farmalider por sí sola tiene poco o ningún efecto sobre el tamaño de la pupila. Ocasionalmente se ha notificado midriasis a raíz del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

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

Los bloqueantes beta-adrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión de rebote que puede seguir a la suspensión de la administración de clonidina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución no se debe utilizar durante el embarazo.

Dorzolamida

No se dispone de datos clínicos adecuados en embarazos expuestos al fármaco. En conejos, la dorzolamida provocó efectos teratogénicos a dosis maternotóxicas (ver sección 5.3).

Timolol

No existen datos suficientes sobre la utilización 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 relativos a malformaciones, pero muestran un riesgo de sufrir retraso del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de betabloqueo (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, distrés respiratorio e hipoglucemia) en el recién nacido cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Si se administra Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución hasta el parto, se debe monitorizar cuidadosamente al neonato durante los primeros días de vida.

Lactancia

Se desconoce si la dorzolamida se excreta en la leche materna. En ratas lactantes a las que se administraba dorzolamida, se observaron disminuciones en el aumento de peso corporal de las crías.

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de timolol en colirio, es poco probable la presencia de cantidades suficientes en la leche materna como para producir síntomas clínicos de betabloqueo en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Si es necesario el tratamiento con Dorzolamida/Timolol Farmalider, no se recomienda 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. Los posibles efectos adversos, por ejemplo la visión borrosa, pueden afectar la capacidad de ciertos pacientes para conducir y/o usar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En los estudios clínicos con Dorzolamida /Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución las reacciones adversas observadas han sido coherentes con aquellas que fueron notificadas anteriormente con dorzolamida hidrocloreuro y/o timolol maleato.

Durante los estudios clínicos, 1035 pacientes fueron tratados con Dorzolamida 2% p/v/Timolol 0,5% p/v colirio en solución. Aproximadamente, un 2,4% de todos los pacientes discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas oculares locales, y aproximadamente 1,2% de todos los pacientes lo discontinuó por reacciones adversas locales que sugerían alergia o hipersensibilidad (por ejemplo, inflamación de los párpados y conjuntivitis).

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe en la circulación general; esto puede provocar reacciones adversas similares a las observadas con los bloqueadores beta sistémicos. La incidencia de RAM sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que para la administración sistémica.

Las siguientes reacciones adversas que han sido notificadas con Dorzolamida/Timolol o con alguno de sus

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Formulación	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Transtornos del sistema inmunológico	Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución				signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxia	

principios activos, bien durante los ensayos clínicos o durante el uso postcomercialización:

[Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Maleato de timolol, colirio en solución				signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria generalizada y localizada, erupción, anafilaxia	prurito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Maleato de timolol, colirio en solución					hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Maleato de timolol, colirio en solución			depresión*	insomnio*, pesadillas*, pérdida de memoria	alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Clorhidrato de dorzolamida, colirio en solución		cefalea*		mareos*, parestesia*	
	Maleato de timolol, colirio en solución		cefalea*	mareos*, síncope*	parestesia*, aumento de síntomas y signos de miastenia gravis, disminución de la libido*, accidente cerebrovascular*, isquemia cerebral	
Trastornos oculares	Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución	quemazón y escozor	hiperemia conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, prurito ocular, lagrimeo			
	Hidrocloruro de dorzolamida, colirio en solución		inflamación de los párpados*, irritación de los párpados*	Iridociclitis*	irritación con enrojecimiento*, dolor*, formación de costras en los párpados*, miopía transitoria (que se resuelve tras la suspensión del tratamiento), edema de córnea*, hipotonía ocular*, desprendimiento coroideo (posterior a cirugía de filtración)*	sensación de cuerpo extraño en el ojo

	Maleato de timolol, colirio en solución		signos y síntomas de irritación ocular incluyendo, blefaritis*, queratitis*, disminución de la sensibilidad de la córnea y ojos secos*	trastornos visuales incluyendo cambios refractivos (debido al abandono de la terapia miótica en algunos casos)*	ptosis, diplopía, desprendimiento o coroido después de la cirugía de filtración* (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo 4.4)	prurito, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal
Trastornos del oído y del laberinto	Maleato de timolol, colirio en solución				tinnitus*	
Trastornos cardíacos	Maleato de timolol, colirio en solución			bradicardia*	dolor torácico*, palpitación*, edema*, arritmia*, insuficiencia cardíaca congestiva*, parada cardíaca*, bloqueo cardíaco	bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca
	Hidrocloruro de dorzolamida, colirio en solución					palpitaciones taquicardia
Trastornos vasculares	Maleato de timolol, colirio en solución				hipotensión*, claudicación, fenómeno de Raynaud*, manos y pies fríos*	
	Hidrocloruro de dorzolamida, colirio en solución					hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5mg/ml colirio en solución		Sinusitis		respiración entrecortada, insuficiencia respiratoria, rinitis, raramente broncoespasmo	
	Hidrocloruro de dorzolamida, colirio en solución				epistaxis*	disnea
	Maleato de timolol, colirio en solución			disnea*	broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente)*, insuficiencia respiratoria tos*	

Trastornos gastrointestinales	Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5mg/ ml colirio en solución	disgeusia				
	Hidrocloruro de dorzolamida, colirio en solución		náuseas*		irritación de garganta, boca seca*	
	Maleato de timolol, colirio en solución			náuseas*, dispepsia*	diarrea, boca seca*	disgeusia, dolor abdominal, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5mg/ ml colirio en solución				dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	
	Hidrocloruro de dorzolamida, colirio en solución				erupción*	
	Maleato de timolol, colirio en solución				alopecia*, erupción psoriasiforme o exacerbación de psoriasis*	erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Maleato de timolol, colirio en solución				lupus eritematoso sistémico	mialgia
Trastornos renales y urinarios	Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5mg/ ml colirio en solución			urolitiasis		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Maleato de timolol, colirio en solución				enfermedad de Peyronie*, disminución de la libido	disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5mg/ ml colirio en solución		astenia/fatiga*			
	Maleato de timolol, colirio en solución			astenia/fatiga*		

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

**Se han apreciado reacciones adversas adicionales con betabloqueantes oftálmicos y puede ocurrir posiblemente con Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución.

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 hay datos disponibles en humanos con respecto a sobredosis por ingestión accidental o deliberada de Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución.

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis accidental con solución oftálmica de maleato de timolol, que dieron lugar a efectos sistémicos similares a los observados con medicamentos bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, tales como mareos, cefalea, disnea, bradicardia, broncoespasmo y parada cardíaca. Los signos y síntomas más frecuentes que se pueden esperar con una sobredosis de hidrocloreuro de dorzolamida son desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico, y posiblemente efectos sobre el sistema nervioso central.

Sólo se dispone de información limitada con respecto a sobredosis en humanos por ingestión deliberada o accidental de hidrocloreuro de dorzolamida. Con la ingestión oral se ha notificado somnolencia. Con aplicación tópica, se han notificado las siguientes reacciones: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anormales y disfagia.

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Se deben controlar los niveles de electrolitos séricos (en particular potasio) y los niveles de pH sanguíneo. Los estudios han mostrado que el 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: S01ED51

Mecanismo de acción

Dorzolamida/Timolol Farmalidera colirio en solución consta de dos principios activos: hidrocloreuro de dorzolamida y maleato de timolol. Cada uno de estos dos principios activos disminuye la presión intraocular elevada mediante la reducción de la secreción de humor acuoso, pero cada uno de ellos lo hace con un mecanismo de acción diferente.

El hidrocloreuro de dorzolamida es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente al ralentizar la formación de iones bicarbonato, con la consiguiente reducción del transporte de sodio y fluidos. El maleato de timolol es un bloqueante beta-adrenérgico no selectivo. Hasta el momento no se ha establecido el mecanismo exacto de acción por el cual el maleato de timolol disminuye la presión intraocular, aunque un estudio con fluoresceína y estudios de tonografía indican que la acción predominante puede estar relacionada con la reducción de la formación de humor acuoso. Sin embargo, en algunos estudios también se observó un ligero incremento en la facilidad del flujo de salida. El efecto combinado de estos dos agentes da lugar a una reducción mayor de la presión intraocular (PIO), comparado con la administración de cualquiera de los principios activos por separado.

Tras la administración tópica, Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución reduce la presión intraocular elevada, asociada o no con glaucoma. La presión intraocular elevada es un importante factor de

riesgo en la patogenia de las lesiones del nervio óptico y la pérdida glaucomatosa del campo visual. Este medicamento además reduce la presión intraocular sin los efectos adversos frecuentes de los mióticos, por ejemplo ceguera nocturna, espasmo acomodativo y constricción pupilar.

Efectos farmacodinámicos

.

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado ensayos clínicos de hasta 15 meses de duración para comparar el efecto sobre la disminución de la PIO de Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio, administrado dos veces al día (por la mañana y al acostarse), frente a la administración individual y concomitante de timolol 5 mg/ml y dorzolamida 20 mg/ml en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular para los cuales el tratamiento concomitante se consideró adecuada en los estudios. Se incluyó tanto a pacientes no tratados como a pacientes no controlados adecuadamente con timolol en monoterapia. Antes de su inclusión en el estudio, la mayoría de los pacientes recibió tratamiento con betabloqueantes tópicos en monoterapia.

En un análisis de los estudios combinados, el efecto sobre la reducción de la PIO de Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio, administrado dos veces por día, fue mayor que el de la monoterapia con dorzolamida 20 mg/ml tres veces al día o con timolol 5 mg/ml dos veces al día. El efecto sobre la reducción de la PIO de Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio dos veces al día fue equivalente al del tratamiento concomitante con dorzolamida dos veces al día y timolol dos veces al día. Se demostró el efecto sobre la reducción de la PIO de Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio mediante mediciones en distintos momentos a lo largo del día, y el efecto se mantuvo durante la administración a largo plazo.

Población pediátrica

Se llevó a cabo un ensayo controlado de 3 meses de duración, con el objetivo primario de documentar la seguridad de una solución oftálmica de hidrocóloruro de dorzolamida 20 mg/ml en niños menores de 6 años. En este ensayo, en una fase abierta se administró Dorzolamida/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio a 30 pacientes de 2 o más años de edad y menores de 6 años, cuya PIO no estaba adecuadamente controlada con dorzolamida o timolol en monoterapia. No se ha establecido la eficacia en estos pacientes. En este pequeño grupo de pacientes, la administración dos veces al día de Dorzolamida/Timolol 20mg/ml + 5mg/ml colirio fue bien tolerada en términos generales; 19 pacientes completaron el periodo de tratamiento, y 11 pacientes lo interrumpieron por cirugía, por un cambio en la medicación o por otros motivos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Hidrocóloruro de dorzolamida:

A diferencia de los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica, la administración tópica de hidrocóloruro de dorzolamida permite que el principio activo ejerza sus efectos directamente en el ojo con una dosis significativamente menor, y en consecuencia con una menor exposición sistémica. En los ensayos clínicos, esto dio lugar a una reducción de la PIO sin las alteraciones ácido-base o las alteraciones electrolíticas características de los inhibidores de la anhidrasa carbónica de administración oral.

Tras la administración tópica, la dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Para evaluar el potencial de inhibición sistémica de la anhidrasa carbónica tras la administración tópica, se midieron las concentraciones de metabolitos y principio activo en eritrocitos y plasma, y la inhibición de anhidrasa carbónica en eritrocitos. La dorzolamida se acumula en los eritrocitos durante la administración crónica como resultado de una unión selectiva a la AC-II, en tanto en 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 que además inhibe una isoenzima menos activa (AC-I). El metabolito se acumula también en los eritrocitos, donde se une principalmente a la AC-I. La dorzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%). La dorzolamida se excreta inalterada principalmente en la orina; el metabolito también se excreta en orina. Una vez finalizada la administración, la dorzolamida se elimina de los eritrocitos de forma no lineal, lo que provoca una rápida disminución inicial de la concentración del principio activo, seguido de una fase de eliminación más lenta, con una semivida de alrededor de cuatro meses.

Al administrar dorzolamida por vía oral para simular la máxima exposición sistémica tras una administración ocular tópica de largo plazo, se alcanzó el estado de equilibrio en 13 semanas. En estado de equilibrio, no había prácticamente nada de principio activo libre ni del metabolito en plasma; la inhibición de AC en los eritrocitos fue inferior a la estimada como necesaria para ejercer un efecto farmacológico sobre la función renal o la respiración. Tras la administración tópica crónica de hidrocloreto de dorzolamida se observaron efectos farmacocinéticos similares. Sin embargo, algunos pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (CrCl estimado de 30-60 ml/min) presentaron mayores concentraciones del metabolito en los eritrocitos, si bien no se observaron diferencias significativas en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni efectos secundarios sistémicos clínicamente significativos que fueran directamente atribuibles a este resultado.

Maleato de timolol:

En un estudio de concentración plasmática del principio activo en seis sujetos, se determinó la exposición sistémica al timolol tras la administración tópica dos veces al día de una solución oftálmica de maleato de timolol 20 mg/ml. La concentración media del pico plasmático fue de 0,46 ng/ml tras la administración de la mañana, y de 0,35 ng/ml tras la administración de la tarde.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad sistémica y ocular de los principios activos individuales está bien establecido.

Dorzolamida

En conejos a los que se administraron dosis maternotóxicas de dorzolamida asociadas con acidosis metabólica, se observaron malformaciones de los cuerpos vertebrales.

Timolol

Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos.

Además, se observaron efectos oculares adversos en los animales tratados en forma tópica con solución oftálmica de hidrocloreto de dorzolamida y maleato de timolol, ni con la administración concomitante de hidrocloreto de dorzolamida y maleato de timolol. Los estudios in vitro e in vivo con cada uno de los principios activos no revelaron un potencial mutagénico. Por lo tanto, con dosis terapéuticas de Dorzolamida/Timolol Farmalider colirio en solución no se espera un riesgo significativo para la seguridad en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidroxietilcelulosa
Manitol

Citrato de sodio
Cloruro de benzalconio
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

Tras la primera apertura del envase, el medicamento se debe utilizar dentro de los 28 días posteriores.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Antes y después de la apertura del envase (ver sección 6.3).

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

5 ml de solución envasada en un frasco de polietileno de baja densidad (LDPE) de 5 ml, con una cubierta compuesta de un tapón de rosca de color azul oscuro sobre un aplicador de LDPE, con un capuchón antipolvo de LDPE con precinto de seguridad que sella el tapón del frasco. Cada frasco se presenta en una caja.

Dorzolamida/Timolol Farmalider 20 mg/ml + 5mg/ ml colirio en solución está disponible en el siguiente formato:

1 x 5 ml (frasco individual de 5 ml)

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Farmalider, S.A.
C/ La Granja, 1
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Número de registro: 75037

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

14/03/2012 / 02/07/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022