

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 22,6 mg de dorzolamida hidrocloreto correspondiente a 20 mg de dorzolamida y 6,83 mg de timolol maleato correspondiente a 5 mg de timolol.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 0,075 mg/ml de cloruro de benzalconio

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución

Solución acuosa transparente, incolora y ligeramente viscosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

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

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

Se debe informar a los pacientes de la correcta manipulación de los envases.

Método de administración

1. Lávese las manos.

2. Abra el envase. Tenga especial cuidado en evitar que la punta del envase cuentagotas toque su ojo, la piel alrededor del ojo o sus dedos.
3. Inclíne la cabeza hacia atrás y sujete el envase boca abajo sobre el ojo.
4. Tire del párpado inferior hacia abajo y mire hacia arriba. Sujete y presione con cuidado el envase por los lados aplanados y deje caer una gota en el espacio entre el párpado inferior y el ojo.
5. Presione con el dedo la esquina del ojo, junto a la nariz, o cierre sus párpados durante aproximadamente 2 minutos. Esto ayuda a evitar que el medicamento llegue al resto del cuerpo.
6. Repita los pasos 3 a 5 con el otro ojo, si así se lo ha indicado su médico.
7. Vuelva a colocar la cápsula de cierre y cierre bien el envase .

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 de dorzolamida/timolol en pacientes pediátricos.

No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos menores de 2 años. (Para información relativa a la seguridad en pacientes pediátricos entre 2 y 6 años, ver sección 5.1).

4.3. Contraindicaciones

Dorzolamida/Timolol Vir 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 seno-auricular síndrome del seno enfermo, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico
- insuficiencia renal grave (CrCl (aclaramiento de creatinina) < 30 ml/min) o acidosis hiperclorémica
- hipersensibilidad a uno o a los dos 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

Reacciones Cardiovasculares/Respiratorias

Como otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, que las que se presentan con los betabloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver la sección 4.2.

Trastornos cardíacos

Se debe valorar críticamente en pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y terapia hipotensora con betabloqueantes y se debe considerar la terapia con otros principios activos. Se debe vigilar en pacientes con enfermedades cardiovasculares signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido al efecto negativo en el tiempo de conducción, los beta-bloqueantes deben ser dados solamente con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Trastornos vasculares

Se debe tratar con precaución a los pacientes con alteración/trastornos periféricos graves (como las formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

Se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmos, en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Dorzolamida/Timolol Vir debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve o moderada (EPOC) y solamente si el beneficio potencial supera al 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, lo cual ocurre también en las sulfamidas. Por lo tanto, con la administración tópica, puede presentarse el mismo tipo de reacciones adversas que se presenta con la administración sistémica de sulfamidas, incluyendo reacciones graves tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si se presentasen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, interrumpir el uso de este medicamento.

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

Tratamiento concomitante

El efecto de presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos del bloqueo beta sistémico pueden potenciados cuando se administra timolol a pacientes que están recibiendo un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe estrechamente observada. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso de dorzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica

Retirada del tratamiento

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

Efectos adicionales del bloqueo beta

Hipoglucemia/diabetes

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

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

Enfermedades corneales

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de los ojos. Se deben tratar con precaución a los pacientes con enfermedades corneales.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones con β - bloqueantes oftalmológicos pueden bloquear los efectos sistémicos de los β -agonistas como por ejemplo la adrenalina. Se debe informar al anestesista cuando al paciente se le esté administrando timolol.

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

Efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica

La terapia con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica ha sido asociada con urolitiasis como consecuencia de alteraciones ácido-básicas, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculos renales. Aunque no se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base con este medicamento, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que este medicamento contiene un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculos renales 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. Hay más posibilidades de desarrollar edema corneal en pacientes con recuentos bajos de células endoteliales. La dorzolamida tópica debe usarse con precaución en estos pacientes.

Se ha notificado desprendimiento de coroides con la administración de tratamientos supresores acuosos (p. ej. timolol, acetazolamida) después de los procedimientos de filtración.

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

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.

Utilización de lentes de contacto

Dorzolamida/Timolol Vir contiene cloruro de benzalconio como conservante. Se deben retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Se sabe que el cloruro de benzalconio puede alterar el color de las lentes de contacto blandas.

Población pediátrica
Ver sección 5.1.

Uso en deportistas

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción 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 de forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio, medicamentos causantes de depleción de las catecolaminas o agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guaneitidina, narcóticos, e inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), hay una posibilidad de efectos aditivos que resultan en hipotensión y/o marcada bradicardia.

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

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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dorzolamida/timolol no se debe utilizar 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 para el uso de timolol en mujeres embarazadas. El timolol no debe utilizarse durante el embarazo a menos de que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación, pero muestran un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral.

Además cuando los betabloqueantes se han administrado hasta el parto se han observado en los neonatos los signos y síntomas de los betabloqueantes (p.ej.: bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia). 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 excretada 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 betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol en colirio en solución no es probable que estuvieran presentes, en la leche suficientes cantidades como para producir síntomas clínicos de beta-bloqueantes en lactantes. Para reducir la absorción sistémica, ver 4.2. No se recomienda la lactancia si se requiere el tratamiento con dorzolamida/timolol.

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 estudios clínicos de dorzolamida/timolol colirio en solución, las reacciones adversas observadas han sido coherentes con las notificadas anteriormente con dorzolamida hidrocloreuro y/o timolol maleato.

En el curso de los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con colirios que contienen dorzolamida/timolol en solución. Alrededor del 2,4% de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con el colirio 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 otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las que aparecen con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con Dorzolamida/timolol colirio en solución, bien durante ensayos clínicos o durante la experiencia tras la comercialización.

Los efectos adversos están categorizados por su frecuencia como sigue:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras: ($< 1/10.000$)

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

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Formulación	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida *
Trastornos del sistema inmunológico	Colirio en solución de Dorzolamida/tim				signos y síntomas de reacciones	

	olol				alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxia	
	Colirio en solución de timolol maleato				signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción generalizada y localizada, anafilaxia	Prurito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Colirio en solución de timolol maleato					hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Colirio en solución de timolol maleato			depresión*	insomnio*, pesadillas*, pérdida de memoria	alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro		cefalea*		mareos*, parestesia*	
	Colirio en solución de timolol maleato		cefalea*	mareos*, síncope*	parestesia*, aumento en los signos y síntomas de miastenia gravis, disminución de la libido*, accidente cerebrovascular*, isquemia cerebral	
Trastornos oculares	Colirio en solución de dorzolamida/timolol	Ardor y punzadas	inyección conjuntival, visión			

			borrosa, erosión corneal, picor ocular, lagrimeo			
	Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro		inflamación del párpado*, irritación del párpado*	iridociclitis*	irritación incluyendo 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)*	sensación de cuerpo extraño en el ojo
	Colirio en solución de timolol maleato		signos y síntomas de irritación ocular incluyendo blefaritis*, queratitis*, disminución de la sensibilidad corneal, y ojos secos*	trastornos visuales incluyendo cambios refractivos (debido al abandono de la terapia miótica en algunos casos)*	ptosis, diplopía, desprendimiento coroideo después de la cirugía de filtración* (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo 4.4)	picazón, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal
Trastornos del oído y del laberinto	Colirio en solución de timolol maleato				Acúfenos *	
Trastornos cardiacos	Colirio en solución de timolol maleato			bradicardia*	dolor torácico*, palpitación*, edema*, arritmia*,	bloqueo auriculoven-tricular, insuficie

					insuficiencia cardíaca congestiva*, parada cardíaca*, bloqueo cardíaco	nci a cardíaca
	Colirio en solución de dorzolamida hidrocloruro					Palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares	Colirio en solución de timolol maleato				hipotensión*, claudicación, fenómeno de Raynaud*, manos y pies fríos*	
	Colirio en solución de dorzolamida hidrocloruro					Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Colirio en solución de Dorzolamida/timolol		Sinusitis		respiración difícil, insuficiencia respiratoria, rinitis, raramente broncoespasmo	
	Colirio en solución de dorzolamida hidrocloruro				epistaxis*	disnea
	Colirio en solución de timolol maleato			Disnea*	broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente)*, insuficiencia respiratoria, tos*	
Trastornos gastrointestinales	Colirio en solución de Dorzolamida/ti	Disgeusia				

	molol					
	Colirio en solución de dorzolamida hidroclicloruro		náuseas*		irritación de garganta, boca seca*	
	Colirio en solución de timolol maleato			náuseas*, dispepsia*	diarrea, boca seca*	disgeusia, dolor abdominal, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Colirio en solución de Dorzolamida/timolol				dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	
	Colirio en solución de dorzolamida hidroclicloruro				erupción*	
	<u>Colirio en solución de timolol maleato</u>				alopecia*, erupción psoriasiforme o exacerbación de psoriasis*	erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Colirio en solución de timolol maleato</u>				lupus eritematoso sistémico	mialgia
Trastornos renales y urinarios	Colirio en solución de Dorzolamida/timolol			urolitiasis		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Colirio en solución de timolol maleato</u>				enfermedad de Peyronie*, disminución de la líbido	disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Colirio en solución de dorzolamida hidroclicloruro</u>		Astenia/fatiga*			

	<u>Colirio en solución de timolol maleato</u>			Astenia/fatiga*		
--	---	--	--	-----------------	--	--

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

**Se han apreciado reacciones adversas adicionales con betabloqueantes oftálmicos y puede ocurrir posiblemente con dorzolamida/timolol.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No existen datos disponibles en el hombre acerca de la sobredosis por ingestión de dorzolamida/timolol accidental o deliberada.

Síntomas

Se han dado casos de sobredosis accidental con la solución oftálmica de maleato de timolol 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 hidrocloreuro de dorzolamida en humanos. Se ha notificado con la ingestión oral somnolencia. Con la administración tópica se han notificado: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anómalos y disfgia.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos, agentes betabloqueantes, timolol, combinaciones, código ATC: S01E D 51

Mecanismo de acción

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

Hidrocloreuro de dorzolamida es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares de los ojos disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente enlenteciendo la formación de iones bicarbonato con la subsiguiente reducción del transporte de sodio y fluido. Maleato de timolol 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 maleato timolol reduce la presión intraocular, aunque un estudio con fluoresceína y estudios de tonografía indican que la acción predominante puede estar relacionada con una formación acuosa reducida.

Sin embargo, también se ha observado en algunos estudios, un ligero incremento de la facilidad de flujo. El efecto combinado de estos dos agentes ocasiona una reducción adicional de la presión intraocular (PIO) en comparación con la administración de cualquiera de los principios activos por separado.

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

Efectos farmacodinámicos

Efectos clínicos

Se llevaron a cabo ensayos clínicos de hasta 15 meses de duración para comparar el efecto sobre el descenso de la PIO de un colirio de dorzolamida y timolol administrado 2 veces al día (por la mañana y al acostarse) con dosis de timolol al 0,5% y dorzolamida al 2,0% administrados individualmente- y concomitantemente- a pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, para los que el tratamiento concomitante fue considerado adecuado en los ensayos. En los estudios fueron incluidos tanto pacientes no tratados como pacientes no controlados adecuadamente con monoterapia de timolol. Antes de su inclusión en el estudio, la mayoría de los pacientes habían sido tratados con monoterapia de betabloqueantes tópicos. En un análisis de los estudios combinados, el efecto de reducción de la PIO del colirio de dorzolamida y timolol administrado 2 veces al día fue superior que la monoterapia con dorzolamida al 2% administrado 3 veces al día o que la de timolol al 0,5% administrado 2 veces al día. El efecto de la reducción de la PIO del colirio de dorzolamida y timolol administrado 2 veces al día fue equivalente al del tratamiento concomitante con dorzolamida administrado 2 veces al día y timolol administrado 2 veces al día. El efecto de reducción de la PIO del colirio de dorzolamida y timolol administrado 2 veces al día fue demostrado cuando se determinó ésta a distintas horas a lo largo del día y este efecto se mantuvo durante la administración a largo plazo.

Población pediátrica

Se ha realizado un ensayo controlado de 3 meses de duración, con el objetivo primario de documentar la seguridad de la solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro 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 colirio de dorzolamida y timolol en una fase abierta. No se ha establecido la eficacia en estos pacientes. En este pequeño grupo de pacientes, la administración del colirio de dorzolamida y timolol dos veces al día fue por lo general bien tolerada, 19 pacientes completaron el tratamiento y 11 lo interrumpieron por cirugía, un cambio de medicación u otras razones.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Hidrocloreuro de Dorzolamida

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

Maleato de Timolol

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

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

Timolol

Los estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico.

Además, en animales tratados tópicamente con soluciones oftálmicas de hidrocloreto de dorzolamida y de maleato de timolol, no se apreciaron efectos secundarios oculares, ni tampoco en aquéllos a los que se administró concomitantemente hidrocloreto de dorzolamida y maleato de timolol. 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 humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)

Hidroxietil celulosa

Citrato de sodio (E331)

Hidróxido de sodio (E524) para ajustar pH

Cloruro de benzalconio

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

Una vez abierto el envase: 28 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de carton con una botella de dispensador oftálmico de polietileno de media densidad opaco, de color blanco con un gotero sellado con LDPE y tapón de rosca de HDPE sellado para asegurar el cierre.

Tamaño de envase: 1 frasco de 5 ml

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industria Química Y Farmaceutica Vir, S.A.
Laguna, 66-68-70. Poligono Industrial Urtinsa II
28923- Alcorcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización Abril de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2023

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/>)