

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

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.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia de Dorzolamida/Timolol Vir 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

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

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

Precauciones que deben tenerse en cuenta antes de la manipulación o administración del medicamento

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

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

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

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

Instrucciones de uso

1. Antes de utilizar el medicamento por primera vez asegúrese que la tira de seguridad del cuello del tapón esté intacta. Cuando el frasco no se ha abierto aún, es normal que haya un espacio entre el frasco y el capuchón.
2. Retirar el capuchón del frasco.
3. La cabeza del paciente debe estar inclinada hacia atrás y se debe separar el párpado inferior ligeramente hacia abajo, formando una pequeña separación entre el párpado y el ojo.
4. Invertir el frasco y apretar hasta que una gota sea dispensada en el ojo. **NO TOQUE EL OJO NI EL PÁRPADO CON LA PUNTA DEL GOTERO.**
5. Repetir los pasos 3 y 4 en el otro ojo si es necesario
6. Cierre el frasco con el capuchón inmediatamente después de su utilización

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 cardiaca manifiesta, shock cardiogénico
- insuficiencia renal grave (CrCl (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

Efecto sistémico

Como otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, dorzolamida y timolol pueden absorberse sistémicamente. El timolol es un betabloqueante, por lo tanto, con la administración tópica, puede presentarse el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que se presentan con la administración sistémica de los betabloqueantes. La incidencia de reacciones adversas sistémicas RAs por administración tópica oftálmica es menor que por administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver 4.2.

Trastornos cardíacos

En pacientes con insuficiencia cardiovascular (por ejemplo enfermedad cardiaca coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardiaca) y la terapia de hipotensión con betabloqueantes debe evaluarse críticamente y se deben considerar terapias con otros principios activos. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser vigilados para detectar signos o deterioro de estas enfermedades y de las reacciones adversas.

Los beta-bloqueantes solo deben ser dados con precaución a los pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado debido a su efecto negativo en la capacidad de conducción.

Trastornos vasculares

Se debe tratar con precaución a los pacientes con alteraciones/afecciones grave periféricas circulatorias (como las formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

Tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos se han descrito reacciones respiratorias, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo, en pacientes con asma.

Dorzolamida/Timolol Vir se debe usar con precaución en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) leve o moderada y únicamente si el beneficio compensa al riesgo.

Hipoglucemia/diabetes

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes con hipoglucemia espontánea o con diabetes ya que los betabloqueantes pueden enmascarar algunos signos y síntomas de hipoglucemia aguda. El tratamiento con betabloqueantes puede enmascarar algunos síntomas de hipertiroidismo.

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.

Insuficiencia hepática

Dorzolamida/timolol Vir colirio en solución 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 fármacos 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.

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 accidental, diagnóstica o terapéutica, a estos alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

La terapia con β - bloqueantes puede agravar los síntomas de la miastenia gravis.

Tratamiento concomitante

Adicionalmente inhibe los efectos de la anhidrasa carbónica.

El tratamiento con inhibidores orales de anhidrasa carbónica ha sido asociado con urolitiasis como consecuencia de alteraciones ácido-base, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculos renales. 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 Vir 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 Vir.

Otros agentes beta-bloqueantes:

El efecto de presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de los beta-bloqueantes pueden potenciarse cuando el timolol es dado a pacientes que ya están recibiendo tratamiento con agentes beta-bloqueantes sistémicos. La respuesta de estos pacientes debe ser observada con atención. 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 cardíaca coronaria, el tratamiento debe ser retirado de forma gradual.

Efectos oculares

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

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.

Se han observado efectos adversos oculares locales similares con Dorzolamida/Timolol Vir colirio en solución a los producidos con hidrócloruro de dorzolamida colirio en solución. Si ocurren estas reacciones debe valorarse la interrupción de Dorzolamida/Timolol Vir

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.

B- bloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de ojos. Los pacientes con afecciones corneales deben ser tratados con precaución.

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

Utilización de lentes de contacto

Dorzolamida/Timolol Vir puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. El cloruro de benzalconio es conocido por alterar el color de 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.

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 timolol maleato.

Existe la posibilidad de que se presenten efectos aditivos e hipotensión y/o marcada bradicardia cuando se administra la solución oftálmica beta-bloqueante conjuntamente con bloqueantes de canales de calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos y guanidina.

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

La dorzolamida, principio activo de Dorzolamida/Timolol Vir es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y aunque se administra de forma tópica, se absorbe por vía sistémica. En estudios clínicos, la solución

oftálmica de hidrocloreto de dorzolamida no se asoció con alteraciones ácido-base. Sin embargo, estas alteraciones se han notificado con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral y en algunos casos dieron lugar a interacciones (p. ej. toxicidad asociada con altas dosis de terapia con salicilatos). Por tanto, estas potenciales interacciones se deben tener en cuenta en pacientes a los que se les esté administrando Dorzolamida/Timolol Vir.

Ocasionalmente se ha reportado midriasis como resultado del uso concomitante de maleato de timolol oftálmico y adrenalina (epinefrina)

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles adecuados en el uso de dorzolamida y timolol en mujeres embarazadas. Dorzolamida/Timolol Vir no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver 4.2.

Los estudios epidemiológicos realizados con betabloqueantes administrados por vía oral no han indicado la existencia de malformaciones, pero muestran un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino.

Además se han observado signos y síntomas de bloqueo beta (por ejemplo: bradicardia, hipotensión, distrés respiratorio e hipoglucemia) en el neonato cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. En conejos, dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis maternotóxicas (ver sección 5.3).

Si Dorzolamida/Timolol Vir se administra hasta el parto, el neonato debe ser monitorizado cuidadosamente durante los primeros días de vida.

Lactancia

No se conoce si dorzolamida es excretada o no por la leche materna. En ratas lactantes a las que se les administraba dorzolamida, se apreció un descenso en la ganancia del peso vivo de la progenie. Los Beta-bloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, timolol colirio en solución en dosis terapéuticas no parece suficiente cantidad excretada en la leche para producir síntomas clínicos de los beta-bloqueantes en niños. Para reducir absorción sistémica, ver 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 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).

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)

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: dolor de cabeza

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: ardor y escozor

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

Trastornos cardiacos:

Frecuencia no conocida: taquicardia

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: sinusitis.

Raras: respiración entrecortada, fallo respiratorio, rinitis

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: alteración del gusto

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: urolitiasis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

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

Pruebas de laboratorio:

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

Además han sido notificadas otras reacciones adversas derivadas del uso individual de los componentes de Dorzolamda/timolol colirio en solución, bien durante los ensayos clínicos o durante la experiencia tras comercialización.

Solución oftálmica de Hidrocloruro de dorzolamida

Trastornos del sistema nervioso y Trastornos psiquiátricos:

Raras: mareos, parestesia

Trastornos oculares:

Frecuentes: inflamación del párpado, irritación del párpado

Poco frecuentes: iridociclitis

Raras: irritación con enrojecimiento, dolor, costras en el párpado, miopía transitoria (que se resuelve al suspender la terapia), edema corneal, hipotonía ocular, desprendimiento coroideo (después de la cirugía de filtración)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raras: epistaxis

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas*

Raras: irritación de garganta, boca seca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: erupción cutánea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga

Solución oftálmica de Maleato de timolol

Como otros medicamentos oftálmicos aplicados por vía tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar efectos indeseables similares a los que se han visto con agentes beta-bloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas por administración tópica oftálmica es menor que por administración sistémica. El listado de reacciones adversas incluye reacciones observadas dentro de la clase de beta-bloqueantes oftálmicos.

Otros efectos adversos han sido observados con beta-bloqueantes oftálmicos y se pueden potenciar con Dorzolamida/Timolol Vir.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones alérgicas sistémicas como angioedema, urticaria, erupción cutánea localizada y generalizada, prurito, reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos:

Insomnio, depresión, pesadillas, pérdida de memoria

Trastornos del sistema nervioso:

Síncope, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, incremento de signos y síntomas de miastenia gravis, mareos, parestesia y dolor de cabeza.

Trastornos oculares:

Signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo ardor, escozor, picazón, lagrimeo, enrojecimiento), blefaritis, queratitis, visión borrosa y desprendimiento coroideo después de una cirugía de filtración (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), descenso de la sensibilidad corneal, sequedad de ojos, erosión corneal, ptosis, diplopía.

Trastornos cardíacos:

Bradicardia, dolor torácico, palpitaciones, edema, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo arterioventricular, bloqueo cardíaco, parada cardíaca.

Trastornos vasculares

Hipotensión, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente), disnea, tos

Trastornos gastrointestinales:

Disgeusia, náusea, dispepsia, diarrea, sequedad de boca, dolor abdominal, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Alopecia, erupción psoriásica o exacerbación de psoriasis, erupción cutánea.

Trastorno musculoesquelético y del tejido conjuntivo:

Mialgia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Disfunción sexual, disminución de libido

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Astenia/fatiga

4.9. Sobredosis

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

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 disfagia.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Efectos clínicos

Pacientes adultos

Se llevaron a cabo ensayos clínicos de hasta 15 meses de duración para comparar el efecto sobre el descenso de la PIO de 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 Vir, no cabe esperar riesgos significativos para la seguridad en el hombre.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)

Hidroxietil celulosa

Citrato de sodio (E331)

Hidróxido de sodio (E524) para ajustar pH

Cloruro de benzalconio

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No 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 Quimica 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