

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duokopt 20mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro contiene 22,25 mg de dorzolamida hidrocloreuro correspondiente a 20 mg de dorzolamida y 6,83 mg de timolol maleato correspondiente a 5 mg de timolol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución transparente incolora a ligeramente amarillenta, con un pH entre 5,3 y 5,9, y una osmolalidad de 240-300 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento 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 es suficiente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis es una gota de Duokopt dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados. Este medicamento es una solución estéril que no contiene conservantes .

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia de la formulación combinada dorzolamida/timolol en pacientes de 0 a 18 años de edad.

No se ha establecido la seguridad en niños de edades comprendidas entre los 0 y los 2 años de edad (para información relativa a la seguridad en pacientes pediátricos ≥ 2 y < 6 años, ver sección 5.1).

Forma de administración:

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

Se debe instruir a los pacientes para evitar que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con los ojos o con las estructuras que los rodean.

También, 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 las siguientes instrucciones de uso:

Antes de utilizar el medicamento por primera vez, asegúrese de que el precinto de seguridad esté intacto. Después, arranque el precinto de seguridad para abrir el frasco.

1. Antes de cada uso, los pacientes deben lavarse bien las manos y sacar el tapón del extremo del frasco. Evitar el contacto de los dedos con la punta del frasco.

Presionar hacia abajo varias veces con el frasco boca abajo, a fin de activar el mecanismo de bombeo hasta que aparezca la primera gota. Este proceso solamente es necesario efectuarlo la primera vez de utilización del frasco y no es necesario repetirlo en las siguientes administraciones.

2. Colocar el pulgar en la pestaña de la parte superior del frasco y el índice en la base del mismo. A continuación, coloque el dedo medio en la segunda pestaña de la base del frasco. Sostenga el frasco boca abajo.

3. Para utilizarlo, incline la cabeza ligeramente hacia atrás y sostenga el frasco gotero en posición vertical sobre su ojo. Con el dedo índice de la otra mano, tire del párpado inferior ligeramente hacia abajo. El espacio creado se llama el saco conjuntival inferior. Evite el contacto de la punta del frasco con los dedos o los ojos.

Para aplicar una gota en el saco conjuntival inferior del (de los) ojo(s) afectado(s), **presione brevemente pero con firmeza** el frasco. Debido a que la dosificación es automática, se libera exactamente una gota en cada bombeo.

Si la gota no cae, agitar suavemente el frasco con el fin de eliminar la gota restante de la punta. En este caso, repita el paso 3.

4. Cuando se hace oclusión nasolacrimal o se cierran los párpados durante dos 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.

5. Inmediatamente después de su uso, cerrar la punta del frasco con el capuchón.

4.3. Contraindicaciones

Duokopt está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a uno o a los dos principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 .
- Enfermedad reactiva aérea, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad 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 (CrCl < 30 ml/min) o acidosis hiperclorémica

Estas contraindicaciones están basadas en los principios activos y no son exclusivos de la combinación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sistémicos

Aunque se trate de una 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 bloqueantes 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 sección 4.2.

Reacciones Cardiovasculares/Respiratorias

Trastornos cardíacos:

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

Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, los betabloqueantes 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 circulatorios periféricos graves (p. ej. formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios:

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

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

Insuficiencia hepática

Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia renal

No ha sido estudiado el uso de este medicamento en pacientes que sufren insuficiencia renal, por tanto, se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Ver sección 4.3.

Inmunología e hipersensibilidad

A pesar de ser de aplicación tópica, este medicamento puede ser absorbido sistémicamente. Dorzolamida contiene un grupo sulfonamido, lo cual ocurre también en las sulfonamidas. Por lo tanto, con la administración tópica, se pueden presentar el mismo tipo de reacciones adversas que se presentan con la administración sistémica de sulfamidas, incluyendo reacciones graves como el síndrome Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. En caso de ocurrir signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de este preparado.

Con el uso de este medicamento se han observado efectos adversos oculares locales, similares a los observados con colirios de dorzolamida hidrocloreuro. Si se producen dichas reacciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Duokopt.

Reacciones anafilácticas

Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con historia 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

Efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica

La terapia con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica ha sido asociada con urolitiasis como consecuencia de alteraciones ácido-básicas, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculo renal. Aunque no se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que Duokopt contiene un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculo renal pueden tener un riesgo mayor de padecer urolitiasis mientras usan este medicamento.

Otros agentes beta-bloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los beta-bloqueantes sistémicos pueden potenciarse si timolol se administra a pacientes que ya reciben un beta-bloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser estrechamente observada. No está recomendado el uso de dos 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

Como con beta-bloqueantes 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 beta-bloqueantes deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes lábil, dado que los beta-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes pueden también, enmascarar los signos de hipertiroidismo. Una retirada brusca de la terapia betabloqueante puede dar lugar a un empeoramiento de los síntomas.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftálmicas beta-bloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonista sistémicos, p.ej. de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente está utilizando timolol.

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

Efectos oculares

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 ha 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. Existe un incremento potencial de desarrollar edema corneal en pacientes con un recuento bajo de células de endotelio. Se deben tomar precauciones al prescribir Duokopt a este grupo de pacientes.

Desprendimiento corooidal:

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

Enfermedades corneales:

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

Al igual que con el uso de otros fármacos antiglaucoma, se ha notificado 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.

Utilización de lentes de contacto

Este medicamento no se ha estudiado en pacientes usuarios de lentes de contacto.

Uso en deportistas:

Este medicamento contiene timolol que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Población pediátrica

Ver sección 5.1.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con Duokopt.

En un estudio clínico, se utilizó la formulación dorzolamida/timolol conjuntamente con los siguientes tratamientos sistémicos sin que hubiesen evidencias de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos incluyendo ácido acetilsalicílico, y hormonas (p.ej., estrógenos, insulina, tiroxina).

Cuando se administra la solución betabloqueante 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, guanetidina, narcóticos, e inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), existe la posibilidad que se produzcan 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 notificado un betabloqueo sistémico potenciado (p. ej. disminución de la frecuencia cardiaca, depresión).

Aunque la formulación de dorzolamida/timolol con conservantes por sí sola tiene un efecto escaso o nulo sobre el tamaño de la pupila, ocasionalmente se ha comunicado midriasis como resultado del uso concomitante de beta-bloqueantes oftálmicos 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

Duokopt no se debe utilizar durante el embarazo.

Dorzolamida

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

Timolol

No existen datos adecuados sobre el uso de timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar Timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica ver sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, cuando los betabloqueantes han sido administrados 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 excreta en la leche materna. En ratas lactantes a las que se les administraba dorzolamida, se apreció un descenso en la ganancia del peso 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 materna, suficientes cantidades como para producir síntomas clínicos de betabloqueantes en lactantes. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2. No se recomienda la lactancia si se requiere el tratamiento con Duokopt.

Fertilidad

Se dispone de datos para cada sustancia activa, pero no en la combinación fija de dorzolamida hidrocloreuro y timolol maleato. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de este medicamento en colirio en solución, no se esperan efectos en la fertilidad.

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.

La influencia de Duokopt sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante, como en otros medicamentos oftálmicos, la instilación de gotas en el ojo puede causar visión borrosa transitoria. Hasta que esto no se haya resuelto, los pacientes no deben conducir o manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En un estudio clínico para la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes, las reacciones adversas observadas fueron consistentes con las observadas previamente con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes, dorzolamida hidrocloreuro y/o timolol maleato.

En el curso de los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes. Alrededor del 2,4% de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con este medicamento debido a reacciones adversas oculares locales y aproximadamente el 1,2% de todos los pacientes lo interrumpieron por reacciones adversas locales que sugerían la presencia de alergia o hipersensibilidad (como inflamación del párpado y conjuntivitis).

En un estudio comparativo, doble ciego, a dosis repetida, la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes ha demostrado tener un perfil de seguridad similar a la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes.

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 la formulación de dorzolamida/timolol sin conservantes o alguno de sus componentes, bien durante ensayos clínicos o durante la experiencia post-comercialización:

Los acontecimientos adversos según su frecuencia como se describe a continuación: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), y Raras: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), 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	<u>Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes</u>				signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxia	
	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>				signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción generalizada y localizada, anafilaxia	prurito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>					hipoglucemias
Trastornos psiquiátricos	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>			depresión*	insomnio*, pesadillas*, pérdida de memoria	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	<u>Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución</u>		cefalea*		mareos*, parestesia*	
	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>		cefalea*	mareos*, síncope*	parestesia*, aumento en los síntomas y signos de miastenia gravis, disminución de la libido*, accidente	

					cerebrovascular*, isquemia cerebral	
Trastornos oculares	<u>Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes</u>	ardor y escozor	Inyección conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, prurito ocular, lagrimeo			
	<u>Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución</u>		inflamación del párpado*, irritación del párpado*	iridociclitis *	irritación con enrojecimiento*, dolor*, costras en el párpado*, miopía transitoria (que se resuelve al suspender el tratamiento), edema corneal*, hipotonía ocular*, desprendimiento coroideo (después de la cirugía de filtración)*	sensación de cuerpo extraño en ojo
	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>		signos y síntomas de irritación ocular incluyendo blefaritis*, queratitis*, disminución de la sensibilidad corneal, y ojos secos*	trastornos visuales como cambios refractivos (debido al abandono del tratamiento miótico en algunos casos)*	ptosis, diplopía, desprendimiento coroideo después de la cirugía de filtración*. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo 4.4.)	Picor, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>				tinnitus*	
Trastornos cardiacos	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>			bradicardia *	dolor torácico*, palpitaciones*, edema*, arritmia*, insuficiencia cardíaca congestiva*, parada cardíaca*, bloqueo cardíaco	bloqueo atrioventricular, insuficiencia cardíaca
	<u>Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución</u>					palpitaciones
Trastornos	<u>Timolol maleato,</u>				hipotensión*,	

vasculares	<u>colirio en solución</u>				claudicación, fenómeno de Raynaud*, manos y pies fríos*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes</u>		sinusitis		respiración entrecortada, insuficiencia respiratoria, rinitis, raramente broncoespasmo	
	<u>Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución</u>				epistaxis*	disnea
	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>			disnea*	broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente)*, insuficiencia respiratoria, tos*	
Trastornos gastrointestinales	<u>Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes</u>	disgeusia				
	<u>Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución</u>		náuseas*		irritación de garganta, boca seca*	
	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>			náuseas*, dispepsia*	diarrea, boca seca*	disgeusia, dolor abdominal, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes</u>				dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	
	<u>Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución</u>				erupción cutánea*	
	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>				alopecia*, erupción psoriasiforme o exacerbación de psoriasis*	erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>				lupus eritematoso sistémico	mialgia
Trastornos	<u>Formulación</u>			urolitiasis		

renales y urinarios	<u>combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes</u>					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>				enfermedad de Peyronie*, disminución de la libido	disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución</u>		astenia/fatiga*			
	<u>Timolol maleato, colirio en solución</u>			astenia/fatiga*		

*Estas reacciones adversas se observaron también con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes durante la experiencia post-comercialización del producto.

**Se han observado reacciones adversas adicionales con los betabloqueantes oftálmicos y pueden ocurrir potencialmente con la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

No existen datos disponibles en humanos acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con o sin conservantes .

Síntomas

Existen informes de sobredosis inadvertida con la solución oftálmica de timolol maleato que causaron efectos sistémicos semejantes a los observados con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, tales como mareo, cefalea, respiración entrecortada, bradicardia, broncoespasmo y parada cardíaca. Los signos y síntomas más comunes que se pueden esperar por sobredosis con dorzolamida son desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y, posiblemente, efectos sobre el sistema nervioso central.

Solo se dispone de información limitada acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de dorzolamida hidrocloreuro en humanos. Se ha notificado somnolencia con la administración oral. Con la administración tópica se han notificado: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anómalos y disfagia .

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Se deben monitorizar 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: S01ED51

Mecanismo de acción

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

Dorzolamida hidrocloreuro es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares de los ojos disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente enlenteciendo la formación de iones bicarbonato con la subsiguiente reducción del transporte de sodio y fluido. Timolol maleato es un agente bloqueante no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos. Por ahora, no está claramente establecido el mecanismo exacto de acción a través del cual timolol maleato reduce la presión intraocular, aunque un estudio con fluoresceína y estudios de tonografía indican que la acción predominante puede estar relacionada con una formación acuosa reducida. Sin embargo, también se ha observado en algunos estudios, un ligero incremento de la facilidad de flujo. El efecto combinado de estos dos agentes ocasiona una reducción adicional de la presión intraocular (PIO) en comparación con la administración de cualquiera de los componentes por separado.

Tras la administración tópica, Duokopt reduce la presión intraocular elevada, relacionada o no con glaucoma. El aumento de la presión intraocular es un factor de riesgo principal en la patogenia de las lesiones del nervio óptico y de la pérdida glaucomatosa del campo visual. Este medicamento reduce la presión intraocular sin los efectos secundarios más frecuentes de los mióticos, tales como ceguera nocturna, espasmos acomodativos y constricción pupilar .

Duokopt es un colirio en solución sin conservantes, suministrado en un frasco multidosis que incluye una bomba.

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 la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes administrada 2 veces al día (por la mañana y al acostarse) con dosis de timolol 0,5% y dorzolamida de 2,0% administradas 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 de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes administrada 2 veces al día fue superior que la monoterapia con dorzolamida 2% administrado 3 veces al día o que la de timolol 0,5% administrada 2 veces al día. El efecto de la reducción de la PIO de Dorzolamida/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 de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes administrada 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 .

En un estudio intervencional, controlado, de brazos paralelos, doble ciego, con un reclutamiento de 261 pacientes con presión intraocular elevada = 22 mmHg en uno o ambos ojos, la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes tuvo un efecto en la disminución de la PIO equivalente al de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes . El perfil de seguridad de la formulación

combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes fue similar al de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes .

Población pediátrica

Se ha realizado un ensayo controlado de 3 meses de duración, con el objetivo primario de documentar la seguridad de la solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreto 2% en niños menores de 6 años de edad. En este estudio, 30 pacientes entre 2 y 6 años, cuya presión intraocular no estaba adecuadamente controlada con la monoterapia con dorzolamida o timolol, recibieron formulación combinada de Dorzolamida/Timolol con conservantes en una fase abierta. No se ha establecido la eficacia en estos pacientes. En este pequeño grupo de pacientes, la administración de la formulación combinada de Dorzolamida/Timolol con conservantes dos veces al día fue por lo general bien tolerada, 19 pacientes completaron el tratamiento y 11 lo interrumpieron por cirugía, un cambio de medicación u otras razones .

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Dorzolamida hidrocloreto

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

Cuando se aplica tópicamente, la dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Para evaluar la potencial inhibición sistémica de la anhidrasa carbónica (AC) tras la administración tópica, se determinaron la concentración del principio activo y de los metabolitos en el plasma y en los hematíes, y la inhibición de la anhidrasa carbónica en los hematíes. Durante la administración crónica, dorzolamida se acumula en los hematíes como resultado de la unión selectiva a la AC-II, mientras en el plasma se mantienen concentraciones extraordinariamente bajas del principio activo libre. El principio activo original forma un único metabolito N-desetilado, que inhibe la AC-II con menos potencia que el principio activo original, aunque también inhibe un isoenzima menos activo (AC-I). El metabolito se acumula también en los hematíes, donde se une principalmente a la AC-I. Dorzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 33%). Dorzolamida se excreta inalterada principalmente por la orina; el metabolito también se excreta por la orina. Al finalizar la dosificación, dorzolamida se elimina de los hematíes de manera no lineal, dando lugar inicialmente a un rápido descenso de la concentración del principio activo, seguido de una fase de eliminación más lenta con una semivida de alrededor de cuatro meses.

Cuando dorzolamida se administró por vía oral para simular la máxima exposición sistémica tras una administración ocular tópica a largo plazo, el estado de equilibrio se alcanzó a las 13 semanas. En el estado de equilibrio, no existía virtualmente nada de principio activo libre o de metabolito en plasma; la inhibición de la AC en los hematíes fue menor que la que se suponía que era necesaria para conseguir un efecto farmacológico sobre la función renal o sobre la respiración. Tras la administración crónica de dorzolamida hidrocloreto tópica se observaron resultados farmacocinéticos semejantes. Sin embargo, algunos pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (CrCl estimado de 30-60 ml/min) presentaban concentraciones superiores de metabolito en los hematíes, aunque no se apreciaron diferencias importantes en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni los efectos secundarios directamente atribuibles a este hallazgo fueron clínicamente significativos.

Timolol maleato

En un estudio de concentración plasmática del principio activo en seis sujetos, se determinó la exposición sistémica a timolol tras la administración tópica dos veces al día de solución oftálmica de timolol maleato 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 cada uno de los principios activos por separado los distintos componentes está bien establecido.

Dorzolamida

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

Timolol

Los estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico.

Además, en animales tratados tópicamente con soluciones oftálmicas de dorzolamida hidrocloreto y de timolol maleato, no se apreciaron reacciones adversas oculares, ni tampoco en aquéllos a los que se administró concomitantemente dorzolamida hidrocloreto y timolol maleato. Los estudios *in vivo* e *in vitro* con cada uno de estos dos principios activos no revelaron un potencial mutagénico. Por lo tanto, cabe esperar que, a dosis terapéuticas de Duokopt, no exista riesgos significativos para la seguridad en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidroxietilcelulosa

Manitol (E421)

Citrato de sodio (E331)

Hidróxido de sodio (E-524) (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura del frasco: 2 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco multidosis (PEHD) de 5 ml (mínimo con 125 gotas sin conservantes) o 10 ml (mínimo con 250 gotas sin conservantes) con una bomba y un sistema de ayuda a la dispensación y un capuchón protector de seguridad.

Tamaños de envase:

Caja con 1 frasco de 5 ml.

Caja con 1 frasco de 10 ml.

Una caja con 3 frascos de 5 ml.

Tres cajas con 1 frasco de 5 ml envuelto en una lámina protectora.
Una caja con dos frascos de 10 ml.
Dos cajas con un frasco de 10 ml envuelto en una lámina protectora.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATOIRES THEA
12, RUE LOUIS BLERIOT
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2
FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2020

DOSIMETRÍA

No procede.

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

No procede.

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.es/>