

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes: cada ml de colirio en 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 transparente, incolora o casi incolora, ligeramente viscosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, o glaucoma pseudoexfoliativo cuando la monoterapia con un betabloqueante tópico no sea suficiente.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos.

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

Dosis recomendada para adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)

La dosis es una gota de Dorzolamida/Timolol Tarbis dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados.

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

Forma de administración

Se debe advertir a los pacientes que se laven las manos antes de usarlo y que eviten que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con 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 deben retirar las lentes de contacto antes de la aplicación del colirio y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas.

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

Instrucciones de uso

1. Antes de utilizar el medicamento por primera vez, asegúrese de que el tapón esté intacto.
2. Abrir el frasco girando el tapón a la izquierda.
3. Inclina la cabeza hacia atrás y separe el párpado inferior ligeramente, formando una pequeña separación entre el párpado y el ojo.
4. Invierta el frasco, y presione ligeramente con el dedo pulgar o con el dedo índice sobre el centro del frasco hasta dispensar una sola gota en el ojo. **NO TOQUE EL OJO NI EL PÁRPADO CON LA PUNTA DEL GOTERO.**
5. La absorción sistémica se puede reducir mediante oclusión nasolacrimal o cerrando el párpado durante 2 minutos, lo que puede dar lugar a un descenso de los efectos secundarios sistémicos y un aumento de la acción local.
6. Repita los pasos 3 y 4 en el otro ojo si así se lo ha indicado su médico.
7. Cierre el tapón girándolo hasta que toque el borde del frasco. No enrosque demasiado el tapón.

4.3 Contraindicaciones

Dorzolamida/Timolol Tarbis está contraindicado en pacientes con:

- enfermedad reactiva aérea, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
- bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoatrial, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos. Insuficiencia cardiaca manifiesta, shock cardiogénico
- insuficiencia renal grave ($CrCl < 30$ ml/min) o acidosis hiperclorémica
- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

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 fármacos oftálmicos de aplicación tópica, el timolol puede absorberse sistémicamente. Debido al componente beta- adrenérgico, timolol, pueden presentarse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares y otras reacciones adversas que los que se observan con los beta-bloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas del medicamento tras la administración oftálmica tópica es menor que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver 4.2.

Trastornos cardíacos:

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo enfermedad coronaria, Angina de Prinzmetal, insuficiencia cardiaca) se deberá evaluar de manera estricta el tratamiento con betabloqueantes

y se habrá de considerar el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares, en busca de signos de deterioro asociados a estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, deben tomarse precauciones si se administra a pacientes con bloqueo cardiaco del primer grado.

Trastornos vasculares:

Los pacientes con enfermedades / trastornos graves de la circulación periférica (por ejemplo, formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios:

Se han comunicado reacciones respiratorias, incluida la muerte por broncoespasmo en pacientes con asma tras la administración oftálmica de algunos beta-bloqueantes.

Dorzolamida/Timolol Tarbis debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y sólo si el potencial beneficio supera el posible riesgo.

Insuficiencia hepática

Dorzolamida/timolol colirio 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.

Con dorzolamida / timolol se han visto efectos adversos oculares locales, similares a los observados con colirios de dorzolamida hidrocloreuro. Si se producen dichas reacciones, deberá considerarse la interrupción de Dorzolamida/Timolol Tarbis.

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.

Tratamiento concomitante

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos de los beta-bloqueantes 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 la administración concomitante de dorzolamida e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Retirada del tratamiento

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

Efectos adicionales del bloqueo beta

Hipoglucemia / diabetes:

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución a pacientes que presentan hipoglucemias espontáneas o a pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Enfermedad de la córnea:

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

Anestesia quirúrgica:

Las preparaciones oftalmológicas beta-bloqueantes pueden bloquear los efectos sistémicos de los betaagonistas por ejemplo, los efectos de adrenalina. Debe informarse al anestesista de que el paciente está en tratamiento con dorzolamida y timolol.

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

Efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica

El tratamiento con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica ha sido asociado con urolitiasis como consecuencia de alteraciones ácido-básicas, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculo renal. Aunque no se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base con dorzolamida/timolol, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que Dorzolamida/timolol colirio 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 NTC.

Otros

El tratamiento de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de los medicamentos hipotensores oculares. Dorzolamida/timolol colirio 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. La dorzolamida tópica debe usarse con precaución en estos pacientes.

Se han notificado casos de desprendimientos coroideos con la administración de una terapia supresora del humor acuoso (por ejemplo, timolol, acetazolamida) con posterioridad a intervenciones filtrantes.

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.

Utilización de lentes de contacto

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Altera el color de las lentes de contacto blandas.

Uso pediátrico

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 medicamentosa con dorzolamida/timolol.

En los ensayos clínicos, dorzolamida/timolol colirio 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 oftálmica de beta-bloqueantes conjuntamente con bloqueantes de los canales de calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos y guanetidina existe la posibilidad de que se presenten efectos aditivos e hipotensión y/o marcada bradicardia.

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

Se ha comunicado midriasis ocasionalmente como resultado del uso concomitante de timolol maleato oftálmico con epinefrina (adrenalina).

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.

La dorzolamida, componente de este medicamento, es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que, aunque se administra por vía tópica, se absorbe sistémicamente. En los ensayos clínicos, no se produjo alteraciones del equilibrio ácido-básico durante el tratamiento con el colirio de dorzolamida. Sin embargo, con la administración de inhibidores orales de la anhidrasa carbónica, sí se han observado estas alteraciones, que han ocasionado interacciones en algunos casos (por ejemplo, efectos tóxicos durante el tratamiento con salicilatos a dosis altas). Por lo tanto, en pacientes que reciban Dorzolamida/Timolol NTC se debe considerar la posibilidad de que se produzcan dichas interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dorzolamida/Timolol Tarbis no debe utilizarse durante el embarazo.

Dorzolamida

No hay datos clínicos disponibles 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.

Dorzolamida y timolol no deben utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Estudios epidemiológicos no revelaron efectos de malformaciones pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando los beta-bloqueantes son administrados por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de bloqueo beta (por ej. bradicardia, hipotensión, distrés respiratorio e hipoglucemia) en neonatos cuando los beta-bloqueantes se han administrado hasta el momento del parto. Si

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

Lactancia

No se conoce si dorzolamida se excreta 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, a la dosis terapéutica de timolol en el colirio, es poco probable que se encuentre en la leche materna una cantidad suficiente para producir síntomas clínicos del beta-bloqueante en el bebé. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

No se recomienda la lactancia si se requiere el tratamiento con Dorzolamida/Timolol Tarbis.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Posibles reacciones adversas como visión borrosa pueden afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir y/o manejar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos, no se observaron reacciones adversas específicos asociados a colirios que contiene dorzolamida hidrocloreto y timolol maleato; las reacciones adversas se limitaron a las descritas previamente con dorzolamida hidrocloreto y/o con timolol maleato.

En el curso de los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con colirios que contiene dorzolamida hidrocloreto y timolol maleato. 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 reacciones adversas siguientes han sido notificadas con colirios que contiene dorzolamida hidrocloreto y timolol maleato o uno de sus componentes, bien durante ensayos clínicos o durante la experiencia tras la comercialización:

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, dorzolamida y timolol se absorben en la circulación sistémica. Esto puede causar efectos adversos similares a los observados con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración por vía oftálmica es menor que para la administración sistémica.

[Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Trastornos del sistema inmunológico:

Colirio en solución de dorzolamida y timolol:

Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxis.

Colirio en solución de timolol maleato:

Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxis.

*Frecuencia no conocida**:* prurito

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Colirio en solución de timolol maleato:

*Frecuencia no conocida**:* Hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos:

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: depresión*

Raras: Insomnio*, pesadillas*, pérdida de memoria

Trastornos del sistema nervioso:

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

Frecuentes: dolor de cabeza*

Raras: mareos*, parestesia*

Colirio en solución de timolol maleato:

Frecuentes: dolor de cabeza*

Poco frecuentes: mareos*, depresión*

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

Trastornos oculares:

Colirio en solución de dorzolamida y timolol:

Muy frecuentes: ardor y escozor

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

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

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)*

Colirio en solución de timolol maleato:

Frecuentes: signos y síntomas de irritación ocular como blefaritis*, queratitis*, disminución de la sensibilidad corneal, y ojos secos*

Poco frecuentes: trastornos visuales como cambios refractivos (debido al abandono de la terapia miótica en algunos casos)*

Raras: ptosis, diplopía, desprendimiento coroideo después de la cirugía de filtración(ver sección 4.4)*

*Frecuencia no conocida**:* picor, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal.

Trastornos del oído y del laberinto:

Colirio en solución de timolol maleato:

Raras: tinnitus*

Trastornos cardiacos:

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: bradicardia*,

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

Frecuencia no conocida: bloqueo atrioventricular*, fallo cardíaco.

Trastornos vasculares

Colirio en solución de timolol maleato:

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Colirio en solución de dorzolamida y timolol:

Frecuentes: sinusitis.

Raras: respiración entrecortada, fallo respiratorio, rinitis

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

Raras: epistaxis*

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: disnea*

Raras: broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente)*, fallo respiratorio, tos*

Trastornos gastrointestinales:

Colirio en solución de dorzolamida y timolol:

Muy frecuentes: disgeusia

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

Frecuentes: náuseas*

Raras: irritación de garganta, boca seca*

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: náuseas*, dispepsia*

Raras: diarrea, boca seca*

*Frecuencia desconocida**:* disgeusia, dolor abdominal, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Colirio en solución de dorzolamida y timolol:

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

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

Raras: erupción cutánea*

Colirio en solución de timolol maleato:

Raras: alopecia*, erupción psoriasiforme o exacerbación de psoriasis*

Frecuencia no conocida: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Colirio en solución de timolol maleato:

Raras: lupus eritematoso sistémico

*Frecuencia no conocida**:* mialgia

Trastornos renales y urinarios:

Colirio en solución de dorzolamida y timolol:

Poco frecuentes: urolitiasis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Colirio en solución de timolol maleato:

Raras: enfermedad de Peyronie*, disminución de la libido

Frecuencia no conocida: disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

Frecuentes: astenia/fatiga*

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: astenia/fatiga*

*Estas reacciones adversas también se observaron con colirio en solución de dorzolamida y timolol, durante la experiencia tras la comercialización.

** *Estas reacciones adversas se han observado con betabloqueantes oftálmicos y se podrían producir con Dorzolamida/Timolol Tarbis.*

4.9 Sobredosis

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

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 hidrocloreto 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. 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 Tarbis consta de dos principios activos: dorzolamida hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 betaadrenérgicos. Por ahora, no está claramente establecido el mecanismo exacto de acción a través del cual el 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 principios activos por separado.

Tras la administración tópica, Dorzolamida/Timolol Tarbis 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 Tarbis 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

Dorzolamida hidrocloreuro

A diferencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, la administración tópica de dorzolamida hidrocloreuro permite al principio activo ejercer su efecto directamente 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 hidrocloruro 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 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 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 hidrocloruro y de timolol maleato, no se apreciaron efectos secundarios oculares, ni tampoco en aquéllos a los que se administró concomitantemente dorzolamida hidrocloruro y timolol maleato. Los estudios *in vivo* e *in vitro* con cada uno de los componentes no revelaron un potencial mutagénico. Por lo tanto, a dosis terapéuticas de Dorzolamida/Timolol Tarbis, no cabe esperar riesgos significativos para la seguridad en el hombre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio

Hidroxietil celulosa

Manitol (E421)

Citrato de sodio (E331)

Hidróxido de sodio (E524) para ajustar pH

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Una vez abierto el envase, Dorzolamida/Timolol Tarbis debe utilizarse en un periodo no superior a 4 semanas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

Tras la apertura, conservar por debajo de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Dorzolamida/Timolol Tarbis se suministra en envases cuentagotas blancos de PE LD.

Cada envase cuentagotas contiene 5 ml de Dorzolamida/Timolol Tarbis.

Cada caja contiene. 1, 3 ó 6 envases cuentagotas.

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

Tarbis Farma, S.L.
Gran Via Carlos III, 94
08028 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2012