

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dorzolamida/Timolol Apotex 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). Cada gota contiene 0,6 mg de dorzolamida y 0,15 mg de timolol.

Excipientes con efecto conocido: cloruro de benzalconio 0,075 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución

Solución transparente a ligeramente opalescente, casi incolora, ligeramente viscosa, con un pH de aproximadamente 5,6 y una osmolaridad de 280 mOsm/l.

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 sea suficiente.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis es una gota dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados.

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

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

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

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.

Instrucciones de uso para el paciente

1. Antes de utilizar el medicamento por primera vez, asegúrese de que el precinto de plástico blanco situado entre el capuchón y el frasco esté intacto (Fig. 1).

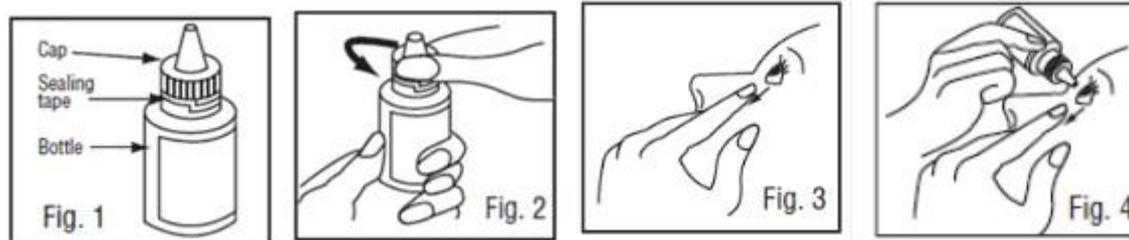
2. Para romper el precinto y abrir el frasco, desenrosque el capuchón girándolo en el sentido indicado por la flecha (Fig. 2).
3. Incline la cabeza hacia atrás y tire ligeramente hacia abajo del párpado inferior para formar una pequeña separación entre el párpado y el ojo (Fig. 3).
4. Invierta el frasco y presione ligeramente (Fig. 4) hasta dispensar una sola gota en el ojo de acuerdo con las instrucciones de su médico.

NO TOQUE EL OJO NI EL PÁRPADO CON LA PUNTA DEL GOTERO.

5. Cierre el ojo durante un momento y presione en la esquina interior del ojo con un dedo durante 2 minutos. Esto ayudará a evitar que el colirio se pierda por el conducto lagrimal.
6. Repita los pasos 3 a 5 en el otro ojo si así se lo ha indicado su médico.

La punta del dispensador está diseñada para proporcionar una única gota de un tamaño determinado; por tanto, **NO ensanche el agujero de la punta del dispensador.**

7. Cierre el capuchón haciéndolo girar hasta que toque firmemente el borde del frasco. No lo apriete demasiado.
8. Después de que haya usado todas las dosis, quedará algo de medicamento en el frasco. No debe preocuparse ya que se ha añadido una cantidad extra de medicamento y usted obtendrá la cantidad completa de que su médico le ha recetado. No intente extraer el exceso de medicamento del frasco.



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 de entre 2 y 6 años, ver sección 5.1).

4.3. Contraindicaciones

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 pulmonar obstructiva crónica grave
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico
- Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o acidosis hiperclorémica

Estas contraindicaciones están basadas en los componentes y no son exclusivas de la combinación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones Cardiovasculares/Respiratorias

Como otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, que las que se presentan con los 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.

Trastornos cardiacos:

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. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser observados para detectar signos de deterioro de estas enfermedades y de las 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.

Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada (EPOC), y solamente si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

Insuficiencia hepática

Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Inmunología e hipersensibilidad

Como otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento puede absorberse sistémicamente. Dorzolamida contiene un grupo sulfamido, lo cual ocurre también en las sulfamidas. Por lo tanto, con la administración tópica, puede presentarse el mismo tipo de reacciones adversas que se presenta con la administración sistémica de sulfamidas, incluyendo reacciones graves tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si se presentasen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, interrumpir el uso de este preparado.

Con este medicamento se han visto efectos adversos oculares locales, similares a los observados con colirios de dorzolamida hidrocloreuro. Si se producen dichas reacciones, deberá considerarse la interrupción de este medicamento.

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

Tratamiento concomitante

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

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

Retirada de la terapia

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

Efectos adicionales del bloqueo beta

Hipoglucemia/diabetes:

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

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

Enfermedades corneales

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

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftalmológicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos betaagonistas sistémicos, como por ejemplo 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 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 este medicamento, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que Dorzolamida/Timolol Apotex 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

El tratamiento de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de los agentes hipotensores oculares. Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Se han notificado casos de edema corneal y descompensación corneal irreversible en pacientes con defectos corneales crónicos pre-existentes y/o historia de cirugía intraocular mientras usaban dorzolamida. Hay un incremento potencial de desarrollar edema corneal en pacientes con recuento de células del endotelio bajo. Cuando este medicamento se prescribe a estos grupos de pacientes, se debe usar con precaución.

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

Al igual que con el uso de otros medicamentos 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 puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio como conservante. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Cloruro de benzalconio altera el color de las lentes de contacto blandas.

Población pediátrica

Ver sección 5.1.

Uso en deportistas:

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con este medicamento no se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa.

En los ensayos clínicos, este medicamento ha sido utilizado concomitantemente con los siguientes medicamentos sistémicos sin evidencia de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo aspirina, y hormonas (p. ej. estrógenos, insulina, tiroxina).

Cuando se administra la solución betabloqueante oftálmica de forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio orales, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina, hay una posibilidad de efectos aditivos que resultan en hipotensión y/o marcada bradicardia.

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

Se ha notificado midriasis ocasionalmente como resultado del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos con adrenalina (epinefrina).

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dorzolamida/Timolol Apotex no se debe utilizar durante el embarazo.

Dorzolamida

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

Timolol

No hay datos adecuados para el uso de timolol en mujeres embarazadas. El timolol no debe ser usado durante el embarazo a menos de que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación pero muestran un riesgo de retraso 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 vivo de la progenie. Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol en colirio en solución no es probable que estuvieran presentes en la leche 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 Dorzolamida/Timolol Apotex.

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 efectos secundarios como visión borrosa pueden afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir y/o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas han sido consistentes con las notificadas previamente con dorzolamida hidrocloreto y/o timolol maleato.

En el curso de los ensayos clínicos, 1035 pacientes fueron tratados con colirio en dorzolamida/timolol. 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).

Como otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las que aparecen con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica. La lista de reacciones adversas incluye reacciones observadas en la clase de beta-bloqueantes oftálmicos.

Las reacciones adversas siguientes han sido notificadas con Dorzolamida/Timolol Apotex o uno de sus componentes, bien durante ensayos clínicos o durante la experiencia tras la comercialización:

Muy frecuentes: ($=1/10$), Frecuentes: ($=1/100$ a $<1/10$), Poco frecuentes: ($=1/1000$ a $<1/100$), Raras: ($=1/10000$ a $<1/1000$) y 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	Dorzolamida/ Timolol Apotex				signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxia	
	Colirio en solución de timolol maleato				signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción generalizada y localizada, anafilaxia	prurito

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Colirio en solución de timolol maleato					hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Colirio en solución de timolol maleato			depresión*	insomnio*, pesadillas*, pérdida de memoria	Alucinaciones***
Trastornos del sistema nervioso	Colirio en solución de dorzolamida hidrocloruro		cefalea*		mareos*, parestesia*	
	Colirio en solución de timolol maleato		cefalea*	mareos*, síncope*	parestesia*, aumento en los signos y síntomas de miastenia gravis, disminución de la libido*, accidente cerebrovascular*, isquemia cerebral	
Trastornos oculares	Dorzolamida/ Timolol Apotex	ardor y pinchazos	Inyección conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, prurito ocular, lagrimeo			
	Colirio en solución de dorzolamida hidrocloruro		Inflamación del párpado*, irritación del párpado*	iridociclitis*	Irritación incluyendo enrojecimiento*, dolor*, costras en el párpado*, miopía transitoria (que se resuelve al suspender la terapia), edema corneal*, hipotonía ocular*, desprendimiento coroideo	

					(después de la cirugía de filtración)*	
	Colirio en solución de timolol maleato		signos y síntomas de irritación ocular incluyendo blefaritis*, queratitis*, disminución de la sensibilidad corneal, y ojos secos*	Trastornos visuales incluyendo cambios refractivos (debido al abandono de la terapia miótica en algunos casos)*	ptosis, diplopía, desprendimiento coroideo después de la cirugía de filtración* (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo 4.4)	prurito, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal
Trastornos del oído y del laberinto	Colirio en solución de timolol maleato				tinnitus*	
Trastornos cardiacos	Colirio en solución de timolol maleato			bradicardia*	dolor torácico*, palpitación*, edema*, arritmia*, insuficiencia cardíaca congestiva*, parada cardíaca*, bloqueo cardíaco	bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Colirio en solución de timolol maleato				hipotensión*, claudicación, fenómeno de Raynaud*, manos y pies fríos*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dorzolamida/ Timolol Apotex		sinusitis		Respiración entrecortada, insuficiencia respiratoria, rinitis, raramente broncoespasmo	
	Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreto				epistaxis*	
	Colirio en solución de timolol maleato			disnea*	broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica)	

					preexistente)*, insuficiencia respiratoria tos*	
Trastornos gastrointestinales	Dorzolamida/ Timolol Apotex	disgeusia				
	Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreto		náuseas*		irritación de garganta, boca seca*	
	Colirio en solución de timolol maleato			náuseas*, dispepsia*	diarrea, boca seca*	disgeusia, dolor abdominal, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dorzolamida/ Timolol Apotex				dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	
	Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreto				erupción*	
	Colirio en solución de timolol maleato				alopecia*, erupción psoriasiforme o exacerbación de psoriasis*	erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Colirio en solución de timolol maleato				Lupus eritematoso sistémico	mialgia
Trastornos renales y urinarios	Dorzolamida/ Timolol Apotex			urolitiasis		
Trastornos del aparato	Colirio en solución				Enfermedad de Peyronie*,	Disfunción

reproductor y de la mama	de timolol maleato				disminución de la libido	sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Colirio en solución de dorzolamida hidrocloruro		astenia/fatiga*			
	Colirio en solución de timolol maleato			astenia/fatiga*		

*Estas reacciones adversas también se observaron durante la experiencia tras la comercialización.

**Se han apreciado reacciones adversas adicionales con betabloqueantes oftálmicos y puede ocurrir posiblemente con Dorzolamida/Timolol Apotex.

***Reacciones adversas observadas en timolol.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No existen datos disponibles en el hombre acerca de la sobredosis por ingestión 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 hidrocloruro en humanos. Se ha notificado somnolencia con la administración oral. Con la administración tópica se han notificado: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anómalos y disfgaia.

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: S01E D 51

Mecanismo de acción

Dorzolamida/Timolol Apotex consta de dos componentes: 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 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, este medicamento reduce la presión intraocular elevada, relacionada o no con glaucoma. El aumento de la presión intraocular es un factor de riesgo principal en la patogenia de las lesiones del nervio óptico y de la pérdida glaucomatosa del campo visual. Este medicamento reduce la presión intraocular sin los efectos secundarios más frecuentes 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 dorzolamida/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 de dorzolamida/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 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 dorzolamida/timolol administrado 2 veces al día fue demostrado cuando se determinó ésta a distintas horas a lo largo del día; 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 hidrocloreto 2 % en niños menores de 6 años de edad. En este estudio, 30 pacientes de entre 2 y 6 años, cuya presión intraocular no estaba adecuadamente controlada con la monoterapia con dorzolamida o timolol, recibieron dorzolamida/timolol en una fase abierta. No se ha establecido la eficacia en estos pacientes. En este pequeño grupo de pacientes, la administración de dorzolamida/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 hidrocloreuro 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 hubo efectos secundarios sistémicos clínicamente significativos directamente atribuibles a este hallazgo.

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 hidrocloreuro y de timolol maleato, no se apreciaron efectos secundarios oculares, ni tampoco en aquellos a los que se administró concomitantemente dorzolamida hidrocloreuro 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, no cabe esperar riesgos significativos para la seguridad en el hombre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio (50%)
Hidroxietilcelulosa tipo H
Manitol
Citrato de sodio (dihidrato)
Hidróxido de sodio (para ajustar pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Periodo de validez una vez abierto el envase: 28 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- Dorzolamida/Timolol Apotex colirio en solución se presenta en un frasco oftálmico blanco opaco de LDPE con un gotero blanco translúcido de LDPE y capuchón azul de copolímero de HDPE a rosca, con testigo de apertura entre el frasco y el capuchón.
- El colirio está disponible en frascos de 5 ml o de 10 ml comercializados en cajas de cartón con 1, 3 o 6 frascos.

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

Apotex Europe, B.V
Darwinweg, 20
CR 2333 Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2019