RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
DORZAMOX 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni ml contiene 20 mg di dorzolamide (come dorzolamide cloridrato) e 5 mg di timololo (come timololo maleato).

Eccipiente con effetti noti:
ogni ml di soluzione contiene 0,075 mg di benzalconio cloruro (come 0,15 mg di benzalconio cloruro soluzione al 50%).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Collirio, soluzione.

Soluzione sterile acquosa limpida, incolore, leggermente viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
DORZAMOX è indicato per il trattamento della pressione intraoculare elevata (PIO) nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto o con glaucoma pseudoesfoliativo, quando un beta-bloccante per uso topico in monoterapia non è sufficiente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia
La dose è una goccia di DORZAMOX nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetto/i due volte al giorno.

Se un altro agente oftalmico topico viene usato, DORZAMOX e l'altro agente devono essere somministrati ad almeno 10 minuti di distanza.

I pazienti devono essere istruiti sulla necessità di lavarsi le mani prima dell'uso e di evitare che la punta del contagocce entri in contatto con l'occhio o con le strutture circostanti.
Allo scopo di assicurare una corretta dose, il contagocce non deve essere allargato.

I pazienti devono anche essere istruiti sul fatto che i colliri, se utilizzati impropriamente, possono essere contaminati da batteri noti per causare infezioni oculari. Dall'utilizzo di soluzioni contaminate possono derivare gravi danni all'occhio e conseguente perdita della visione.

I pazienti devono essere informati sul corretto uso di DORZAMOX.

Popolazione pediatrica
L'efficacia nei pazienti pediatrici non è stata stabilita.

La sicurezza nei pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni non è stata stabilita (per informazioni riguardanti il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici di età ≥ 2 anni e <6 anni vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione:
1) Il sigillo di sicurezza situato sul collo del flacone deve risultare intatto prima del primo utilizzo del prodotto. Uno spazio tra il flacone e il tappo è normale per un flacone che non è ancora stato aperto.
2) Togliere il tappo dal flacone.
3) Inclinare la testa all'indietro e tirare leggermente verso il basso la palpebra inferiore in modo da formare una tasca tra la palpebra e l'occhio.
4) Capovolgere il flacone e premere fino a quando non venga introdotta una singola goccia nell'occhio. NON METTERE A CONTATTO LA PUNTA DEL CONTAGOCCE CON L'OCCHIO O CON LA PALPEBRA.
5) Ripetere i punti 2 e 3 per l'altro occhio, se necessario.
6) Rimettere il tappo e chiudere bene il flacone dopo che è stato usato.

Utilizzando l'occlusione nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico viene ridotto. Ciò può comportare una diminuzione degli effetti collaterali sistemici e un aumento dell'attività a livello locale.

4.3 Controindicazioni
DORZAMOX è controindicato nei pazienti con:
- malattia reattiva delle vie aeree, incluse asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, oppure malattia polmonare cronica ostruttiva grave
- bradicardia sinusale, sindrome del seno malato blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con il pace-maker, insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno

- grave compromissione renale (ClCr <30ml/min) o acidosi ipercloremica
- ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Le suddette controindicazioni sono basate sui componenti e non sono specifiche dell'associazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni cardiovascolari/respiratorie

Come altri agenti oftalmici applicati localmente, timololo è assorbito per via sistemica. A causa del componente beta-adrenergico timololo, si possono verificare gli stessi tipi di effetti cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse viste con gli agenti beta-adrenergici bloccanti sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è più bassa rispetto alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere il paragrafo 4.2.

Disturbi cardiaci

In pazienti con patologie cardiovascolari (per esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere attentamente valutata e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti con patologie cardiovascolari devono essere tenuti sotto controllo per i segni di deterioramento di queste patologie e i segni di reazioni avverse.

A causa del suo effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Disturbi vascolari

I pazienti con gravi disturbi circolatori periferici (cioè gravi forme di malattia di Raynaud o di sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Disturbi respiratori

Reazioni respiratorie, compreso decesso per broncospasmo in pazienti con asma, sono state riportate dopo somministrazione di beta-bloccanti oftalmici.

DORZAMOX deve essere usato con cautela nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e solo se il potenziale beneficio supera il rischio potenziale.

Compromissione epatica

L'associazione dorzolamide e timololo non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica e pertanto in tali pazienti deve essere usata con cautela.

Immunologia e ipersensibilità

Come nel caso di altri agenti oftalmici per uso topico, questo medicinale può essere assorbito per via sistemica.

Dorzolamide: contiene un gruppo sulfamidico, che si trova anche nelle sulfonamidi. Pertanto in seguito alla somministrazione topica possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse riscontrati con la somministrazione sistemica delle sulfonamidi, incluse gravi reazioni quali sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Qualora si manifestino segni di reazioni gravi o di ipersensibilità, sospendere l'uso di questa preparazione.

Con l'associazione dorzolamide e timololo sono state osservate reazioni avverse oculari locali simili a quelle osservate con il collirio a base di dorzolamide cloridrato. Se si verificano queste reazioni, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con DORZAMOX.

Quando assumono beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopia o di grave reazione anafilattica verso una varietà di allergeni possono essere più reattivi nei confronti di una ripetuta esposizione a tali allergeni e possono non rispondere alle dosi abituali di adrenalina usate per trattare le reazioni anafilattiche.

Terapia concomitante

L'effetto sulla pressione intra-oculare o gli effetti noti del beta-blocco sistemico possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato in pazienti che già assumono un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso di due agenti topici che bloccano i recettori beta-adrenergici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di dorzolamide e degli inibitori orali dell'anidrasi carbonica per via orale non è raccomandato.

Sospensione della terapia

Come nel caso dei beta-bloccanti sistemici, se nei pazienti con cardiopatia coronarica è necessaria la sospensione di timololo oftalmico, la terapia deve essere sospesa in modo graduale.

Ulteriori effetti del beta-blocco

Ipoglicemia/diabete

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o a pazienti con diabete instabile, poiché i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi di ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono anche mascherare alcuni sintomi di ipertiroidismo. La brusca sospensione della terapia con beta-bloccanti può accelerare il peggioramento dei sintomi.

Malattie della cornea
I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza degli occhi. I pazienti con patologie corneali devono essere trattati con cautela.

Anestesia chirurgica
Le preparazioni oftalmiche a base di beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei beta-agonisti ad esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato se il paziente sta usando timololo.

La terapia con beta-bloccanti può aggravare i sintomi di miastenia gravis.

Ulteriori effetti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica
A causa dell'alterazione dell'equilibrio acido-basico, la terapia con inibitori orali dell'anidrasi carbonica è stata associata a urolitiasi come risultato di alterazioni dell'equilibrio acido-base, specialmente nei pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali. Sebbene con l'associazione dorzolamide e timololo non siano state osservate alterazioni dell'equilibrio acido-basico, è stata riportata urolitiasi con frequenza non comune. Poiché DORZAMOX contiene un inibitore topico dell'anidrasi carbonica che viene assorbito per via sistemica, in corso di terapia con DORZAMOX i pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio di urolitiasi.

Altro
La gestione dei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta richiede interventi terapeutici in aggiunta agli agenti ipotensivi oculari. L'associazione dorzolamide e timololo non è stata studiata nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta.

Nei pazienti con difetti corneali cronici preesistenti e/o anamnesi di chirurgia intraoculare, con l'uso di dorzolamide sono stati riportati edema corneale e scompenso corneale irreversibile. Esiste un aumento della possibilità di sviluppo di edema corneale in pazienti con un basso conteggio delle cellule endoteliali. Si deve usare cautela quando si prescrive DORZAMOX in questi gruppi di pazienti.

È stato segnalato distacco della coroide durante la somministrazione di terapie di inibizione della produzione di umore acqueo (per esempio, timololo, acetazolamide) dopo procedura di filtrazione.

Come anche a seguito della somministrazione di altri medicinali utilizzati per il trattamento del glaucoma, dopo terapia prolungata in alcuni pazienti è stata segnalata una riduzione della risposta a timololo maleato oftalmico. Tuttavia nel corso di studi clinici nei quali 164 pazienti sono stati seguiti per almeno tre anni, dopo la stabilizzazione iniziale non sono state osservate differenze significative nella pressione intraoculare media.

Uso di lenti a contatto
DORZAMOX contiene il conservante benzalconio cloruro, che è noto per alterare il colore delle lenti a contatto morbide. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'applicazione e occorre attendere almeno 15 minuti prima di reinserirle.

Popolazione pediatrica
Vedere paragrafo 5.1.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Non sono stati effettuati studi di interazione.

Nel corso di studi clinici l'associazione dorzolamide e timololo è stata usata in concomitanza con i seguenti medicinali sistemici senza alcuna evidenza di interazioni avverse: ACE-inibitori, bloccanti dei canali del calcio, diuretici, principi attivi antinfiammatori non steroidei, incluso acido acetilsalicilico e ormoni (come estrogeni, insulina, tiroxina).

Esiste la possibilità di effetti additivi che danno luogo a ipotensione e/o bradicardia marcata quando una soluzione oftalmica di beta-bloccanti viene somministrata insieme a bloccanti dei canali del calcio orali, medicinali che causano deplezione delle catecolamine o beta-bloccanti, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina, narcotici, inibitori delle monoaminossidasi (MAO).

Durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (per esempio chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo è stato riportato un potenziamento del beta-blocco sistemico (per esempio riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

Sebbene DORZAMOX da solo abbia un effetto scarso o nullo sul diametro pupillare, in seguito all'uso concomitante di agenti beta-bloccanti oftalmici ed adrenalina (epinefrina) è stata occasionalmente riportata midriasi.

I beta-bloccanti possono incrementare l'effetto ipoglicemizzante dei medicinali antidiabetici.

Gli agenti bloccanti beta-adrenergici orali possono esacerbare l'ipertensione "di rimbalzo" che può far seguito alla sospensione di clonidina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

DORZAMOX non deve essere usato durante la gravidanza.

Dorzolamide

Non sono stati effettuati studi nelle donne in gravidanza. Nei conigli trattati con dosi maternotossiche la dorzolamide produce effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3).

Timololo

Non ci sono dati adeguati sull'uso di timololo nelle donne in gravidanza. Timololo non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.
Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno mostrato effetti di malformazione, ma hanno mostrato rischio di ritardo nella crescita intra-uterina quando i beta-bloccanti sono stati somministrati per via orale. Inoltre, i segni e i sintomi di beta-blocco (per esempio, bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) sono stati osservati nei neonati quando i beta-bloccanti vengono somministrati fino al parto.
Se DORZAMOX viene somministrato fino al parto, si deve monitorare attentamente il neonato durante i primi giorni di vita.

Allattamento

Non è noto se la dorzolamide venga escreta nel latte materno. Nei ratti durante l'allattamento che assumevano dorzolamide sono state osservate riduzioni nell'aumento di peso corporeo dei neonati. Timololo risulta presente nel latte materno.

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Tuttavia, con le dosi terapeutiche di timololo collirio non sembrano esserci quantità sufficienti nel latte materno per produrre sintomi clinici di beta-blocco nei neonati. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Non è raccomandato l'allattamento qualora si renda necessario un trattamento con DORZAMOX.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.
Possibili effetti collaterali, come la visione offuscata, possono interferire con la capacità di alcuni pazienti di guidare e/o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di studi clinici non sono state osservate reazioni avverse specifiche per l'associazione dorzolamide e timololo, collirio, soluzione; le reazioni avverse sono coerenti con quelle riportate in precedenza con dorzolamide cloridrato e/o timololo maleato.

Nel corso di studi clinici 1035 pazienti sono stati trattati con l'associazione dorzolamide e timololo, collirio, soluzione. Il 2,4% circa di tutti i pazienti ha sospeso la terapia con l'associazione dorzolamide e timololo a causa di reazioni avverse oculari a livello locale, l'1,2% circa di tutti i pazienti l'ha sospesa a causa di reazioni avverse locali indicative di allergia o ipersensibilità (come infiammazione della palpebra e congiuntivite).

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, DORZAMOX viene assorbito nel circolo sistemico. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con la somministrazione sistemica di agenti beta-bloccanti. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è più bassa rispetto alla somministrazione sistemica.

Durante gli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing con l'associazione dorzolamide e timololo o con uno dei suoi componenti sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	**Formulazione**	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Non Nota**
Disturbi del	Dorzolamide/				segni e sintomi di	

sistema immunitario	timololo,collirio soluzione				reazioni allergiche, sistemiche, inclusi angioedema, orticaria, prurito, eruzione cutanea, anafilassi	
	Timololo maleato, collirio soluzione				segni e sintomi di reazioni allergiche sistemiche, inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata generalizzata, anafilassi	prurito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Timololo maleato, collirio soluzione					ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	Timololo maleato, collirio soluzione			depressione*	insonnia* incubi* perdita di memoria	Allucinazione
Patologie del sistema nervoso	Dorzolamide/ timololo		cefalea*		capogiro* parestesia*	
	Timololo maleato, collirio soluzione		cefalea*	capogiro* sincope*	parestesia*, aumento dei segni e sintomi di miastenia gravis, diminuzione della libido*, accidente cerebrovascolare *, ischemia cerebrale	
Patologie dell'occhio	Dorzolamide/ Timololo, collirio soluzione	bruciore e dolore puntorio	iniezione congiunti-vale, visione offuscata, erosione della cornea, prurito oculare, lacrimazione			
	Dorzolamide cloridrato, collirio soluzione		infiammazione della palpebra* irritazione della palpebra*	iridociclite*	irritazione inclusi arrossamento*, dolore*, incrostazione della palpebra*, miopia transitoria (che si è risolta con l'interruzione della terapia), edema corneale*, ipotonia oculare*, distacco della coroide (a seguito di chirurgia filtrante)*	Sensazione di corpo estraneo nell'occhio
	Timololo maleato, collirio		segni e sintomi	disturbi visivi,	ptosi, diplopia,	prurito, lacrimazione

	soluzione		di irritazione oculare, incluse blefarite* cheratite* diminuita sensibilità corneale, e secchezza oculare	incluse alterazioni della rifrazione (dovute in alcuni casi all'interruzione della terapia miotica)*	distacco della coroide dopo chirurgia filtrante* (vedere paragrafo 4.4)	arrossamento, visione offuscata, erosione della cornea,
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Timololo maleato, collirio soluzione				tinnito*	
Patologie cardiache	Timololo maleato, collirio soluzione			bradicardia*	dolore toracico*, palpitazione*, edema*, aritmia*, insufficienza cardiaca congestizia*, arresto cardiaco *, blocco cardiaco	blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca,
	Dorzolamide cloridrato, collirio					Palpitazioni Tachicardia
Patologie vascolari	Timololo maleato, collirio soluzione				ipotensione*, claudicatio, fenomeno di Raynaud*, mani e piedi freddi	
	Dorzolamide cloridrato, collirio					Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dorzolamide/ Timololo, collirio soluzione		sinusite		respiro corto, insufficienza respiratoria, rinite, raramente broncospasmo	
	Dorzolamide cloridrato, collirio				epistassi*	Dispnea
	Timololo maleato, collirio soluzione			dispnea*	broncospasmo (principalmente in pazienti con storia di patologia broncospastica preesistente)*, insufficienza respiratoria, tosse*	
Patologie gastrointestinali	Dorzolamide/ Timololo, collirio soluzione	disgeusia*				
	Dorzolamide cloridrato, collirio soluzione		nausea*		irritazione della gola, bocca secca*	
	Timololo maleato, collirio soluzione			nausea*, dispepsia*	diarrea, bocca secca*	disgeusia, dolore addominale, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dorzolamide/ Timololo, collirio soluzione				dermatite da contatto, sindrome di Stevens-Johnson,	

					necrolisi epidermica tossica	
	Dorzolamide cloridrato, collirio soluzione				eruzione cutanea*	
	Timololo maleato, collirio soluzione				alopecia*, rash psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi*	eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloschel etrico e del tessuto connettivo	Timololo maleato, collirio soluzione				lupus eritematoso sistemico	mialgia
Patologie renali e urinarie	Dorzolamide/ Timololo, collirio soluzionre			urolitiasi	malattia di Peyronie*, diminuzione della libido	disfunzione sessuale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Timololo maleato, collirio soluzione					
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazi one	Dorzolamide cloridrato, collirio soluzione		astenia/ stanchezza *			
	Timololo maleato, collirio soluzione			astenia/ stanchezza*		

*Queste reazioni avverse sono anche state osservate con l'associazione dorzolamide e timololo durante l'esperienza post- marketing.
Sono state osservate reazioni indesiderate aggiuntive con i beta-bloccanti per uso oftalmico e che si possono verificare anche con l'associazione dorzolamide/timololo

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: . https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio
Nell'uomo non sono disponibili dati sul sovradosaggio per ingestione accidentale o intenzionale dell'associazione dorzolamide e timololo.

Sintomi
Sono stati segnalati casi di sovradosaggio involontario con la soluzione oftalmica di timololo maleato che hanno causato effetti sistemici simili a quelli osservati con agenti di blocco beta-adrenergico somministrati per via sistemica, quali capogiri, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo e arresto cardiaco. I segni e sintomi più comuni prevedibili in seguito a sovradosaggio di dorzolamide sono squilibrio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti sul sistema nervoso centrale.

Nell'uomo sono disponibili solo informazioni limitate sul sovradosaggio da ingestione accidentale o volontaria di dorzolamide cloridrato. In seguito a ingestione orale è stata segnalata sonnolenza. In seguito all'applicazione topica sono stati segnalati: nausea, capogiri, cefalea, affaticamento, sogni anormali e disfagia.

Trattamento
Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Devono essere monitorati i livelli degli elettroliti sierici (in particolare del potassio) e i livelli di pH ematico. Gli studi hanno dimostrato che timololo non viene dializzato facilmente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: preparazioni antiglaucoma e miotici, agenti beta-bloccanti, timololo, associazioni, codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione

DORZAMOX è formato da due componenti: dorzolamide cloridrato e timololo maleato. Ciascuno di questi due componenti riduce la pressione intraoculare elevata diminuendo la secrezione di umore acqueo, ma mediante un meccanismo di azione differente.

Dorzolamide cloridrato è un potente inibitore dell'anidrasi carbonica II umana. L'inibizione dell'anidrasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la secrezione di umore acqueo, presumibilmente rallentando la formazione di ioni di bicarbonato, con conseguente riduzione del trasporto di sodio e di fluidi. Timololo maleato è un agente bloccante non selettivo dei recettori beta-adrenergici. Il meccanismo di azione preciso di timololo maleato nell'abbassamento della pressione intraoculare non è stato ancora chiaramente stabilito, sebbene uno studio con fluoresceina e alcuni studi di tonografia indichino che l'azione predominante può essere correlata alla ridotta formazione di umore acqueo. In alcuni studi è stato tuttavia anche osservato un lieve incremento nella facilità di deflusso. L'effetto combinato di questi due agenti determina una riduzione ulteriore della pressione intraoculare rispetto a ciascuno dei due componenti somministrato da solo.

In seguito a somministrazione oculare, DORZAMOX riduce la pressione intraoculare elevata, associata o meno a glaucoma. La pressione intraoculare elevata è il principale fattore di rischio nella patogenesi del danno del nervo ottico e della perdita del campo visivo glaucomatoso.
DORZAMOX riduce la pressione intraoculare senza le comuni reazioni indesiderate degli agenti miotici, quali cecità notturna, spasmo dell'accomodazione e costrizione pupillare.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici:
Al fine di confrontare l'effetto sulla riduzione della PIO dell'associazione dorzolamide e timololo b.i.d. (somministrata al mattino e alla sera) rispetto a timololo 0,5% e dorzolamide 2% somministrati singolarmente e in concomitanza in pazienti con glaucoma o ipertensione oculare, per i quali la terapia di associazione era stata considerata appropriata negli studi, sono stati condotti studi clinici fino a 15 mesi di durata. Questi hanno incluso sia pazienti non trattati sia pazienti non controllati adeguatamente mediante monoterapia con timololo. La maggior parte dei pazienti era stata trattata con monoterapia topica con beta-bloccanti prima dell'arruolamento nello studio. In un'analisi degli studi combinati l'effetto dell'associazione dorzolamide e timololo b.i.d. nella riduzione della PIO è stato maggiore rispetto a quello della monoterapia con dorzolamide 2% t.i.d. o con timololo 0,5% b.i.d. L'effetto dell'associazione dorzolamide e timololo b.i.d. nella riduzione della PIO è risultato equivalente a quello della terapia concomitante con dorzolamide b.i.d. e timololo b.i.d. L'effetto dell'associazione dorzolamide e timololo b.i.d. nella riduzione della PIO è stato dimostrato quando la pressione è stata misurata in vari momenti nel corso della giornata e questo effetto è stato mantenuto nel corso della somministrazione a lungo termine.

Popolazione pediatrica
È stato condotto uno studio controllato di 3 mesi il cui obiettivo primario era quello di documentare la sicurezza della soluzione oftalmica di dorzolamide cloridrato al 2% nei bambini sotto i 6 anni di età. In questo studio 30 pazienti con età inferiore ai 6 anni e superiore o uguale a 2 anni, la cui PIO non era adeguatamente controllata con la monoterapia a base di dorzolamide o di timololo, hanno ricevuto l'associazione dorzolamide e timololo in aperto. L'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. In questo piccolo gruppo di pazienti la somministrazione dell'associazione dorzolamide e timololo due volte al giorno è stata in generale ben tollerata, con 19 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento e 11 pazienti che lo hanno interrotto a causa di un intervento chirurgico, di una sostituzione di terapia o per altri motivi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Dorzolamide cloridrato:
A differenza degli inibitori orali dell'anidrasi carbonica, la somministrazione oculare di dorzolamide cloridrato permette al principio attivo di esercitare i suoi effetti direttamente nell'occhio a dosi sostanzialmente inferiori e quindi con minore esposizione sistemica. Nel corso di studi clinici questo ha determinato una riduzione della PIO senza alterazioni dell'equilibrio acido-basico e senza le alterazioni degli elettroliti caratteristiche degli inibitori orali dell'anidrasi carbonica.

Quando applicata topicamente, dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Per valutare il potenziale di inibizione dell'anidrasi carbonica a livello sistemico dopo somministrazione topica sono state misurate le concentrazioni del principio attivo e dei metaboliti nei globuli rossi e nel plasma nonché l'inibizione dell'anidrasi carbonica nei globuli rossi. Dorzolamide si accumula nei globuli rossi durante la somministrazione cronica a causa del legame selettivo all'anidrasi carbonica di tipo II (AC-II), mentre le concentrazioni plasmatiche delle frazioni libere di principio attivo si mantengono estremamente basse. Dal principio attivo progenitore si forma un singolo metabolita N-desetile che inibisce la AC-II in modo meno potente rispetto al principio attivo progenitore, ma che inibisce anche un isoenzima meno attivo (AC-I). Il metabolita si accumula anche nei globuli rossi, dove si lega principalmente all'AC-I. Dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa il 33%). Dorzolamide è principalmente escreta immodificata con le urine; anche il metabolita è escreto nelle urine. Al termine della terapia dorzolamide viene eliminata dai globuli rossi in modo non lineare, con un rapido declino iniziale delle concentrazioni del principio attivo, seguito da una più lenta fase di eliminazione, con un'emivita di circa 4 mesi.

Quando dorzolamide è stata somministrata per via orale in modo da simulare l'esposizione sistemica massima dopo somministrazione topica oculare a lungo termine, lo stato di equilibrio è stato raggiunto entro le 13 settimane. Nella condizione di equilibrio, nel plasma non era virtualmente presente alcuna frazione libera di principio attivo o di metabolita; l'inibizione della AC nei globuli rossi è stata minore di quella prevista come necessaria a ottenere un effetto

farmacologico sulla funzionalità renale o respiratoria. Simili risultati farmacocinetici sono stati osservati dopo somministrazione oculare cronica di dorzolamide cloridrato. Tuttavia alcuni pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina stimata 30-60 ml/min) hanno presentato concentrazioni del metabolita più elevate nei globuli rossi, ma nessuna differenza rilevante nell'inibizione dell'anidrasi carbonica; a tali riscontri non sono state direttamente attribuibili reazioni indesiderate sistemiche clinicamente significative.

Timololo maleato:
In uno studio sulle concentrazioni plasmatiche in 6 soggetti, l'esposizione sistemica a timololo è stata determinata in seguito a somministrazione oculare due volte al giorno di soluzione oftalmica allo 0,5% di timololo maleato. La concentrazione plasmatica media di picco è stata di 0,46 ng/ml dopo la dose mattutina e di 0,35 ng/ml dopo la dose serale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Il profilo di sicurezza oculare e sistemico dei singoli componenti è ben dimostrato.

Dorzolamide
Nei conigli trattati con dosi maternotossiche di dorzolamide associate con acidosi metabolica, sono state osservate malformazioni dei corpi delle vertebre.

Timololo
Studi sull'animale non hanno mostrato effetto teratogenico.

Inoltre, non sono state osservate reazioni oculari avverse in animali trattati topicamente con soluzioni oftalmiche di dorzolamide cloridrato e timololo maleato o con dorzolamide cloridrato e timololo maleato somministrati in concomitanza. Studi *in vitro* e *in vivo* con ciascuno dei componenti non hanno rivelato un potenziale mutagenico. Con dosi terapeutiche di DORZAMOX non si prevede pertanto alcun rischio significativo per la sicurezza nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Mannitolo (E421)
Idrossietilcellulosa
Sodio citrato
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Benzalconio cloruro soluzione al 50%
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni

Dopo la prima apertura: 28 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Flacone di polietilene a media densità bianco opaco con contagocce di LDPE sigillato e un tappo a vite in HDPE con sigillo a prova di manomissione in una scatola di cartone.

Confezioni: 1, 3 o 6 flaconi da 5 ml ciascuno.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l
Via Turati 40
20121 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DORZAMOX 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione - 1 flacone da 5 ml in MDPE - AIC 040815019
DORZAMOX 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione - 3 flaconi da 5 ml in MDPE - AIC 040815021
DORZAMOX 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione - 6 flaconi da 5 ml in MDPE - AIC 040815033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Giugno 2011/Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2023