RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
DORZONORM 20 mg/mL collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni mL contiene 20 mg di dorzolamide (come dorzolamide cloridrato).

Eccipiente con effetto noto
0,075 mg di benzalconio cloruro (come 0.15 mg di benzalconio cloruro soluzione al 50%) per mL di collirio, soluzione.

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Collirio, soluzione.

Soluzione acquosa limpida, incolore, isotonica, tamponata, leggermente viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
DORZONORM è indicato:
- come terapia di associazione ai beta-bloccanti
- in monoterapia nei pazienti che non rispondono ai beta-bloccanti o nei quali i beta-bloccanti sono controindicati
- nel trattamento dell'ipertensione intra-oculare elevata nei pazienti con:
  - ipertensione oculare
  - glaucoma ad angolo aperto
  - glaucoma pseudoesfoliativo

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Quando è usato in monoterapia, la dose è una goccia di dorzolamide nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti tre volte al giorno.

Quando è usato come terapia aggiuntiva in associazione ad un beta-bloccante per uso oftalmico, la dose è una goccia di dorzolamide nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti due volte al giorno.

Quando la dorzolamide sostituisce un altro medicinale oftalmico anti-glaucoma, sospendere l'altro medicinale dopo una dose appropriata un giorno ed iniziare la dorzolamide il giorno successivo.

Se viene usato più di un medicinale per uso topico oftalmico, questi medicinali devono essere somministrati a distanza di almeno dieci minuti l'uno dall'altro.

I pazienti devono essere informati del fatto che devono lavare le mani prima dell'uso ed evitare che la punta del contagocce venga a contatto con l'occhio o con le zone circostanti.
Bisogna inoltre informare il paziente che le soluzioni oftalmiche, se manipolate impropriamente, possono essere contaminate da batteri comuni noti per causare infezioni oculari. L'uso di soluzioni contaminate può causare gravi danni all'occhio e conseguente perdita della visione.
I pazienti devono essere informati sul corretto uso dei flaconi dosatori.

Popolazione pediatrica
Nei pazienti pediatrici sono disponibili dati clinici limitati per la somministrazione di dorzolamide tre volte al giorno (per informazioni sul dosaggio pediatrico vedere paragrafo 5.1)

Modo di somministrazione

1) Prima di usare il medicinale per la prima volta verificare che il sigillo di sicurezza situato sulla parte anteriore del flacone sia intatto. 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 fra 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. 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) Ripetere i punti 3 e 4 per l'altro occhio, se necessario.
5) Rimettere il tappo e chiudere bene il flacone dopo che è stato usato.

.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La dorzolamide non è stata studiata nei pazienti con grave compromissione renale (*clearance* della creatinina <30 mL/min) o con acidosi ipercloremica. Poiché la dorzolamide ed i suoi metaboliti vengono eliminati prevalentemente per via renale, l'uso della dorzolamide in tali pazienti è controindicato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La dorzolamide non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica e quindi in tali pazienti il medicinale deve essere usato con cautela.

Il trattamento di pazienti affetti da glaucoma acuto ad angolo chiuso richiede interventi terapeutici in aggiunta ad agenti ipotensivi del tono oculare. La dorzolamide non è stata studiata nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

La dorzolamide contiene un gruppo sulfonamide, che si trova anche nei sulfonamidi e, sebbene sia applicata topicamente, viene assorbita per via sistemica. Di conseguenza, con l'uso topico è possibile che si verifichino gli stessi tipi di reazioni avverse attribuibili alle sulfonamidi, comprese reazioni gravi quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. Qualora insorgessero segni di gravi reazioni o ipersensibilità, è necessario interrompere l'uso di questa preparazione.

La terapia con inibitori dell'anidrasi carbonica per via orale è stata associata con urolitiasi come risultato di disordini dell'equilibrio acido-base, soprattutto in pazienti con una precedente storia di calcoli renali. Sebbene con la dorzolamide non siano stati osservati disturbi dell'equilibrio acido-base, raramente è stata segnalata urolitiasi. Poiché la dorzolamide è un inibitore topico dell'anidrasi carbonica che è assorbito sistemicamente, i pazienti con una anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio di urolitiasi mentre usano la dorzolamide.

Se si osservano reazioni allergiche (per esempio: congiuntivite e reazioni palpebrali), si deve considerare la possibilità di interrompere il trattamento con la dorzolamide.

Vi è un potenziale effetto additivo della dorzolamide sugli effetti sistemici noti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica nei pazienti in trattamento con un inibitore dell'anidrasi carbonica per uso orale e dorzolamide. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di dorzolamide ed inibitori dell'anidrasi carbonica per via orale.

Sono stati segnalati edema corneale e scompenso corneale irreversibile durante il trattamento con la dorzolamide, nei pazienti con difetti corneali cronici preesistenti e/o anamnesi positiva per interventi chirurgici intraoculari. In questi pazienti la dorzolamide per via topica deve essere utilizzata con cautela.

Sono stati segnalati distacco della coroide concomitante ad ipotonia oculare dopo procedimenti di filtrazione con somministrazione di terapie con soppressori dell'umore acqueo.

DORZONORM contiene il conservante benzalconio cloruro, che è noto per alterare la colorazione delle lenti a contatto morbide. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'applicazione e occorre aspettare almeno 15 minuti prima di rimetterle. È stato riportato che il benzalconio cloruro causa irritazione agli occhi, sintomi di secchezza oculare e può influire sul film lacrimale e sulla superficie corneale. Deve essere usato con cautela in pazienti con occhio secco e in pazienti in cui la cornea potrebbe essere compromessa.
In caso di uso prolungato, i pazienti devono essere monitorati

<u>Popolazione pediatrica</u>
La dorzolamide non è stata studiata nei pazienti di età gestazionale inferiore a 36 settimane o di età inferiore ad 1 settimana. I pazienti con immaturità significativa dei tubuli renali devono essere trattati con la dorzolamide solo dopo attenta considerazione del rapporto rischio-beneficio a causa del possibile rischio di acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici sulle interazioni farmacologiche.

Negli studi clinici, la dorzolamide è stata impiegata in concomitanza con i seguenti medicinali senza evidenziare interazioni negative: timololo soluzione oftalmica, betaxololo soluzione oftalmica e medicinali per uso sistemico, inclusi ACE-inibitori,

calcio-antagonisti, diuretici, antiinfiammatori non steroidei, compresi acido acetilsalicilico ed ormoni (per es. estrogeni, insulina, tiroxina).

Le associazioni della dorzolamide con farmaci miotici e con agonisti adrenergici non sono state valutate adeguatamente durante il trattamento del glaucoma.

4.6 Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza
La dorzolamide non deve essere usata in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Non sono disponibili dati clinici adeguati sull'esposizione in gravidanza. Nei conigli, la dorzolamide ha prodotto effetti teratogeni a dosi maternotossiche (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento
Non è noto se la dorzolamide sia escreta nel latte umano. Nei ratti in allattamento, è stata osservata diminuzione di peso della prole. Non è raccomandato l'allattamento nel caso in cui si renda necessario un trattamento con dorzolamide.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Possibili effetti indesiderati come capogiri e disturbi visivi possono interferire con la capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La dorzolamide è stata valutata su più di 1.400 persone in studi clinici controllati e non controllati. Negli studi clinici a lungo termine su 1108 pazienti trattati con la dorzolamide come monoterapia o come terapia aggiuntiva con un beta-bloccante oftalmico, la causa più frequente di interruzione del trattamento con la dorzolamide (circa il 3%) è stata la comparsa di reazioni avverse a livello oculare legate al medicinale, principalmente congiuntiviti e reazioni palpebrali.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate sia nel corso di studi clinici che durante l'esperienza post-marketing: 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).

Sistema Organo Classe	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		Capogiri Parestesia	
Patologie dell'occhio	Bruciore e dolore puntorio	Cheratite puntata superficiale Lacrimazione Congiuntivite Infiammazione della palpebra Prurito oculare Irritazione della palpebra Visione offuscata	Iridociclite	Irritazione incluso arrossamento Dolore Incrostazione della palpebra Miopia transitoria (che si è risolta con l'interruzione del trattamento) Edema corneale Ipotonia oculare Distacco della coroide dopo chirurgia filtrante	Sensazione di corpo estraneo nell'occhio
Patologie cardiache					Palpitazioni Tachicardia
Patologie vascolari					Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Epistassi	Dispnea
Patologie gastrointestinali		Nausea Gusto amaro		Irritazione della gola Secchezza delle fauci	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Dermatite da contatto, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi	

				epidermica tossica	
Patologie renali ed urinarie				Urolitiasi	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia/fatica		Ipersensibilità: segni e sintomi di reazioni locali (reazioni palpebrali) e reazioni allergiche sistemiche incluso angioedema, orticaria e prurito, rash, respiro corto, raramente broncospasmo	

Esami diagnostici: l'uso della dorzolamide non è stato associato a squilibri elettrolitici di rilevanza clinica.

Popolazione pediatrica
Vedere paragrafo 5.1.

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: http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili solo informazioni limitate per quanto riguarda il sovradosaggio nell'uomo in seguito a ingestione accidentale o intenzionale della dorzolamide cloridrato.

Sintomi
Quanto segue è stato segnalato con l'ingestione orale: sonnolenza; applicazione topica: nausea, capogiro, cefalea, fatica, anomalie dell'attività onirica e disfagia.

Trattamento
Il trattamento deve essere sintomatico e di sostegno. È possibile che si verifichino squilibrio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti sul sistema nervoso centrale. Devono essere monitorati i valori degli elettroliti sierici (in particolare del potassio) e del pH del sangue.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparati antiglaucoma e miotici, inibitori dell'anidrasi carbonica, codice ATC: S01EC03

Meccanismo d'azione
L'anidrasi carbonica (AC) è un enzima che si ritrova in molti tessuti corporei, compresi gli occhi. Nell'uomo, l'anidrasi carbonica è presente in diversi isoenzimi, il più attivo dei quali è l'anidrasi carbonica II (AC-II) rilevato principalmente nei globuli rossi, ma anche in altri tessuti. L'inibizione dell'anidrasi carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la secrezione di umore acqueo. Ne consegue una riduzione della pressione intra-oculare (PIO).

DORZONORM contiene dorzolamide cloridrato, un potente inibitore dell'anidrasi carbonica II umana. In seguito a somministrazione topica oculare, la dorzolamide riduce la pressione intra-oculare elevata, sia in presenza che in assenza di glaucoma. La pressione intra-oculare elevata è un importante fattore di rischio nella patogenesi del danno del nervo ottico e della perdita del campo visivo. La dorzolamide non determina costrizione pupillare e riduce la pressione intra-oculare senza provocare effetti indesiderati come la cecità notturna e lo spasmo da accomodazione. La dorzolamide ha effetto scarso o nullo sulla frequenza del polso o sulla pressione arteriosa.

Anche i beta-bloccanti per uso topico abbassano la PIO attraverso la riduzione della secrezione di umore acqueo, ma agiscono con un differente meccanismo di azione. Gli studi hanno mostrato che quando la dorzolamide viene somministrata in aggiunta ad un beta-bloccante per uso topico, si osserva un'ulteriore riduzione della PIO; questo risultato concorda con gli effetti additivi riportati con beta-bloccanti e con gli inibitori dell'anidrasi carbonica per uso orale.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici:

Pazienti adulti
In studi clinici su larga scala, della durata massima di un anno, su pazienti con glaucoma o ipertensione oculare, è stata dimostrata l'efficacia della dorzolamide somministrata tre volte al giorno in monoterapia (PIO al basale ≥ 23 mmHg) o due volte al giorno come terapia aggiuntiva al trattamento con beta-bloccanti per uso oftalmico (PIO basale ≥ 22 mmHg). L'effetto ipotensivo della dorzolamide sulla PIO, in monoterapia e in associazione terapeutica, è stato osservato per tutto il giorno e si è mantenuto durante la terapia a lungo termine. L'efficacia della monoterapia a lungo termine è risultata simile a quella del betaxololo e leggermente inferiore a quella del timololo. Quando usata come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti per uso oftalmico, la dorzolamide ha mostrato un effetto ipotensivo aggiuntivo sulla PIO, simile a quello della pilocarpina al 2% somministrata quattro volte al giorno.

Popolazione pediatrica
È stato eseguito uno studio multicentrico controllato con trattamento attivo in doppio cieco a 3 mesi su 184 (122 per la dorzolamide) pazienti pediatrici di età compresa fra 1 settimana e < 6 anni con glaucoma o pressione intraoculare elevata (PIO basale > 22 mmHg) per valutare la sicurezza della dorzolamide 20 mg/mL collirio, soluzione durante somministrazione topica t.i.d. (tre volte al giorno). A circa la metà dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento era stato diagnosticato glaucoma congenito; altre eziologie comuni erano sindrome di Sturge Weber, disgenesia mesenchimale iridocorneale, afachia. La distribuzione per età e trattamento nella fase in monoterapia era come segue:

	Dorzolamide 20 mg/ml	Timololo
Coorte di età < 2 anni	N=56 Intervallo di età: da 1 a 23 mesi	Timololo GS 0.25 % n=27 Intervallo di età: da 0,25 a 22 mesi
Coorte di età ≥ 2 - < 6 anni	N=66 Intervallo di età: da 2 a 6 anni	Timololo 0,50 % n=35 Intervallo di età: da 2 a 6 anni

In entrambe le coorti di età sono stati trattati circa 70 pazienti per almeno 61 giorni e circa 50 pazienti per 81-100 giorni di trattamento.

Se la PIO risultava controllata inadeguatamente in monoterapia con dorzolamide o timololo in soluzione gelificante, veniva effettuato un cambiamento alla terapia in aperto come segue: in 30 pazienti < 2 anni il trattamento veniva sostituito con terapia concomitante con timololo in soluzione gelificante 0,25% in somministrazione giornaliera e dorzolamide 20 mg/mL tre volte al giorno; in 30 pazienti ≥ 2 anni la terapia veniva sostituita con una associazione fissa di dorzolamide 2%/timololo 0,5% due volte al giorno.

Nell'insieme lo studio non ha evidenziato ulteriori elementi di preoccupazione per la sicurezza nei pazienti pediatrici: in circa il 26% (20% per la monoterapia con dorzolamide) dei pazienti pediatrici sono state osservate reazioni avverse correlate al medicinale, la maggioranza dei quali rappresentata da effetti oculari locali non seri come bruciore e dolore puntorio, dolore oculare e da iniezione. È stato osservato edema o offuscamento corneale in una piccola percentuale di pazienti, <4%. Le reazioni locali sono apparse avere frequenza simile a quella del trattamento di confronto. Nei dati post-marketing è stata segnalata acidosi metabolica nei pazienti molto giovani, particolarmente in quelli con immaturità/compromissione renale.

I risultati di efficacia nei pazienti pediatrici suggeriscono che la diminuzione della PIO media osservata nel gruppo dorzolamide è stata paragonabile alla diminuzione della PIO media osservata nel gruppo timololo anche se per il gruppo timololo è stato osservato un lieve vantaggio numerico.

Non sono disponibili studi di efficacia a lungo termine (>12 settimane).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Diversamente dagli inibitori dell'anidrasi carbonica per uso orale, la somministrazione topica di dorzolamide cloridrato consente al principio attivo un'azione diretta sull'occhio a dosi sostanzialmente inferiori e, quindi, con una minore esposizione sistemica. Negli studi clinici, questo ha comportato una riduzione della PIO senza squilibri acido-base o elettrolitici caratteristici degli inibitori dell'anidrasi carbonica per uso orale.
Quando viene applicata topicamente, la dorzolamide raggiunge il circolo sistemico. Per valutare la potenzialità di un'inibizione dell'anidrasi carbonica a livello sistemico dopo somministrazione topica, sono state misurate le concentrazioni del principio attivo e del suo metabolita negli eritrociti (GR) e nel plasma e il grado di inibizione dell'anidrasi carbonica negli eritrociti.

Con la terapia cronica, la dorzolamide si accumula negli eritrociti a causa di un legame selettivo con l'AC-II, mentre le concentrazioni plasmatiche della sostanza attiva in forma libera rimangono estremamente basse. Dalla sostanza attiva si forma un singolo N-desetil metabolita che inibisce la AC-II meno potentemente del principio attivo da cui deriva, ma che inibisce anche un isoenzima meno attivo (AC-I). Anche il metabolita si accumula nei globuli rossi dove si lega principalmente alla AC-I. La dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa il 33%). La dorzolamide viene escreta principalmente nelle urine in forma immodificata; anche il metabolita è escreto nelle urine. A fine trattamento, la dorzolamide viene eliminata dai globuli rossi secondo una cinetica non lineare, il che determina inizialmente un rapido declino delle

concentrazioni del principio attivo, cui fa seguito una fase di eliminazione più lenta con un'emivita del medicinale di circa 4 mesi.

Quando la dorzolamide è stata somministrata per via orale per simulare la massima esposizione sistemica dopo somministrazione topica oculare a lungo termine, lo stato stazionario è stato raggiunto in 13 settimane. Allo stato stazionario, non erano praticamente presenti nel plasma in forma libera né la sostanza attiva né il suo metabolita; inoltre, l'inibizione dell'AC a livello degli eritrociti è risultata inferiore a quella ritenuta necessaria per osservare un effetto farmacologico sulla funzione renale o respiratoria. Simili risultati farmacocinetici sono stati osservati dopo somministrazione topica cronica della dorzolamide.
Tuttavia, in alcuni pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina stimata 30-60 mL/min) sono state rilevate maggiori concentrazioni di metabolita negli eritrociti, ma ciò non è stato associato direttamente a differenze significative nell'inibizione dell'anidrasi carbonica o ad reazioni avverse sistemiche clinicamente significative.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I principali dati di studi su animali con la dorzolamide cloridrato somministrata per via orale sono stati correlati agli effetti farmacologici dell'inibizione sistemica dell'anidrasi carbonica. Alcuni di questi dati erano specifici per la specie esaminata e/o causati dall'acidosi metabolica. Nei conigli trattati con dosi maternotossiche di dorzolamide associate con acidosi metabolica, sono state osservate malformazioni dei corpi delle vertebre.

Negli studi clinici, nei pazienti non si sono manifestati segni di acidosi metabolica o variazioni degli elettroliti serici indicativi di inibizione sistemica della AC. Pertanto, non si prevede che gli effetti rilevati dagli studi su animali si osservino nei pazienti trattati con dorzolamide a dosi terapeutiche.

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

2 anni

Dopo la prima apertura: 28 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene bianco opaco a media densità con contagocce sigillato e un tappo costituito da due parti assemblate in una scatola di cartone. Ciascun flacone contiene 5 mL di soluzione.

Confezioni: flacone da 1x5 mL, da 3x5 mL o da 6x5 mL.

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

DORZONORM 20 mg/mL collirio, soluzione – 1 flacone contagocce da 5 mL – AIC 040189019
DORZONORM 20 mg/mL collirio, soluzione – 3 flaconi contagocce da 5 mL – AIC 040189021
DORZONORM 20 mg/mL collirio, soluzione – 6 flaconi contagocce da 5 mL – AIC 040189033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: febbraio 2011
Data del rinnovo più recente: luglio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2023