

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Visuopt 20 mg/ml + 5 mg/ml, colirio en solución en envase unidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 20 mg de dorzolamida (equivalentes a 22,26 mg de clorhidrato de dorzolamida) y 5 mg de timolol (equivalentes a 6,83 mg de maleato de timolol).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución, en envase unidosis
Solución viscosa entre incolora y ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o glaucoma pseudoexfoliativo, cuando la monoterapia con betabloqueantes tópicos no es suficiente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis es de una gota de Visuopt en el saco conjuntival de cada ojo afectado dos veces al día.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos menores de 2 años. Los datos actualmente disponibles sobre el perfil de seguridad en pacientes pediátricos entre 2 y 6 años de edad se describen en la sección 5.1, pero no se pueden hacer recomendaciones sobre la posología.

Forma de administración

Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tópico, Visuopt y el otro medicamento deben administrarse con 10 minutos de diferencia como mínimo.

Los pacientes deben lavarse las manos antes de usar el producto y evitar que la punta del cuentagotas entre en contacto con el ojo o las zonas circundantes.

También se debe informar a los pacientes de que las soluciones oftálmicas, si se manipulan incorrectamente, pueden contaminarse por bacterias comunes causantes de infecciones oculares.

El uso de soluciones infectadas puede ocasionar daños graves en el ojo y provocar una pérdida posterior de la visión.

Cuando se realiza la oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 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.

4.3. Contraindicaciones

Visucopt está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a uno o ambos principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedades reactivas de las vías respiratorias, incluidos el asma bronquial o los antecedentes de asma bronquial o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome de disfunción sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, choque cardíaco.
- Insuficiencia renal grave (*aclaramiento* de creatinina <30 ml/min) o acidosis hiperclorémica.

Las contraindicaciones enumeradas anteriormente se basan en los principios activos y no son exclusivas de la combinación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones cardiovasculares/respiratorias

El maleato de timolol presenta absorción sistémica. El principio activo maleato de timolol es un betabloqueante, por lo que la administración tópica puede producir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que la administración sistémica de betabloqueantes. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que tras la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver la sección 4.2.

Trastornos cardiacos

Se debe evaluar críticamente a los pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal o insuficiencia cardíaca) y en tratamiento hipotensor con betabloqueantes y considerar el uso de otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares para detectar signos de deterioro de estas afecciones y de reacciones adversas.

Debido a su efecto adverso sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes siempre deben administrarse con cautela en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Enfermedades vasculares

Se debe tratar con cautela a los pacientes con trastornos graves de la circulación periférica (formas graves de la enfermedad de Raynaud o del síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

Se han notificado reacciones respiratorias, incluida la muerte por broncoespasmo, en pacientes asmáticos tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Visucopt debe utilizarse con cautela en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y solo si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Insuficiencia hepática

Visucopt no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Inmunología e hipersensibilidad

Visucopt puede presentar absorción sistémica. La dorzolamida contiene un grupo sulfonamida, que también presentan las sulfamidas. Por consiguiente, con la administración tópica pueden aparecer los mismos tipos de reacciones adversas que con la administración sistémica de sulfamidas, incluidas reacciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Se debe interrumpir el uso de este preparado si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad.

Con el uso de colirios con dorzolamida y timolol se observaron reacciones oculares adversas similares a las observadas con el clorhidrato de dorzolamida. Si se producen estas reacciones, debe considerarse la interrupción del tratamiento con este medicamento.

Los pacientes con antecedentes de atopia o reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos mientras toman betabloqueantes pueden ser más reactivos ante una exposición accidental, diagnóstica o terapéutica repetida a dichos alérgenos, y podrían no responder a las dosis de adrenalina habitualmente utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Tratamiento simultáneo

El efecto sobre la PIO o los efectos conocidos del bloqueo β -adrenérgico sistémico pueden potenciarse cuando se administra maleato de timolol a pacientes que ya reciben un betabloqueante sistémico. Hay que vigilar atentamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos betabloqueantes tópicos (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso simultáneo de dorzolamida e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral.

Retirada del tratamiento

Al igual que con los betabloqueantes sistémicos, si es necesario suspender timolol oftálmico en pacientes con cardiopatía coronaria, el tratamiento debe retirarse de forma gradual.

Otros efectos del bloqueo β -adrenérgico

Hipoglucemia/diabetes

Los betabloqueantes deben administrarse con cautela en pacientes expuestos a hipoglucemia espontánea o con diabetes inestable, ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo

El tratamiento con betabloqueantes puede enmascarar los signos de hipertiroidismo. La retirada brusca del tratamiento con betabloqueantes puede provocar un empeoramiento acelerado de los síntomas.

Enfermedades corneales

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Es preciso tratar con cautela a los pacientes con enfermedades corneales.

Anestesia quirúrgica

Los preparados para uso oftálmico que contienen betabloqueantes pueden bloquear los efectos sistémicos de los agonistas β -adrenérgicos, como la adrenalina. Debe informarse al anestesista si el paciente está recibiendo maleato de timolol.

El tratamiento con betabloqueantes puede empeorar los síntomas de miastenia grave.

Otros efectos de la inhibición de la anhidrasa carbónica

En pacientes con antecedentes de cálculos renales, el tratamiento oral con inhibidores de la anhidrasa carbónica se ha asociado a urolitiasis como consecuencia de la alteración del equilibrio ácido-base. Aunque no se observaron cambios en el equilibrio ácido-base con Visucopt, se notificaron casos infrecuentes de urolitiasis. Visucopt contiene un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que presenta absorción sistémica, por lo que los pacientes con antecedentes de cálculos renales podrían tener un mayor riesgo de urolitiasis mientras utilizan Visucopt.

Otros

El tratamiento de los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado en la fase aguda requiere otras intervenciones terapéuticas además de los hipotensores oculares. Visucopt no se ha estudiado en pacientes tratamiento con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

En pacientes con cambios corneales crónicos preexistentes o antecedentes de cirugía intraocular, se ha notificado edema corneal y descompensación corneal irreversible con el uso de dorzolamida. Existe más posibilidades de que se produzca edema corneal en pacientes con un bajo recuento de células endoteliales. La dorzolamida tópica debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

La administración de inhibidores de la formación de humor acuoso (p. ej., timolol, acetazolamida) se ha asociado a desprendimiento coroideo secundario a hipotonía ocular después de cirugías filtrantes para el glaucoma.

Al igual que con otros fármacos antiglaucomatosos, en algunos pacientes se ha descrito una disminución de la respuesta al maleato de timolol oftálmico después de un tratamiento prolongado. Sin embargo, en ensayos clínicos en los que 164 pacientes se sometieron a seguimiento durante al menos 3 años, no se observaron diferencias significativas en la PIO media después de la estabilización inicial.

Población pediátrica

Ver sección 5.1.

Uso en deportistas:

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 interacciones.

En los estudios clínicos se utilizaron colirios de dorzolamida y timolol junto con los siguientes tratamientos sistémicos, sin que observasen indicios de interacciones no deseadas: IECA, antagonistas del calcio, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico, y hormonas (como estrógenos, insulina y tiroxina).

Existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos que pueden causar hipotensión intensa o bradicardia cuando la solución oftálmica de maleato de timolol se administra junto con antagonistas del calcio orales, fármacos que reducen la concentración de catecolaminas o betabloqueantes, antiarrítmicos (incluida la amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina, narcóticos e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Durante el tratamiento simultáneo con inhibidores de la CYP2D6 (p. ej., quinidina, ISRS) y timolol, se han notificado signos de bloqueo β -adrenérgico sistémico (p. ej., disminución de la frecuencia cardiaca, depresión).

Aunque el uso aislado de dorzolamida/timolol colirio en solución tiene un efecto escaso o nulo sobre el tamaño de las pupilas, ocasionalmente se ha descrito midriasis como consecuencia del uso simultáneo de maleato de timolol oftálmico y adrenalina.

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos.

Los betabloqueantes orales pueden exacerbar la hipertensión de rebote resultante de la retirada de clonidina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Visucopt no debe utilizarse durante el embarazo.

Dorzolamida

No se dispone de datos sobre la exposición al tratamiento durante el embarazo. En conejos, la dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis tóxicas administradas a las madres (ver sección 5.3).

Timolol

No se dispone de datos sobre el uso de maleato de timolol en mujeres embarazadas. El maleato de timolol no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver la sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han demostrado efectos de malformaciones, pero sí han demostrado un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en el neonato signos y síntomas de bloqueo beta (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultades respiratorias e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto.

Si se administra Visuopt hasta el parto, debe mantenerse al neonato en observación estrecha durante los primeros días de vida.

Lactancia

Dorzolamida

Se desconoce si la dorzolamida se excreta en la leche materna. En ratas lactantes que recibieron dorzolamida se observó una disminución del aumento del peso corporal de la descendencia.

Timolol

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de maleato de timolol en colirio no es probable que llegue a la leche materna una cantidad suficiente para producir síntomas de bloqueo β -adrenérgico en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver la sección 4.2.

No se recomienda la lactancia si es necesario el tratamiento con Visuopt.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Las posibles reacciones adversas, como visión borrosa transitoria, pueden interferir en la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos realizados con Visuopt colirio, las reacciones adversas observadas fueron coherentes con las notificadas previamente con clorhidrato de dorzolamida o maleato de timolol.

Durante los ensayos clínicos, 1.035 pacientes recibieron tratamiento con dorzolamida y timolol en colirio. Aproximadamente el 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 interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas locales indicativas de alergia o hipersensibilidad (como inflamación de los párpados y conjuntivitis).

El maleato de timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las observadas con los betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que tras la administración sistémica.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos o en el contexto poscomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas con Visuopt o con uno de sus principios activos.

Muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: de $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA)	Formulación	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida**
Trastornos del sistema inmunológico	Dorzolamida y timolol, colirio en solución				signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, como angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxia	
	maleato de timolol, colirio en solución				signos y síntomas de reacciones alérgicas, como angioedema, urticaria, prurito, erupción localizada y generalizada, anafilaxia	picor
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	maleato de timolol, colirio en solución					hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	maleato de timolol, colirio en solución			depresión*	insomnio*, pesadillas*, pérdida de memoria*	
Trastornos del sistema nervioso	clorhidrato de dorzolamida, colirio en solución		cefalea*		mareos*, parestesia*	

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA)	Formulación	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida**
	maleato de timolol, colirio en solución		cefalea*	mareo*, síncope*	parestesia*, aumento de los signos y síntomas de miastenia grave, disminución de la libido*, accidente cerebrovascular*, isquemia cerebral	
Trastornos oculares	Dorzolamida y timolol, colirio en solución	ardor y escozor oculares	inyección conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, picor ocular, lagrimeo			sensación de cuerpo extraño ocular
	clorhidrato de dorzolamida, colirio en solución		inflamación palpebral*, irritación palpebral*	iridociclitis*	irritación con enrojecimiento*, dolor*, formación de costas palpebrales*, miopía transitoria (que se resuelve al suspender el tratamiento), edema corneal*, hipotonía ocular*, desprendimiento corioideo (tras cirugía filtrante)*	

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA)	Formulación	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida**
	maleato de timolol, colirio en solución		signos y síntomas de irritación ocular, como blefaritis*, queratitis*, disminución de la sensibilidad corneal y sequedad ocular*	trastornos visuales, incluidos cambios refractivos (debido en algunos casos a la interrupción del tratamiento con mióticos)*	ptosis, diplopia, desprendimiento o coroides tras cirugía filtrante* (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo, sección 4.4)	picor, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal
Trastornos del oído y del laberinto	maleato de timolol, colirio en solución				acúfenos*	
Trastornos cardiacos	maleato de timolol, colirio en solución			bradicardia*	dolor torácico*, palpitaciones*, edema*, arritmia*, insuficiencia cardiaca congestiva*, parada cardiaca*, bloqueo cardiaco	bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardiaca, taquicardia
	clorhidrato de dorzolamida, colirio en solución					palpitaciones
Trastornos vasculares	maleato de timolol, colirio en solución				hipotensión*, claudicación, fenómeno de Raynaud*, manos y pies fríos*	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	dorzolamida y timolol, colirio en solución		sinusitis		disnea, insuficiencia respiratoria, rinitis, rara vez broncoespasmo	disnea
	clorhidrato de dorzolamida, colirio en solución				epistaxis*	

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA)	Formulación	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida**
	maleato de timolol, colirio en solución				broncoespasmo (principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedad broncoespástica preexistente)*, insuficiencia respiratoria, tos*	disnea*
Trastornos gastrointestinales	dorzolamida y timolol, colirio en solución	disgeusia				
	clorhidrato de dorzolamida, colirio en solución		náuseas*		irritación de garganta, sequedad de boca*	
	<u>maleato de timolol, colirio en solución</u>			náuseas*, dispepsia*	diarrea, sequedad de boca*	disgeusia, dolor abdominal, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dorzolamida y timolol, colirio en solución				dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	
	clorhidrato de dorzolamida, colirio en solución				erupción cutánea*	
	maleato de timolol, colirio en solución				alopecia*, exantema psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis*	erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	maleato de timolol, colirio en solución				lupus eritematoso sistémico	mialgia
Trastornos renales y urinarios	Dorzolamida y timolol, colirio en solución			urolitiasis		

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA)	Formulación	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida**
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	maleato de timolol, colirio en solución				Enfermedad de La Peyronie*, disminución de la libido	disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	clorhidrato de dorzolamida, colirio en solución		astenia/fatiga*			
	maleato de timolol, colirio en solución			astenia/cansancio*		
* Estas reacciones adversas también se observaron con dorzolamida/timolol colirio en solución durante la experiencia poscomercialización.						
** Se han observado otras reacciones adversas con betabloqueantes oftálmicos que podrían ocurrir con DORZOLAMIDA/TIMOLOL colirio en solución.						

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 en www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos en seres humanos con respecto a la sobredosis por ingestión accidental o intencionada de Visucopt colirio en solución.

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis involuntaria con colirio en solución de maleato de timolol, que cursaron con unos efectos sistémicos similares a los observados con los bloqueantes β -adrenérgicos administrados por vía sistémica, como mareo, cefalea, disnea, bradicardia, broncoespasmo y parada cardíaca. Los signos y síntomas más frecuentes previsible asociados a una sobredosis de dorzolamida son alteración del equilibrio electrolítico, acidosis y posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

Solo se dispone de información limitada sobre la sobredosis por ingestión accidental o voluntaria de clorhidrato de dorzolamida en seres humanos. Se ha notificado somnolencia con la ingestión oral. Con la aplicación tópica se han descrito náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anormales y disfagia.

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Deben vigilarse los niveles de electrolitos séricos (especialmente de potasio) y el pH sanguíneo. Los estudios han demostrado que el timolol no se elimina fácilmente mediante diálisis

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos, agentes betabloqueantes, timolol, combinaciones, código ATC: S01E D51.

Mecanismo de acción

Visuopt está compuesto por dos principios activos: clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol. Cada uno de estos principios activos reduce la PIO elevada al disminuir la secreción de humor acuoso, pero a través de mecanismos de acción diferentes.

El clorhidrato de dorzolamida es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo reduce la secreción de humor acuoso, probablemente mediante la ralentización de la formación de iones de bicarbonato, con la consiguiente reducción del transporte de sodio y líquidos. El maleato de timolol es un bloqueante no selectivo de los receptores β -adrenérgicos. No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto del maleato de timolol en la reducción de la PIO, aunque un estudio con fluoresceína y estudios de tonografía indican que la acción predominante puede estar relacionada con la menor formación de humor acuoso. Sin embargo, en algunos estudios también se observó un ligero aumento del flujo de salida del humor acuoso. El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cualquiera de los principios activos administrados solos.

Tras la administración tópica, Visuopt reduce la PIO elevada, relacionada o no con glaucoma. La elevación de la PIO es un factor de riesgo importante en la patogenia de la lesión del nervio óptico y la pérdida del campo visual en el glaucoma. Visuopt reduce la PIO sin las reacciones adversas frecuentes de los fármacos mióticos, como ceguera nocturna, espasmo acomodativo y contracción pupilar.

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado estudios clínicos de hasta 15 meses de duración para comparar el efecto sobre la reducción de la PIO de Visuopt colirio en solución administrado dos veces al día (por la mañana y al acostarse) con timolol al 0,5 % y dorzolamida al 2,0 % administrados de forma individual y concomitante en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, en los que el tratamiento concomitante se consideró adecuado en los estudios. En los estudios se incluyeron tanto pacientes no tratados como pacientes no controlados adecuadamente con timolol en monoterapia. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo betabloqueantes tópicos en monoterapia antes de su inclusión en el estudio. En un análisis de los estudios combinados, el efecto de Visuopt colirio en solución administrado dos veces al día en la reducción de la PIO fue mayor que el de la monoterapia con dorzolamida al 2,0 % tres veces al día o con timolol al 0,5 % dos veces al día. El efecto de Visuopt colirio en solución dos veces al día en la reducción de la PIO fue equivalente al del tratamiento concomitante con dorzolamida dos veces al día y timolol dos veces al día. El efecto de Visuopt colirio en solución dos veces al día en la reducción de la PIO se demostró cuando se determinó la PIO en distintos momentos predefinidos a lo largo del día y este efecto se mantuvo durante la administración a largo plazo.

Población pediátrica

Se realizó un estudio controlado de 3 meses de duración cuyo objetivo principal era documentar la seguridad de la solución oftálmica de clorhidrato de dorzolamida al 2,0 % en niños menores de 6 años. En este estudio sin enmascaramiento, 30 pacientes con edades comprendidas entre los 2 y los 6 años, cuya PIO no estaba adecuadamente controlada con dorzolamida o timolol en monoterapia, recibida

Visuopt colirio, en un estudio abierto. No se ha establecido la eficacia en estos pacientes. En este pequeño grupo de pacientes, la administración de Visuopt dos veces al día fue por lo general bien tolerada; 19 pacientes completaron el periodo de tratamiento y 11 lo interrumpieron para someterse a una intervención quirúrgica, por un cambio de tratamiento o por otros motivos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Clorhidrato de dorzolamida

A diferencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, la administración tópica de clorhidrato de dorzolamida permite que el principio activo ejerza sus efectos directamente en el ojo a dosis

sustancialmente más bajas y, por tanto, con una menor exposición sistémica. En los estudios clínicos, esto se tradujo en una reducción de la PIO sin alterar el equilibrio acidobásico ni provocar las alteraciones electrolíticas características de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Cuando se aplica por vía tópica, la dorzolamida llega a la circulación sistémica. Para evaluar la capacidad de inhibición de la anhidrasa carbónica sistémica tras la administración tópica, se midieron las concentraciones del principio activo y los metabolitos en los eritrocitos y el plasma, así como la inhibición de la anhidrasa carbónica en los eritrocitos. La dorzolamida se acumula en los eritrocitos durante la administración crónica como resultado de la unión selectiva a la anhidrasa carbónica de tipo II (AC-II), mientras que se mantienen concentraciones extraordinariamente bajas de principio activo libre. A partir del principio activo original se forma un único metabolito N-desetilado que inhibe la AC-II con menos potencia que el principio activo original, aunque también inhibe una isoenzima menos activa de la AC-I. El metabolito también se acumula en los eritrocitos, donde se une principalmente a la AC-I. La dorzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 33 %). La dorzolamida se excreta principalmente inalterada por la orina; el metabolito también se excreta por la orina. Al final del tratamiento, la dorzolamida se elimina de los eritrocitos de forma no lineal, con una disminución inicial rápida de la concentración del principio activo seguida de una fase de eliminación más lenta, con una semivida de alrededor de 4 meses.

Cuando se administró dorzolamida por vía oral para simular la exposición sistémica máxima tras la administración ocular tópica a largo plazo, el estado de equilibrio se alcanzó a las 13 semanas. En estado de equilibrio, prácticamente no había sustancia activa libre ni metabolito en el plasma; la inhibición de la AC en los eritrocitos fue inferior a la considerada necesaria para lograr un efecto farmacológico sobre la función renal o respiratoria. Tras la administración tópica crónica de clorhidrato de dorzolamida se observaron unos resultados farmacocinéticos similares. Sin embargo, algunos pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina estimado de 30-60 ml/min) presentaron concentraciones más altas del metabolito en los eritrocitos, aunque sin diferencias significativas en la inhibición de la anhidrasa carbónica, y las reacciones adversas sistémicas clínicamente significativas no fueron directamente atribuibles a este hallazgo.

Maleato de timolol

En un estudio en el que se evaluaron las concentraciones plasmáticas del principio activo en 6 pacientes, se determinó la exposición sistémica al timolol tras la administración tópica dos veces al día de solución oftálmica de maleato de timolol al 0,5 %. La concentración plasmática máxima media después de la dosis matutina fue de 0,46 ng/ml y después de la dosis vespertina, de 0,35 ng/ml.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad ocular y sistémico de los principios activos individuales está bien establecido.

Dorzolamida

En conejos cuyas madres recibieron dosis tóxicas de dorzolamida asociadas a acidosis metabólica, se observaron malformaciones de los cuerpos vertebrales.

Timolol

Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos.

Además, no se observaron efectos oculares adversos en los animales tratados por vía tópica con solución oftálmica de clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol ni con clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol administrados de forma simultánea. Los estudios *in vitro* e *in vivo* con cada uno de los principios activos no revelaron potencial mutágeno. Por consiguiente, no cabe esperar un riesgo significativo para la seguridad en seres humanos con las dosis terapéuticas de Visuopt colirio en solución.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)
citrato de sodio (E331)
hidroxietilcelulosa
hidróxido de sodio (E524, para ajuste del pH)
agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

Una vez abierta la bolsa de aluminio, utilice los envases en el plazo de 7 días. Los envases no utilizados deben desecharse. El envase unidosis debe utilizarse inmediatamente después de la apertura; el medicamento restante debe desecharse.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
No conservar a temperaturas superiores a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Visucopt 20 mg/ml + 5 mg/ml, colirio en solución envases unidosis

Caja con 30, 60, 90 o 120 envases unidosis de polietileno, cada uno con 0,166 ml de solución. La caja contiene 6, 12, 18 o 24 bolsas, cada una de las cuales contiene una tira de 5 envases unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

VISUfarma S.p.A.
Via Alberto Cadlolo 21-00136 Roma,
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)