

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rezlod 20 mg/mL οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL περιέχει 20 mg dorzolamide (ως dorzolamide hydrochloride).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

0,075 mg benzalkonium chloride (ως 0,15 mg benzalkonium chloride διάλυμα 50%)/mL οφθαλμικών σταγόνων, διάλυμα

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Ισότονο, ρυθμιστικό, ελαφρά ιζώδες, διαυγές, άχρωμο υδατικό διάλυμα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rezlod ενδείκνυται:

- ως συμπληρωματική θεραπεία, σε συνδυασμό με β-αναστολείς,
- ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση β-αναστολέων ή στους οποίους οι βήτα-αναστολείς αντενδείκνυται, για τη θεραπεία της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, σε περιπτώσεις:
  - οφθαλμικής υπέρτασης,
  - γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας,
  - ψευδο-αποφολιδωτικού γλαυκώματος.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η δόση είναι μία σταγόνα dorzolamide στο θόλο του επιπεφυκότα του πάσχοντος οφθαλμού(-ών), τρεις φορές ημερησίως.

Όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία, σε συνδυασμό με οφθαλμικούς βήτα-αναστολείς, η δόση είναι μία σταγόνα dorzolamide στο θόλο του επιπεφυκότα του πάσχοντος οφθαλμού(-ών), δύο φορές ημερησίως.

Όταν το dorzolamide πρόκειται να αντικαταστήσει έναν άλλο αντι-γλαυκωματικό παράγοντα, διακόψτε τον άλλο παράγοντα αφού χορηγηθεί στην κατάλληλη δόση τη μία ημέρα και αρχίστε την επόμενη ημέρα με dorzolamide.

Εάν χρησιμοποιούνται περισσότερα του ενός τοπικά οφθαλμολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χορηγούνται σε διάστημα τουλάχιστον δέκα λεπτών μεταξύ τους.

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να πλένουν τα χέρια τους πριν την χρήση και να αποφεύγουν την επαφή του άκρου του φιαλιδίου με τον οφθαλμό ή τις γύρω περιοχές.

Οι ασθενείς πρέπει επίσης να ενημερώνονται ότι η ακατάλληλη χρήση των οφθαλμικών διαλυμάτων μπορεί να προκαλέσει την επιμόλυνσή τους από κοινά βακτήρια που είναι γνωστό ότι προκαλούν οφθαλμικές λοιμώξεις. Η χρήση επιμολυσμένων διαλυμάτων μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή οφθαλμική βλάβη και επακόλουθη απώλεια της όρασης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον σωστό χειρισμό των οφθαλμικών φιαλιδίων.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για τη χορήγηση dorzolamide τρεις φορές την ημέρα σε παιδιατρικούς ασθενείς. (Για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική δοσολογία, βλέπε παράγραφο 5.1)

#### Τρόπος χορήγησης

1. Πριν χρησιμοποιήσετε το φάρμακο για πρώτη φορά, σιγουρευτείτε ότι δεν έχει καταστραφεί η ταινία ασφαλείας στο λαιμό του φιαλιδίου. Σε κλειστά φιαλίδια, είναι φυσιολογικό να υπάρχει ένα κενό ανάμεσα στο φιαλίδιο και το πόμα.
2. Θα πρέπει να αφαιρέσετε το πόμα του φιαλιδίου.
3. Ο ασθενής θα πρέπει να γείρει το κεφάλι προς τα πίσω και να τραβήξει απαλά το κάτω βλέφαρό του προς τα κάτω για να σχηματίσει μια μικρή κοιλότητα μεταξύ του βλεφάρου και του οφθαλμού.
4. Το φιαλίδιο θα πρέπει να αναστραφεί και να συμπιεστεί μέχρι να γίνει ενστάλαξη μίας μόνο σταγόνας εντός του οφθαλμού. ΜΗΝ ΑΓΓΙΖΕΤΕ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ Ή ΤΟ ΒΛΕΦΑΡΟ ΣΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΚΡΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ.
5. Τα βήματα 3 & 4 θα πρέπει να επαναληφθούν στον άλλο οφθαλμό, εάν είναι απαραίτητο.
6. Αμέσως μετά τη χρήση, πρέπει να επανατοποθετηθεί το πόμα και να σφραγιστεί το φιαλίδιο.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το dorzolamide δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ( $CrCl < 30$  mL/min) ή με υπερχλωραιμική οξέωση. Επειδή το dorzolamide και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, το dorzolamide αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το dorzolamide δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η διαχείριση των ασθενών με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, εκτός από τη χορήγηση οφθαλμικών υποτασικών παραγόντων, απαιτεί επιπρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Το dorzolamide δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Το dorzolamide περιέχει μία σουλφοναμιδική ομάδα, η οποία επίσης ανευρίσκεται στα σουλφοναμίδια και, αν και χορηγείται τοπικά, απορροφάται συστηματικά. Συνεπώς, τα ίδια είδη των ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδίδονται στα σουλφοναμίδια μπορεί να παρατηρηθούν κατά την τοπική χορήγηση, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αντιδράσεων, όπως σύνδρομο Stevens–Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Εάν παρατηρήσετε συμπτώματα σοβαρών αντιδράσεων ή υπερευαισθησίας, διακόψτε τη χρήση του παρόντος φαρμακευτικού προϊόντος.

Η θεραπεία με από του στόματος αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση ουρολιθίασης, ως αποτέλεσμα οξεοβασικών διαταραχών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό νεφρικής λιθίασης. Αν και δεν έχουν παρατηρηθεί οξεοβασικές διαταραχές κατά τη χορήγηση dorzolamide, έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά ουρολιθίασης. Επειδή το dorzolamide αποτελεί τοπικό αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης που απορροφάται συστηματικά, οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό νεφρικής λιθίασης μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουρολιθίασης κατά τη χρήση dorzolamide.

Εάν παρατηρηθούν αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. επιπεφυκίτιδα και αντιδράσεις των βλεφάρων), θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Ενδέχεται να υπάρξει αθροιστική δράση στις γνωστές συστηματικές επιδράσεις της αναστολής της καρβονικής ανυδράσης σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και dorzolamide. Η ταυτόχρονη χορήγηση dorzolamide και από του στόματος αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης δεν συνιστάται.

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσες χρόνιες βλάβες του κερατοειδούς ή/και ιστορικό ενδο-οφθαλμικής χειρουργικής επέμβασης, έχουν αναφερθεί οιδήματα του κερατοειδούς και αμετάκλητη ανεπάρκεια αντιρόπησης του κερατοειδούς κατά τη χρήση του διαλύματος 20 mg/mL οφθαλμικών σταγόνων dorzolamide. Η τοπική χρήση dorzolamide θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Μετά από διαδικασίες διήθησης με χορήγηση θεραπειών υδατικής καταστολής, έχουν αναφερθεί ταυτόχρονη αποκόλληση χοριοειδούς και οφθαλμική υποτονία.

Το Rezlod περιέχει το συντηρητικό benzalkonium chloride, το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί αποχρωματισμό των μαλακών φακών επαφής. Οι φακοί επαφής πρέπει να αφαιρούνται πριν τη χρήση και να περιμένετε τουλάχιστον 15 λεπτά πριν την επανατοποθέτησή τους.

Το benzalkonium chloride έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ερεθισμό των οφθαλμών, συμπτώματα ξηροφθαλμίας και μπορεί να επηρεάσει το δακρυϊκό υμένιο και την επιφάνεια του κερατοειδούς. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ξηροφθαλμία και σε ασθενείς με ενδεχόμενη παθολογία του κερατοειδούς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε περίπτωση παρατεταμένης χρήσης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το dorzolamide δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κάτω των 36 εβδομάδων κύησης και κάτω από ηλικία 1 εβδομάδας. Οι ασθενείς με σημαντική νεφρική σωληναριακή ανωριμότητα θα πρέπει να λαμβάνουν dorzolamide μόνο μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, λόγω του πιθανού κινδύνου μεταβολικής οξέωσης.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων.

Σε κλινικές μελέτες, το dorzolamide χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα χωρίς ενδείξεις βλαπτικών αλληλεπιδράσεων: οφθαλμικό διάλυμα timolol, οφθαλμικό διάλυμα και συστηματικά φαρμακευτικά προϊόντα betaxolol, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ACE,

αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, και ορμόνες (π.χ. οιστρογόνα, ινσουλίνη, θυροξίνη).

Δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως η σύνδεση μεταξύ dorzolamide, μυωτικών και αδρενεργικών αγωνιστών κατά τη διάρκεια της θεραπείας του γλαυκώματος.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Το dorzolamide δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν διατίθενται επαρκή κλινικά δεδομένα από εγκυμοσύνες που έχουν εκτεθεί στο φάρμακο. Σε κουνέλια, το dorzolamide είχε τερατογενείς επιδράσεις σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3)

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το dorzolamide απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε θηλάζοντες επίμυες, παρατηρήθηκαν μειώσεις της αύξησης του βάρους των απογόνων. Εάν είναι απαραίτητη η θεραπεία με dorzolamide, ο θηλασμός δεν συνιστάται.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη και διαταραχές της όρασης μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το dorzolamide αξιολογήθηκε σε περισσότερα από 1.400 άτομα σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Σε μακροχρόνιες μελέτες 1.108 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με dorzolamide ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία με οφθαλμικούς βήτα-αναστολείς, η πιο συχνή αιτία διακοπής της θεραπείας (περίπου 3%) με dorzolamide ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο, κυρίως επιπεφυκίτιδα και αντιδράσεις των βλεφάρων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ή μετά την κυκλοφορία: [Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)].

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Ασυνήθεις	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Πονοκέφαλος		Ζάλη, παραίσθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές	Καύσος και νυγμός	Επιφανειακή διάστικτη κερατίτιδα, δακρύρροια, επιπεφυκίτιδα, φλεγμονή βλεφάρου, κνησμός οφθαλμού,	Ιριδοκυκλίτιδα	Ερεθισμός, συμπεριλαμβανομένης ερυθρότητας, πόνος εφελκίδα βλεφάρων, παροδική μυωπία (που υποχωρεί με τη διακοπή της θεραπείας),	Αίσθηση ξένου σώματος στον οφθαλμό

		ερεθισμός βλεφάρου, θολερότητα όρασης		οίδημα του κερατοειδούς, οφθαλμική υποτονία, αποκόλληση του χοριοειδούς μετά από χειρουργική επέμβαση διήθησης	
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>				Επίσταξη	Δύσπνοια
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		Ναυτία, Πικρή γεύση		Ερεθισμός του φάρυγγα, ξηροστομία	
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>				Δερματίτιδα εξ επαφής, σύνδρομο Stevens – Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>				Ουρολιθίαση	
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		Αδυναμία / κόπωση		<i>Υπερευαισθησία:</i> Σημεία και συμπτώματα τοπικών αντιδράσεων (αντιδράσεις των βλεφάρων) και συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αγγειοιδήματος, κνίδωσης και κνησμού, εξανθήματος, δύσπνοιας, σπανίως βρογχόσπασμου	

Παρακλινικές εξετάσεις: Το dorzolamide δεν έχει συνδεθεί με κλινικά σημαντικές διαταραχές των ηλεκτρολυτών.

Παιδιατρικός πληθυσμός  
Βλ. παράγραφο 5.1

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-

κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων Μεσογείων 284  
15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχουν μόνο περιορισμένες πληροφορίες όσον αφορά την υπερδοσολογία στον άνθρωπο από τυχαία ή σκόπιμη κατάποση dorzolamide hydrochloride.

##### Συμπτώματα

Έχουν αναφερθεί τα ακόλουθα κατά την από του στόματος κατάποση: υπνηλία, τοπική εφαρμογή: ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση, διαταραχές των ονείρων και δυσφαγία.

##### Θεραπεία

Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Μπορούν να εμφανιστούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ανάπτυξη οξέωσης, και πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα επίπεδα ηλεκτρολυτών στον ορό (ιδιαίτερα του καλίου) και τα επίπεδα pH του αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα κατά του γλαυκώματος και μυωτικά, Αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, κωδικός ATC: S01EC03

##### Μηχανισμός δράσης

Η καρβονική ανυδράση (ΚΑ) είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται σε πολλούς ιστούς του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του οφθαλμού. Στους ανθρώπους, η καρβονική ανυδράση υπάρχει ως μια σειρά ισοενζύμων, το πιο ενεργό εκ των οποίων είναι η καρβονική ανυδράση II (ΚΑ-II), που βρίσκεται κατά κύριο λόγο στα ερυθροκύτταρα, αλλά και σε άλλους ιστούς. Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στις βλεφαρικές διαδικασίες του οφθαλμού μειώνει την έκκριση υδατοειδούς υγρού. Αυτό οδηγεί σε μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ).

Το Rezlod περιέχει dorzolamide hydrochloride, έναν ισχυρό αναστολέα της ανθρώπινης καρβονικής ανυδράσης II. Μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση, το dorzolamide μειώνει την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, έστω και εάν δεν σχετίζεται με το γλαύκωμα. Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου στην παθογένεια των αλλοιώσεων του οπτικού νεύρου και της απώλειας οπτικού πεδίου. Το dorzolamide δεν προκαλεί συστολή της κόρης και μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως νυκταλωπία και σπασμούς προσαρμογής. Το dorzolamide δεν επηρεάζει ή επηρεάζει ελάχιστα τον ρυθμό παλμών και την αρτηριακή πίεση.

Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς τοπικής χρήσης μειώνουν επίσης την ΕΟΠ μειώνοντας την παραγωγή υδατοειδούς υγρού, αλλά μέσω ενός διαφορετικού μηχανισμού δράσης. Μελέτες έχουν δείξει ότι όταν προστίθεται dorzolamide στη θεραπεία με β-αναστολείς τοπικής χρήσης, παρατηρείται επιπρόσθετη μείωση της ΕΟΠ. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με την αναφερόμενη αθροιστική επίδραση των β-αναστολέων και των από του στόματος αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης.

## Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

### *Κλινικά αποτελέσματα:*

#### Ενήλικοι ασθενείς

Σε ασθενείς με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση, η αποτελεσματικότητα της χορήγησης dorzolamide τρεις φορές ημερησίως ως μονοθεραπεία (αρχική τιμή ΕΟΠ  $\geq 23$  mmHg) ή δις ημερησίως ως συμπληρωματική θεραπεία κατά τη λήψη οφθαλμικών βήτα-αναστολέων (αρχική τιμή ΕΟΠ  $\geq 22$  mmHg), αποδείχθηκε σε ευρείας κλίμακας κλινικές μελέτες, διάρκειας έως και ενός έτους. Έχει αποδειχθεί η επίδραση της μονοθεραπείας ή συμπληρωματικής θεραπείας με Δορζολαμίδη στην μείωση της ΕΟΠ καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Το αποτέλεσμα διατηρείται κατά τη μακροχρόνια χορήγηση. Η αποτελεσματικότητα κατά τη μακροχρόνια μονοθεραπεία ήταν παρόμοια με αυτή του betaxolol και ελαφρώς μικρότερη από αυτή του timolol. Όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία με οφθαλμικούς βήτα-αναστολείς, το dorzolamide οδηγεί σε πρόσθετη μείωση της ΕΟΠ, παρόμοια με αυτή της pilocarpine 2% τετράκις ημερησίως.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Πραγματοποιήθηκε μία διπλή-τυφλή πολυκεντρική μελέτη 3 μηνών, ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία, με τη συμμετοχή 184 παιδιατρικών ασθενών (εκ των οποίων 122 λάμβαναν dorzolamide) ηλικίας από την 1<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής μέχρι  $< 6$  ετών με γλαύκωμα ή αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (αρχική τιμή ΕΟΠ  $\geq 22$  mmHg) για την αξιολόγηση της ασφάλειας της τοπικής χορήγησης 20 mg/mL σταγόνων οφθαλμικού διαλύματος dorzolamide τρεις φορές την ημέρα. Περίπου το ήμισυ των ασθενών στις δύο ομάδες θεραπείας είχαν διαγνωστεί με συγγενές γλαύκωμα. Άλλες κοινές αιτιολογίες ήταν το σύνδρομο Sturge Weber, η μεσεγχυματική δυσγενεσία του ιριδοκερατοειδούς, περιπτώσεις αφακικών ασθενών. Η κατανομή κατά ηλικία και οι θεραπείες στη φάση μονοθεραπείας είχαν ως εξής:

	Dorzolamide 20 mg/mL	Timolol
Ομάδα ηλικίας $< 2$ ετών	n=56 Φάσμα ηλικίας: 1 έως 23 μηνών	Timolol GS 0,25% n = 27 Φάσμα ηλικίας: 0,25 έως 22 μηνών
Ομάδα ηλικίας $\geq 2 - <6$ ετών	n=66 Φάσμα ηλικίας: 2 έως 6 ετών	Timolol 0,5% n = 35 Φάσμα ηλικίας: 2 έως 6 ετών

Και στα δύο ομάδες ηλικιών, περίπου 70 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 61 ημέρες και περίπου 50 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 81-100 ημέρες.

Εάν η μονοθεραπεία με dorzolamide ή γέλη timolol δεν επέτρεπε τον ικανοποιητικό έλεγχο της ΕΟΠ, οι ασθενείς ετίθεντο σε θεραπεία ανοικτής ετικέτας, σύμφωνα με τα εξής: 30 ασθενείς  $< 2$  ετών μετέβησαν σε ταυτόχρονη θεραπεία με γέλη timolol 0,25% ημερησίως και 20 mg/mL dorzolamide τρεις φορές την ημέρα. 30 ασθενείς  $\geq 2$  ετών μετέβησαν σε 2% dorzolamide /0.5% timolol, ως σταθερό συνδυασμό δις ημερησίως.

Συνολικά, η παρούσα μελέτη δεν αποκάλυψε πρόσθετες ανησυχίες για την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς: περίπου στο 26% (20% κατά τη μονοθεραπεία με dorzolamide) των παιδιατρικών ασθενών παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο, η πλειονότητα των οποίων ήταν τοπικές, μη σοβαρές οφθαλμικές επιπτώσεις, όπως κάψιμο και τσούξιμο των οφθαλμών, έγχυση και οφθαλμικό άλγος. Σε ένα μικρό ποσοστό  $< 4\%$  παρατηρήθηκε οίδημα του κερατοειδούς ή θολή όραση. Οι τοπικές αντιδράσεις ήταν παρόμοιες σε συχνότητα με αυτές στο φάρμακο σύγκρισης. Σε δεδομένα πορείας μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί μεταβολική οξέωση σε πολύ νεαρά άτομα ιδίως με νεφρική ανωριμότητα/δυσλειτουργία.

Τα αποτελέσματα της δραστηριότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς υποδηλώνουν ότι η μέση μείωση της ΕΟΠ που παρατηρήθηκε στην ομάδα του dorzolamide ήταν συγκρίσιμη με τη μέση μείωση της ΕΟΠ που

παρατηρήθηκε στην ομάδα του timolol ακόμη και αν παρατηρήθηκε κάποιο μικρό αριθμητικό πλεονέκτημα για το timolol.

Δε διατίθενται μακροχρόνιες μελέτες δραστηριότητας (> 12 εβδομάδων).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε αντίθεση με τους από του στόματος αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, η τοπική εφαρμογή dorzolamide hydrochloride επιτρέπει στη δραστική ουσία να ασκήσει την επίδρασή της απευθείας στον οφθαλμό σε σημαντικά χαμηλότερες δόσεις και συνεπώς με μικρότερη συστηματική έκθεση. Σε κλινικές μελέτες, αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ΕΟΠ χωρίς τις οξεοβασικές διαταραχές ή το χαρακτηριστικό των μετατροπών στους ηλεκτρολύτες των από του στόματος αναστολών της καρβονικής ανυδράσης.

Όταν εφαρμόζεται τοπικά, το dorzolamide φθάνει μέχρι τη συστηματική κυκλοφορία. Προκειμένου να αξιολογηθεί το ενδεχόμενο συστηματικής αναστολής της καρβονικής ανυδράσης κατόπιν τοπικής εφαρμογής, έγιναν μετρήσεις των συγκεντρώσεων της δραστικής ουσίας και των μεταβολιτών στα ερυθρά αιμοσφαίρια και το πλάσμα και της αναστολής καρβονικής ανυδράσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Το dorzolamide συσσωρεύεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια κατά τη διάρκεια χρόνιας χορήγησης ως αποτέλεσμα εκλεκτικής δέσμευσης της ΚΑ-II, ενώ διατηρούνται εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις ελεύθερης δραστικής ουσίας στο πλάσμα. Η μητρική δραστική ουσία σχηματίζει ένα ενιαίο μεταβολίτη N-desethyl που αναστέλλει την ΚΑ-II με μικρότερη ισχύ από τη μητρική δραστική ουσία, αλλά αναστέλλει επίσης ένα λιγότερο δραστικό ισοένζυμο (ΚΑ-I). Ο μεταβολίτης συσσωρεύεται επίσης σε ερυθρά αιμοσφαίρια, όπου δεσμεύεται κυρίως στην ΚΑ-I. Το dorzolamide δεσμεύεται μέτρια σε πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 33%). Το dorzolamide αποβάλλεται κατά κύριο λόγο αμετάβλητο στα ούρα και ο μεταβολίτης απεκκρίνεται επίσης στα ούρα. Μετά το πέρας της χορήγησης, το dorzolamide απομακρύνεται από τα ερυθροκύτταρα κατά μη γραμμικό τρόπο, με αποτέλεσμα την ταχεία μείωση της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας αρχικά, ακολουθούμενη από μια βραδύτερη φάση αποβολής με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου τέσσερις μήνες.

Όταν δόθηκε dorzolamide από του στόματος, ώστε να προσομοιωθεί η μέγιστη συστηματική έκθεση μετά από μακροχρόνια τοπική οφθαλμική χορήγηση, η επίτευξη της σταθερής κατάστασης πραγματοποιήθηκε εντός 13 εβδομάδων. Κατά τη σταθερή κατάσταση, δεν υπήρχε στην ουσία καμία ελεύθερη δραστική ουσία ή μεταβολίτης στο πλάσμα· η αναστολή της ΚΑ στα ερυθρά αιμοσφαίρια ήταν μικρότερη από αυτή που αναμένονταν να χρειαστεί για κάποια φαρμακολογική επίδραση στη νεφρική λειτουργία ή την αναπνοή. Παρόμοια φαρμακοκινητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια, τοπική εφαρμογή dorzolamide.

Ορισμένοι ηλικιωμένοι ασθενείς, ωστόσο, με νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενο CrCl 30-60 mL/min) παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις μεταβολίτη στα ερυθρά αιμοσφαίρια, χωρίς όμως σημαντικές διαφορές στην αναστολή καρβονικής ανυδράσης, ενώ δεν αποδόθηκε ευθέως καμία κλινικά σημαντική συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια στο εν λόγω εύρημα.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα κύρια ευρήματα από μελέτες σε ζώα με dorzolamide hydrochloride χορηγούμενο από του στόματος σχετίζονταν με τις φαρμακολογικές επιδράσεις της συστηματικής αναστολής καρβονικής ανυδράσης. Ορισμένα από τα ευρήματα αυτά ήταν ειδικά για το συγκεκριμένο είδος και/ή αποτελούσαν αποτέλεσμα μεταβολικής οξέωσης. Σε κουνέλια στα οποία χορηγήθηκαν τοξικές για τη μητέρα δόσεις dorzolamide που σχετίστηκαν με μεταβολική οξέωση, παρατηρήθηκαν δυσμορφίες των σπονδυλικών σωμάτων.

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς δεν παρουσίασαν συμπτώματα μεταβολικής οξέωσης ή μεταβολές στον ηλεκτρολύτη του ορού, ενδεικτικές της συστηματικής αναστολής της καρβονικής ανυδράσης. Ως εκ



τούτου, δεν είναι αναμενόμενο να λαμβάνονται υπ' όψιν τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν κατά τις μελέτες σε ζώα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις dorzolamide.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚ ΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Mannitol (E421)  
Hydroxyethyl Cellulose  
Sodium citrate  
Sodium hydroxide για ρύθμιση του pH  
Benzalkonium chloride διάλυμα 50 %  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 28 ημέρες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Λευκό αδιαφανές μεσαίας πυκνότητας φιαλίδιο από πολυαιθυλένιο με σφραγισμένο σταγονόμετρο στην άκρη και πώμα δύο τεμαχίων, σε κουτί από χαρτόνι. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mL διαλύματος.

Εγκεκριμένα μεγέθη συσκευασίας: 1 φιαλίδιο x 5 ml, 3 φιαλίδια x 5 ml, 6 φιαλίδια x 5 ml

Το Rezlod διατίθεται στην ελληνική αγορά σε συσκευασίες που περιέχουν 1 ή 6 φιαλίδια.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pharmathen International S.A.  
Δερβενακίων 4, Παλλήνη Αττικής  
Τ.Κ. 15351  
Ελλάδα  
Τηλ.: 210 6604300  
Fax: 210 6666749  
Email: info@pharmathen.com

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

62965/11-07-2017

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16-3-2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11-07-2017

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**