

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**DOROLAD**

Dorzolamide (as hydrochloride) 2% w/v

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

DOROLAD

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml διαλύματος 2% περιέχει 20 mg dorzolamide (22,26 mg dorzolamide HCl).

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:**

Το οφθαλμικό διάλυμα DOROLAD ενδείκνυται:

- ως συμπληρωματική θεραπεία στους β-αναστολείς
- ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στους β-αναστολείς ή

στους οποίους αντενδείκνυται η χρήση β-αναστολέων.

Για την θεραπεία της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε:

- οφθαλμική υπέρταση
- γλαύκωμα ανοικτής γωνίας
- ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα

**4.2. Δοσολογία και τρόπος χρήσης**

Όταν το DOROLAD χρησιμοποιείται μόνο του, η δοσολογία είναι μία σταγόνα οφθαλμικού διαλύματος DOROLAD στον θόλο του επιπεφυκότα του πάσχοντος οφθαλμού (οφθαλμών) τρεις φορές την ημέρα.

Όταν το DOROLAD χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία με έναν οφθαλμικό β-αναστολέα η δοσολογία είναι μια σταγόνα DOROLAD στον θόλο του επιπεφυκότα του πάσχοντος οφθαλμού (οφθαλμών) δύο φορές την ημέρα.

Σε περίπτωση που χορηγούνται τοπικά περισσότερα από ένα οφθαλμικά φάρμακα,

θα πρέπει αυτά να χορηγούνται χωριστά και με διαφορά χρόνου τουλάχιστον 10 λεπτών το ένα από το άλλο.

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

Επίσης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι τα οφθαλμικά διαλύματα, όταν δεν χρησιμοποιούνται κατάλληλα, μπορεί να επιμολυνθούν από συνήθη βακτήρια που είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή βλάβη στον οφθαλμό και επακόλουθη απώλεια όρασης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τη σωστή χρήση των φιαλιδίων Ocumeter plus.

### Οδηγίες Χρήσης

1. Πριν τη χρήση αυτού του φαρμάκου για πρώτη φορά, σιγουρευτείτε ότι οι Ταινίες Ασφαλείας στην πρόσθια πλευρά του φιαλιδίου είναι άθικτες. Κενό μεταξύ του φιαλιδίου και του πώματος πρέπει κανονικά να υπάρχει στη μη ανοιγμένη φιάλη.
2. Ξεκολλήστε την ταινία ασφαλείας ώστε να αποσφραγιστεί.
3. Για να ανοίξετε το φιαλίδιο, ξεβιδώστε το πώμα στρίβοντας όπως δείχνουν τα βέλη στο πάνω μέρος του πώματος. Μην απομακρύνεται το πώμα απότομα και μακριά από το φιαλίδιο. Απομακρύνοντας το πώμα απότομα, παρεμποδίζετε την ορθή χρήση του σταγονομετρικού φιαλιδίου.
4. Γύρτε πίσω το κεφάλι σας και τραβήξτε ελαφρώς προς τα κάτω το βλέφαρό σας ώστε να σχηματιστεί μία θήκη ανάμεσα στο βλέφαρο και τον οφθαλμό σας.
5. Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο, και πιέστε ελαφρώς με τον αντίχειρά σας ή τον δείκτη στην «Περιοχή Πίεσης Δακτύλου» έως ότου γίνει ενστάλαξη μίας σταγόνας εντός του οφθαλμού σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

**ΜΗΝ ΑΚΟΥΜΠΑΤΕ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ Ή ΤΟ ΒΛΕΦΑΡΟ ΣΑΣ ΜΕ ΤΟ ΑΚΡΟ ΤΟΥ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ.**

6. Εάν η ενστάλαξη γίνεται με δυσκολία μετά από το πρώτο άνοιγμα, επανατοποθετήστε το πώμα στο φιαλίδιο και βιδώστε ( μ ην βιδώνετε περισσότερο από όσο χρειάζεται) και μετά αφαιρέστε στρίβοντας το πώμα κατά την αντίθετη φορά όπως περιγράφεται με τα βέλη στο πάνω

μέρος του πώματος.

7. Επαναλάβετε τα στάδια 4 και 5 στον άλλο οφθαλμό, εάν έχετε τέτοιες οδηγίες από τον γιατρό σας.
8. Επανατοποθετήστε το πώμα γυρνώντας το έως ότου ακουμπήσει ερμητικά στο φιαλίδιο. Το βέλος στη αριστερή πλευρά του πώματος πρέπει να είναι στοιχισμένο με το βέλος της αριστερής πλευράς της ετικέτας του φιαλιδίου για το κατάλληλο κλείσιμο. Μην βιδώνετε περισσότερο από όσο χρειάζεται, μπορεί να καταστρέψετε το φιαλίδιο και το πώμα.
9. Το άκρο του σταγονομετρικού φιαλιδίου έχει σχεδιασθεί για την ενστάλαξη μίας μόνο σταγόνας, για αυτό το λόγο ΜΗΝ διευρύνετε την οπή του άκρου του σταγονομετρικού φιαλιδίου.
10. Αφού έχετε χρησιμοποιήσει όλες τις δόσεις, θα παραμείνει μια μικρή ποσότητα του κολλυρίου DOROLAD στο φιαλίδιο. Δεν θα πρέπει να ανησυχήσετε αφού έχει προστεθεί επιπλέον ποσότητα του DOROLAD και εσείς λαμβάνετε όλη την ποσότητα που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας. Μην επιχειρήσετε να αφαιρέσετε το πλεονάζον φάρμακο από το φιαλίδιο.

#### Παιδιατρική Χρήση

Διατίθενται περιορισμένα κλινικά στοιχεία με παιδιατρικούς ασθενείς με την χορήγηση

του dorzolamide τρεις φορές την ημέρα (Για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική δοσολογία βλέπε 5.1).

#### **4.3. Αντενδείξεις**

Το dorzolamide αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία στη δραστική ουσία και σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα.

Το dorzolamide δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl < 30 ml/min) ή σε ασθενείς με υπερχλωραιμική οξέωση. Λόγω του ότι το dorzolamide και ο μεταβολίτης του απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, αντενδείκνυται η χορήγηση του dorzolamide σε τέτοιους ασθενείς.

#### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

##### **Γενικά**

Το dorzolamide δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Η αντιμετώπιση ασθενών με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας απαιτεί εκτός από τη χορήγηση οφθαλμικών υποτασικών παραγόντων και 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 παρότι χορηγείται τοπικά, απορροφάται συστηματικά. Ως εκ τούτου, οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στα σουλφοναμίδια είναι δυνατόν να παρουσιαστούν μετά από την τοπική χορήγηση. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ή υπερευαισθησίας, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου.

Η θεραπεία με από του στόματος αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης έχει σχετισθεί με ουρολιθίαση ως αποτέλεσμα διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στους νεφρούς. Αν και δεν έχουν παρατηρηθεί με το dorzolamide διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, έχει αναφερθεί όχι συχνά ουρολιθίαση. Επειδή το dorzolamide είναι ένας τοπικά χορηγούμενος αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης, ο οποίος απορροφάται συστηματικά, ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στους νεφρούς μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ουρολιθίαση με τη χρήση dorzolamide.

Εάν εμφανισθούν αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. επιπεφυκίτιδα και αντιδράσεις των βλεφάρων), πρέπει να γίνει διακοπή της θεραπείας.

Υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αθροιστικής επίδρασης στις γνωστές συστηματικές επιδράσεις της αναστολής της καρβονικής ανυδράσης, σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα από του στόματος χορηγούμενο αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης και dorzolamide. Η ταυτόχρονη χορήγηση dorzolamide και από του στόματος χορηγούμενο αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης δεν συνιστάται.

Οιδήματα του κερατοειδούς και μη αναστρέψιμη ανεπάρκεια αντιρροπήσεως του κερατοειδούς έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσες χρόνιες αλλοιώσεις του κερατοειδούς και/ή ιστορικό ενδοφθάλμιας χειρουργικής επέμβασης ενώ ελάμβαναν το προϊόν. Η τοπική χορήγηση dorzolamide σε τέτοιους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Έχει αναφερθεί αποκόλληση χοριοειδούς ταυτόχρονα με οφθαλμική υποτονία μετά από τεχνικές διήθησης με εφαρμογή θεραπειών μείωσης του υδατοειδούς υγρού.

Το DOROLAD περιέχει το συντηρητικό benzalkonium chloride, το οποίο μπορεί να

προκαλέσει ερεθισμό των οφθαλμών. Οι φακοί επαφής πρέπει να αφαιρούνται πριν από την χρήση και να περιμένετε τουλάχιστον 15 λεπτά πριν την επανατοποθέτησή τους. Το benzalkonium chloride είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής.

### **Παιδιατρικοί Ασθενείς**

Το dorzolamide δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που γεννήθηκαν μην έχοντας συμπληρώσει κύηση 36 εβδομάδων και ηλικίας μικρότερης της εβδομάδας. Σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού ανώριμα νεφρικά σωληνάρια, η χορήγηση του dorzolamide πρέπει να γίνεται μόνο μετά από προσεκτικό υπολογισμό της σχέσης κινδύνου οφέλους λόγω του πιθανού κινδύνου της μεταβολικής οξέωσης.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων :**

Ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν έχουν πραγματοποιηθεί με το dorzolamide.

Σε κλινικές μελέτες, το dorzolamide χορηγήθηκε ταυτόχρονα με τα παρακάτω αναφερόμενα φάρμακα χωρίς ενδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών: οφθαλμικό διάλυμα timolol, οφθαλμικό διάλυμα betaxolol και συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA, αναστολέων διαύλων ασβεστίου, διουρητικών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένης και της ασπιρίνης, και ορμονών (π.χ. οιστρογόνων, ινσουλίνης, θυροξίνης).

Δεν έχει πλήρως εκτιμηθεί ο συσχετισμός μεταξύ dorzolamide και μυωπικών παραγόντων και αδρενεργικών αγωνιστών κατά την θεραπεία του γλαυκώματος.

#### **4.6. Χορήγηση κατά την κύηση και τη 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 τερατογόνες επιδράσεις σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

##### **Γαλουχία**

Δεν είναι γνωστό εάν το dorzolamide εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Σε αρουραίους που θηλάζουν, παρατηρήθηκαν μειώσεις στην αύξηση του σωματικού βάρους των μικρών που θηλάζουν. 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 στη όραση μπορεί να επιδράσουν στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες :**

Το DOROLAD έχει αξιολογηθεί σε περισσότερα από 1400 άτομα σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Σε μελέτες μεγάλης διάρκειας με 1108 ασθενείς που έλαβαν DOROLAD ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία με ένα οφθαλμικό β-αναστολέα, η πιο συχνή αιτιολογία διακοπής (περίπου 3%) της θεραπείας με DOROLAD ήταν οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με το φάρμακο, κυρίως επιπεφυκίτιδα και αντιδράσεις των βλεφάρων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί είτε κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών είτε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

[Πολύ σπάνιες ( $\geq 1/10$ ) Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι Συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )].

##### **Διαταραχές νευρικού συστήματος:**

Συχνές: καφαλαλγία

Σπάνιες: ζάλη, παραισθησία.

##### **Οφθαλμικές διαταραχές:**

Πολύ συχνές: καύσος και νυγμός

Συχνές; Επιφανειακή διάστικτη κερατίτιδα, δακρύρροια, επιπεφυκίτιδα, φλεγμονή του βλεφάρου, κνησμός του οφθαλμού, ερεθισμός του βλεφάρου, θάμβος οράσεως.

Όχι συχνές: ιριδοκυκλίτιδα

Σπάνιες: ερεθισμός συμπεριλαμβανομένης της ερυθρότητας, πόνος, εφελκίδωση, παροδική μυωπία (η οποία υποχωρεί με την διακοπή της θεραπείας), οίδημα του κερατοειδούς, οφθαλμική υποτονία, αποκόλληση του χοριοειδούς μετά από χειρουργική διαδικασία διήθησης.

##### **Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:**

Σπάνιες: επίσταξη

##### **Διαταραχές του γαστρεντερικού:**

Συχνές: ναυτία, πικρή γεύση

Σπάνιες: ερεθισμός του λαιμού, ξηροστομία

##### **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:**

Σπάνιες: ουρολιθίαση

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:**

Συχνές: αδυναμία / κόπωση

Σπάνιες: Υπερευαισθησία: σημεία και συμπτώματα τοπικών αντιδράσεων (αντιδράσεις των βλεφάρων) και συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, κνίδωση και κνησμός, εξάνθημα, δύσπνοια, σπάνια βρογχόσπασμος.

**Εργαστηριακά ευρήματα**

Το dorzolamide δεν σχετίστηκε με κλινικά σημαντικές διαταραχές ηλεκτρολυτών.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Βλέπε 5.1

**4.9. Υπερδοσολογία**

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία όσον αφορά την υπερδοσολογία στον άνθρωπο μετά από τυχαία ή εσκεμμένη λήψη του dorzolamide hydrochloride.

**Συμπτώματα**

Μετά από λήψη του φαρμάκου από το στόμα έχει αναφερθεί υπνηλία. Μετά από τοπική εφαρμογή: ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία, διαταραχές των ονείρων και δυσφαγία.

**Θεραπεία**

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Μπορεί να προκληθούν διαταραχές του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών, ανάπτυξη οξέωσης και πιθανόν αντιδράσεις από το ΚΝΣ. Τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό (κυρίως το κάλιο), καθώς επίσης και το pH του αίματος θα πρέπει να ελέγχονται.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιγλαυκωματικά σκευάσματα και σκευάσματα που προκαλούν μύση, Αναστολείς της Καρβονικής Ανυδράσης, dorzolamide.

Κωδικός ATC: S01 EC 03.

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες****Μηχανισμός Δράσης**

Η καρβονική ανυδράση (ΚΑ) είναι ένα ένζυμο που απαντάται σε πολλούς ιστούς του σώματος, συμπεριλαμβανομένου και του οφθαλμού. Στον άνθρωπο αναγνωρίζεται ένας αριθμός ισοενζύμων καρβονικής ανυδράσης, εκ των οποίων το πλέον δραστικό

είναι η καρβονική ανυδράση II (CA-II), η οποία κυρίως βρίσκεται στα ερυθροκύτταρα (RBCs) καθώς επίσης και σε άλλους ιστούς. Η αναστολή της ανυδράσης στις ακτινοειδείς προβολές του οφθαλμού μειώνει την έκκριση του υδατοειδούς υγρού. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της ενδοφλέβιας πίεσης (ΕΟΠ). Το DOROLAD περιέχει dorzolamide hydrochloride, έναν ισχυρό αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης II. Μετά από τοπική χορήγηση στον οφθαλμό, το dorzolamide μειώνει την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, είτε αυτή συνδυάζεται με γλαύκωμα, είτε όχι. Η αυξημένη ΕΟΠ αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου στην παθογένεια της βλάβης του οπτικού νεύρου και στην απώλεια του οπτικού πεδίου. Το dorzolamide δεν προκαλεί στένωση της κόρης και μειώνει την ενδοφλέβια πίεση χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες όπως είναι η νυκταλωπία και ο σπασμός προσαρμογής. Το dorzolamide έχει ελάχιστη ή καμία επίδραση στον καρδιακό ρυθμό ή στην αρτηριακή πίεση.

Οι τοπικά χορηγούμενοι β-αδρενεργικοί αναστολείς επίσης μειώνουν την ενδοφθάλμια πίεση, ελαττώνοντας την παραγωγή του υδατικού υγρού, αλλά με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Μελέτες έχουν δείξει ότι όταν το dorzolamide δίνεται μαζί με ένα τοπικά χορηγούμενο β-αναστολέα, παρατηρείται επιπρόσθετη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Αυτό το εύρημα σχετίζεται με την ήδη αναφερθείσα αθροιστική δράση των β-αναστολέων και των από του στόματος χορηγούμενων αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης.

### **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις**

Κλινικά αποτελέσματα

#### Ενήλικες ασθενείς

Σε κλινικές μελέτες μεγάλου εύρους και διάρκειας μέχρι ενός έτους έχει δειχθεί η αποτελεσματικότητα του dorzolamide, σε ασθενείς με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση όταν χορηγείται 3 φορές ημερησίως ως μονοθεραπεία (αρχική τιμή ΕΟΠ  $\geq 23$ mm Hg) ή όταν χορηγείται 2 φορές ημερησίως ως συμπληρωματική θεραπεία με οφθαλμικούς β-αναστολείς (αρχική τιμή ΕΟΠ  $\geq 22$ mm Hg). Η αποτελεσματική δράση του dorzolamide στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, όταν αυτό χορηγείται ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία έχει δειχθεί καθ' όλο το εικοσιτετράωρο και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας χορήγησής του. Η αποτελεσματικότητα κατά τη μακροχρόνια μονοθεραπεία ήταν όμοια με αυτή της βεταξολόλης και λίγο χαμηλότερη από αυτή της τιμολόλης. Όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία μαζί με β-



## **DOROLAD**

αναστολείς το dorzolamide έχει δείξει επιπρόσθετη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης παρόμοια με εκείνη της πιλοκαρπίνης 2% όταν χορηγείται 4 φορές την ημέρα.

### **Παιδιατρικοί ασθενείς**

Μία πολυκεντρική μελέτη 3 μηνών, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με ήδη εγκεκριμένο προϊόν θεραπείας, διεξήχθη σε 184 (122 για το dorzolamide) παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από μιας εβδομάδας ως ηλικίας <6 ετών με γλαύκωμα ή αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (αρχική τιμή ΕΟΠ  $\geq$  22 MM Hg) για να αξιολογηθεί η ασφάλεια του DOROLAP όταν χορηγείται τοπικά τρεις φορές την ημέρα (t.i.d). Περίπου στο ήμισυ των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας είχε διαγνωσθεί συγγενείς γλαύκωμα. Άλλες συνήθεις αιτίες ήταν το σύνδρομο του Sturge Weber, ιριδοκερατοειδής μεσεγχυματική δυσγενεσία, αφακικοί ασθενείς. Η κατανομή, ανάλογα με την ηλικία και τις θεραπείες στη φάση της μονοθεραπείας είχε ως εξής:

	Dorzolamide 2%	Timolol
Ηλιακή κατηγορία < 2 ετών	N= 56 Εύρος ηλικίας: 1 ως 23 μηνών	<b>Timolol GS 0.25%</b> N= 27 Εύρος ηλικίας: 0.25 ως 22 μηνών
Ηλιακή κατηγορία $\geq$ 2 < 6 ετών	N= 66 Εύρος ηλικίας: 2 ως 6 ετών	<b>Timolol 0.5%</b> N=35 Εύρος ηλικίας: 2 ως 6 ετών

Και στις δύο ηλικιακές κατηγορίες περίπου 70 ασθενείς έλαβαν θεραπεία τουλάχιστον για 61 ημέρες και περίπου 50 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 81 – 100 ημέρες.

Στις περιπτώσεις που η ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) δεν ελεγχόταν επαρκώς με χορήγηση dorzolamide ή timolol διάλυμα προς δημιουργία γέλης σε μονοθεραπεία, έγινε αλλαγή της θεραπείας σε θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα: 30 ασθενείς < 2 ετών μεταφέρθηκαν στην ταυτόχρονη θεραπεία με timolol διάλυμα προς δημιουργία γέλης 0.25% ημερησίως και dorzolamide 2% τρεις φορές ημερησίως; 30 ασθενείς  $\geq$  2 ετών μεταφέρθηκαν στο σχήμα με σταθερό συνδυασμό 2% dorzolamide / 0.5% timolol δύο φορές ημερησίως (b.i.d.).

Γενικά, αυτή η μελέτη δεν έδειξε επιπλέον ανησυχητικά στοιχεία ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς:

Περίπου στο 26% (20% σε μονοθεραπεία με dorzolamide) των παιδιατρικών

ασθενών παρατηρήθηκε ότι παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο, η πλειονότητα των οποίων ήταν τοπικές, όχι σοβαρές οφθαλμικές επιδράσεις όπως οφθαλμικός καύσος και νυγμός, υπεραιμία και οφθαλμικός πόνος. Σε ένα μικρό ποσοστό <4% παρατηρήθηκε ότι είχε οίδημα του κερατοειδούς ή θόλωση.

Τοπικές αντιδράσεις σε παρόμοια συχνότητα εμφανίσθηκαν και με τον συγκριτικό παράγοντα.

Σε στοιχεία μετά την κυκλοφορία, έχουν γίνει αναφορές για μεταβολική οξέωση σε ασθενείς πολύ νεαρής ηλικίας ιδιαίτερα στο πληθυσμό με νεφρική ανωριμότητα / βλάβη.

Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς υποστηρίζουν ότι η μέση μείωση της ΕΟΠ που παρατηρήθηκε στην ομάδα με dorzolamide ήταν συγκρίσιμη με τη μέση μείωση της ΕΟΠ στην ομάδα με timolol.

Δεν είναι διαθέσιμες μελέτες μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας (> 12 εβδομάδες).

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Αντίθετα από τους χορηγούμενους από το στόμα αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, η τοπική χορήγηση του dorzolamide hydrochloride επιτρέπει στη δραστική ουσία να ασκεί τις επιδράσεις της απευθείας στον οφθαλμό, σε σημαντικά χαμηλότερες δόσεις και ως εκ τούτου με μικρότερη συστηματική έκθεση. Σε κλινικές μελέτες, αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, χωρίς την εμφάνιση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας ή μεταβολών των ηλεκτρολυτών που είναι χαρακτηριστικό των από του στόματος χορηγούμενων αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης.

Όταν το dorzolamide χορηγείται τοπικά, εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία. Για την εκτίμηση της πιθανότητας συστηματικής αναστολής της καρβονικής ανυδράσης μετά από τοπική χορήγηση, μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας και του μεταβολίτη του στα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος (RBC) και στο πλάσμα, καθώς επίσης και η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα RBC. Κατά τη χρόνια χορήγηση, το dorzolamide αθροίζεται στα RBC ως αποτέλεσμα της εκλεκτικής σύνδεσης με την CA-II, ενώ εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις ελεύθερης δραστικής ουσίας παραμένουν στο πλάσμα. Η μητρική δραστική ουσία σχηματίζει ένα N-αποαιθυλομένο μεταβολίτη ο οποίος αναστέλλει την CA-II σε μικρότερο βαθμό από ότι η μητρική δραστική ουσία, αλλά αναστέλλει επίσης και ένα λιγότερο δραστικό ισόενζυμο (CA-I). Ο μεταβολίτης επίσης

αθροίζεται στα RBCs, όπου συνδέεται πρωτίστως με την CA-I. Το dorzolamide συνδέεται σε μέτριο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 33%). Το dorzolamide απεκκρίνεται αυτούσια κυρίως με τα ούρα: ο μεταβολίτης της επίσης αποβάλλεται στα ούρα. Μετά το τέλος της χορήγησης, το dorzolamide απομακρύνεται από τα RBCs μη γραμμικά, με αποτέλεσμα αρχικά να έχουμε ταχεία ελάττωση της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας, η οποία ακολουθείται στη συνέχεια από μία φάση βραδύτερης αποβολής με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου τεσσάρων μηνών.

Όταν το dorzolamide χορηγήθηκε από το στόμα, ώστε να έχουμε την υψηλότερη συστηματική έκθεση του οργανισμού μετά από μακροχρόνια τοπική οφθαλμική χορήγηση, σταθερή κατάσταση επετεύχθη μέσα σε 13 εβδομάδες. Στη σταθερή αυτή κατάσταση πράγματι δεν υπήρχε καθόλου ελεύθερη δραστική ουσία ή μεταβολίτης του στο πλάσμα. Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια ήταν μικρότερη από εκείνη, που θεωρείται απαραίτητη για τη φαρμακολογική επίδραση στη νεφρική λειτουργία ή την αναπνευστική λειτουργία. Παρόμοια φαρμακοκινητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια τοπική χορήγηση dorzolamide.

Παρόλα αυτά, σε μερικούς ηλικιωμένους ασθενείς, με νεφρική δυσλειτουργία (κατ' εκτίμηση CrCl 30-60ml/min), είχαν υψηλότερα επίπεδα συγκεντρώσεων του μεταβολίτη στα RBC, αλλά όχι ιδιαίτερης σημασίας διαφορές που σχετίζονται με την αναστολή της καρβονικής ανυδράσης, ενώ καμία κλινικά σημαντική συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αποδόθηκε σε αυτό το εύρημα.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Τα κύρια ευρήματα μελετών σε ζώα με το dorzolamide hydrochloride όταν χορηγείται από το στόμα, σχετίζονται με τα φαρμακολογικά αποτελέσματα της συστηματικής αναστολής της καρβονικής ανυδράσης. Μερικά από αυτά τα ευρήματα ήταν κατά είδος ειδικά κα /ή ήταν αποτέλεσμα της μεταβολικής οξέωσης. Σε κουνέλια στα οποία χορηγήθηκαν τοξικές για τη μητρότητα δόσεις dorzolamide που σχετίστηκαν με μεταβολική οξέωση, παρατηρήθηκαν δυσμορφίες των σπονδυλικών σωμάτων.

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς δεν έδειξαν σημεία μεταβολικής οξέωσης ή μεταβολές των ηλεκτρολυτών του ορού, οι οποίες είναι ενδεικτικές της συστηματικής αναστολής της καρβονικής ανυδράσης. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν σε μελέτες ζώων να παρατηρηθούν σε

ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις dorzolamide.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα :**

Mannitol, Hydroxyethyl cellulose, Sodium citrate, Benzalkonium chloride, Sodium hydroxide.

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

Χρόνος ζωής του ετοιμού προϊόντος: 24 μήνες

Χρόνος ζωής μετά την αποσυσκευασία : 28 ημέρες

### **6.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα**

Εάν φοράτε μαλακούς φακούς επαφής, θα πρέπει να συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το DOROLAD. Το DOROLAD περιέχει το συντηρητικό χλωριούχο βενζαλκόνιο. Το συντηρητικό αυτό είναι πιθανόν να προκαλέσει αποχρωματισμό των μαλακών φακών επαφής. Γι' αυτό το λόγω το DOROLAD δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν είναι τοποθετημένοι οι μαλακοί φακοί επαφής. Οι φακοί επαφής πρέπει να απομακρύνονται πριν την ενστάλαξη και να μην επανατοποθετούνται νωρίτερα από 15 λεπτά από τη χρήση.

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την διατήρηση του προϊόντος**

Το φάρμακο πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C), προστατευμένο από το φως και μακριά από τα παιδιά.

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

Το φάρμακο συσκευάζεται σε πλαστικό σταγονομετρικό φιαλίδιο των 5ml.

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

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

21337/19-3-2009