

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DELAZO 20 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 20 mg δορζολαμίδη (ως δορζολαμίδη υδροχλωρική).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο, ελαφρά ιξώδες υδατικό διάλυμα με pH μεταξύ 5.0 και 6.0 και με ωσμωτικότητα της τάξεως 242-323 mOsM/Kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το DELAZO οφθαλμικές σταγόνες διάλυμα ενδείκνυται:

- ως συμπληρωματική θεραπεία στους βήτα-αναστολείς,
- ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στους βήτα-αναστολείς ή στους οποίους αντενδείκνυται η χρήση βήτα –αναστολέων,

για τη θεραπεία της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε:

- οφθαλμική υπέρταση,
- γλαύκωμα ανοικτής γωνίας,
- ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η δοσολογία είναι μία σταγόνα δορζολαμίδη στο θόλο του επιπεφυκότα του πάσχοντος οφθαλμού (οφθαλμών), τρεις φορές ημερησίως.

Όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε έναν οφθαλμικό βήτα-αναστολέα, η δοσολογία είναι μία σταγόνα δορζολαμίδη στο θόλο του επιπεφυκότα του πάσχοντος οφθαλμού (οφθαλμών) δύο φορές ημερησίως.

Όταν η δορζολαμίδη πρόκειται να αντικαταστήσει έναν άλλο οφθαλμικό αντιγλαυκωματικό παράγοντα, διακόψτε τον άλλο παράγοντα αφού χορηγηθεί στην κατάλληλη δόση την μία ημέρα και αρχίστε την επόμενη ημέρα με την δορζολαμίδη.

Εάν χρησιμοποιούνται περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμικά φάρμακα, θα πρέπει αυτά να χορηγούνται τουλάχιστον με δέκα λεπτά διαφορά.

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να πλένουν τα χέρια τους πριν από την χρήση και να αποφεύγουν την επαφή του άκρου του περιέκτη με τον οφθαλμό ή τις γύρω περιοχές επειδή αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον οφθαλμό.

Οι ασθενείς πρέπει επίσης να ενημερώνονται ότι τα οφθαλμικά διαλύματα, εάν δεν χρησιμοποιηθούν κατάλληλα, μπορεί να επιμολυνθούν από συνήθη βακτηρίδια που είναι γνωστό ότι προκαλούν

οφθαλμικές μολύνσεις. Η χρήση επιμολυσμένων διαλυμάτων μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή βλάβη στον οφθαλμό και επακόλουθη απώλεια της όρασης.

Το DELAZO οφθαλμικές σταγόνες διάλυμα είναι ένα στείρο διάλυμα το οποίο δεν περιέχει συντηρητικό.

Το διάλυμα από τον περιέκτη πολλαπλών δόσεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μέχρι και 28 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα για την χρήση στον πάσχοντα οφθαλμό(ούς).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Διατίθενται περιορισμένα κλινικά στοιχεία για παιδιατρικούς ασθενείς με την χορήγηση της δορζολαμίδης (φαρμακοτεχνική μορφή με συντηρητικό) τρεις φορές ημερησίως. (Για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική δοσολογία βλέπε 5.1)

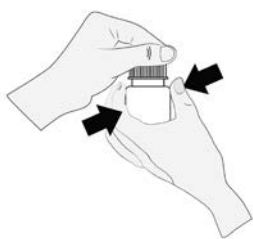
### Τρόπος χορήγησης

#### *Πριν από την ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων*

- Στους χρήστες θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να πλένουν τα χέρια τους πριν ανοίξουν τη φιάλη.
- Οι ασθενείς πρέπει επίσης να ενημερώνονται να μην χρησιμοποιούν αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσουν ότι ο δακτύλιος ασφαλείας στο λαιμό της φιάλης είναι σπασμένος πριν το χρησιμοποιήσουν για πρώτη φορά.
- Όταν χρησιμοποιείται για πρώτη φορά, πριν από την ενστάλαξη μιας σταγόνας στο μάτι, ο ασθενής θα πρέπει πρώτα να εξασκηθεί στη χρήση της σταγονομετρικής φιάλης πιέζοντάς τη σιγά σιγά για να ελευθερώσει μια σταγόνα μακριά από το μάτι.
- Όταν ο ασθενής είναι βέβαιος ότι μπορεί να απελευθερώσει μία σταγόνα κάθε φορά, θα πρέπει να επιλέξει μία θέση που θεωρεί ότι είναι η πιο άνετη για την ενστάλαξη των σταγόνων (ο ασθενής μπορεί να καθίσει, να ξαπλώσει ανάσκελα, ή να σταθεί μπροστά από έναν καθρέφτη).

#### *Ενστάλαξη*

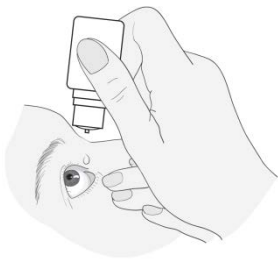
1. Κρατώντας τη φιάλη ακριβώς κάτω από το καπάκι, η φιάλη θα πρέπει να ανοιχθεί στρίβοντας το καπάκι. Για να αποφευχθεί η μόλυνση του διαλύματος, το ρύγχος της φιάλης δεν θα πρέπει να έρθει σε επαφή με τίποτα.



2. Ο ασθενής θα πρέπει να γείρει το κεφάλι προς τα πίσω και να κρατήσει τη φιάλη πάνω από το μάτι.

3. Ο ασθενής θα πρέπει να κατεβάσει το κάτω βλέφαρο και να κοιτάξει προς τα πάνω. Η φιάλη θα πρέπει να πιεστεί απαλά στη μέση και μια σταγόνα να αφεθεί να πέσει μέσα στο μάτι. Παρακαλείσθε να σημειώσετε ότι ενδέχεται να υπάρξει μια καθυστέρηση μερικών δευτερολέπτων ανάμεσα στη συμπίεση και την απελευθέρωση της σταγόνας. Η φιάλη δεν θα πρέπει να πιεστεί πολύ δυνατά.

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να ζητούν τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου τους εάν δεν είναι σίγουροι για το πώς να χορηγήσουν το φάρμακό τους.



4. Ο ασθενής θα πρέπει να ανοιγοκλείσει το μάτι του μερικές φορές, έτσι ώστε η σταγόνα να εξαπλωθεί στο μάτι.



5. Τα στάδια 2. – 4. θα πρέπει να επαναληφθούν για την ενστάλαξη μίας σταγόνας στο άλλο μάτι, εάν απαιτείται. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται ξεκάθαρες οδηγίες αν μόνο το ένα μάτι χρειάζεται αγωγή, και σε αυτή την περίπτωση, ποιο μάτι χρειάζεται θεραπεία.

6. Μετά από κάθε χρήση και πριν επανατοποθετηθεί το καπάκι, η φιάλη πρέπει να ανακινηθεί μία φορά με μία κατεύθυνση προς τα κάτω, χωρίς να αγγιχθεί η άκρη του σταγονομετρικού φιαλιδίου, έτσι ώστε να απομακρυνθούν τυχόν υπολείμματα του υγρού από το ρύγχος. Αυτό είναι αναγκαίο προκειμένου να εξασφαλιστεί η διανομή των επόμενων σταγόνων.



7. Στο τέλος της εν χρήσει διάρκειας ζωής 28 ημερών του φαρμάκου, θα παραμείνει ποσότητα του DELAZO στη φιάλη. Η χρήση της περίσσειας του φάρμακου που έχει παραμείνει στη φιάλη αφού ο ασθενής έχει ολοκληρώσει τον κύκλο θεραπείας, δεν θα πρέπει να επιχειρηθεί. Οι ασθενείς δεν πρέπει να χρησιμοποιούν τις οφθαλμικές σταγόνες για περισσότερο από 28 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

#### 4.3 Αντενδείξεις

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

Η δορζολαμίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ( $CrCl < 30$  ml/min) ή σε ασθενείς με υπερχλωραιμική οξέωση. Λόγω του ότι η δορζολαμίδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, αντενδείκνυται η χορήγηση της δορζολαμίδης σε αυτούς τους ασθενείς.

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

Η δορζολαμίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η αντιμετώπιση ασθενών με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας απαιτεί εκτός από τη χορήγηση οφθαλμικών υποτασικών παραγόντων και επιπρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η δορζολαμίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Η δορζολαμίδη 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 την τοπική χορήγηση, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αντιδράσεων, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων σοβαρών αντιδράσεων ή υπερευαισθησίας, σταματήστε τη χρήση αυτού του σκευάσματος.

Η θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενων αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης έχει σχετισθεί με ουρολιθίαση σαν αποτέλεσμα διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στους νεφρούς. Αν και δεν έχουν παρατηρηθεί με τη δορζολαμίδη διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, έχει αναφερθεί όχι συχνά ουρολιθίαση. Επειδή η δορζολαμίδη είναι ένας τοπικά χορηγούμενος αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης, ο οποίος απορροφάται συστηματικά, ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στα νεφρά μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ουρολιθίαση με τη χρήση δορζολαμίδης. Εάν παρουσιασθούν 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 έναν από του στόματος χορηγούμενο αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης και δορζολαμίδη. Η ταυτόχρονη χορήγηση δορζολαμίδης και από του στόματος χορηγούμενου αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης δεν συνιστάται.

Οιδήματα του κερατοειδούς και μη αναστρέψιμη ανεπάρκεια αντιρρόπησης του κερατοειδούς έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσες χρόνιες αλλοιώσεις του κερατοειδούς και/ή ιστορικό ενδοφθάλμιας χειρουργικής επέμβασης, ενώ ελάμβαναν πολλαπλές δόσεις δορζολαμίδης (φαρμακοτεχνική μορφή με συντηρητικό). Η τοπική χορήγηση δορζολαμίδης 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.

Ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας κατά την επαφή με άργυρο δεν πρέπει να χρησιμοποιούν το προϊόν αυτό καθώς οι χορηγούμενες σταγόνες μπορεί να περιέχουν ίχνη αργύρου από το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που φορούν φακούς επαφής.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

Ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν έχουν πραγματοποιηθεί με δορζολαμίδη.

Σε κλινικές μελέτες, η δορζολαμίδη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με τις παρακάτω αναφερόμενες φαρμακευτικές ουσίες χωρίς ενδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών: οφθαλμικό διάλυμα τιμολόλης, οφθαλμικό διάλυμα βηταξολόλης και συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων

των αναστολέων ΜΕΑ, αναστολέων διαύλων ασβεστίου, διουρητικών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης, και ορμονών (π.χ. οιστρογόνα, ινσουλίνη, θυροξίνη).

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

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Η δορζολαμίδα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν διατίθενται επαρκή κλινικά στοιχεία από εγκυμοσύνες που έχουν εκτεθεί στο φάρμακο. Σε κουνέλια, η δορζολαμίδα είχε τερατογενείς επιδράσεις σε τοξικές για τη μητρότητα δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δορζολαμίδα εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους που θηλάζουν, παρατηρήθηκαν μειώσεις στην αύξηση του σωματικού βάρους των μικρών. Εάν είναι απαραίτητη η θεραπεία με δορζολαμίδα, ο θηλασμός δεν συνιστάται.

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

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη και διαταραχές στην όραση μπορεί να επιδράσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με ήδη εγκεκριμένο προϊόν θεραπείας (πολλαπλών δόσεων δορζολαμίδης), διασταυρούμενη δύο περιόδων πολυκλινική, το προφίλ ασφάλειας της δορζολαμίδης Χωρίς Συντηρητικό ήταν παρόμοιο με αυτό της δορζολαμίδης πολλαπλών δόσεων.

Η δορζολαμίδα πολλαπλών δόσεων (φαρμακοτεχνική μορφή με συντηρητικό) είχε αξιολογηθεί σε περισσότερα από 1.400 άτομα σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Σε μελέτες μεγάλης διάρκειας με 1.108 ασθενείς που έλαβαν δορζολαμίδα πολλαπλών δόσεων ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία με ένα οφθαλμικό βήτα-αναστολέα, η πιο συχνή αιτιολογία διακοπής της θεραπείας ήταν οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, περίπου στο 3% των ασθενών, που σχετίστηκαν με το φάρμακο κατά πρώτον επιπεφυκίτιδα και αντιδράσεις των βλεφάρων.

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

*[Πολύ Συχνές (≥1/10) Συχνές (≥1/100 έως <1/10), Όχι Συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000, έως <1/1.000), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)]*

	<i>Πολύ Συχνές</i>	<i>Συχνές</i>	<i>Όχι Συχνές</i>	<i>Σπάνιες</i>	<i>Μη γνωστές</i>
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>		κεφαλαλγία		ζάλη, παραισθησία	
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	καύσος και νυγμός	επιφανειακή στικτική κερατίτιδα, δακρύρροια, επιπεφυκίτιδα, φλεγμονή του	ιριδοκυκλίτιδα	ερεθισμός, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρότητας, πόνος, εφελκίδωση βλεφάρων, παροδική μυωπία (η	αίσθηση ξένου σώματος στο μάτι

		βλεφάρου, κνησμός του οφθαλμού, ερεθισμός του οφθαλμού, θάμβος οράσεως		οποία υποχωρεί με την διακοπή της θεραπείας), οίδημα του κερατοειδούς, οφθαλμική υποτονία, αποκόλληση του χοριοειδούς μετά από χειρουργική διαδικασία διήθησης	
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>					Αίσθημα παλμών
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>				επίσταξη	δύσπνοια
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		ναυτία, πικρή γεύση		ερεθισμός του λαιμού, 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		Υπερευαισθησία: σημεία και συμπτώματα τοπικών αντιδράσεων (αντιδράσεις των βλεφάρων) και συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, κνίδωση και κνησμός, εξάνθημα, δύσπνοια, σπάνια βρογχόσπασμος.	

Παρακλινικές εξετάσεις: Η δορζολαμίδη δεν σχετίστηκε με κλινικά σημαντικές διαταραχές ηλεκτρολυτών.

Παιδιατρικός πληθυσμός:  
Βλέπε 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

Διατίθενται μόνο περιορισμένα στοιχεία όσον αφορά την υπερδοσολογία στον άνθρωπο μετά από τυχαία ή σκόπιμη λήψη της υδροχλωρικής δορζολαμίδης.

### Συμπτώματα

Τα ακόλουθα έχουν αναφερθεί μετά από λήψη του φαρμάκου από το στόμα: υπνηλία. Μετά από τοπική εφαρμογή: ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση, διαταραχές των ονείρων και δυσφαγία.

### Θεραπεία

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Μπορεί να εμφανισθούν διαταραχές του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών, ανάπτυξη κατάστασης οξέωσης και πιθανές 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

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιγλαυκωματικά σκευάσματα και σκευάσματα που προκαλούν μύση, Αναστολείς της Καρβονικής Ανυδράσης, δορζολαμίδη, κωδικός ATC: S01EC03

### Μηχανισμός δράσης

Η καρβονική ανυδράση (KA) 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 καρβονικής ανυδράσης στις ακτινοειδείς προβολές του οφθαλμού μειώνει την έκκριση του υδατοειδούς υγρού. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ).

Το DELAZO περιέχει υδροχλωρική δορζολαμίδη, έναν ισχυρό αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης II στον άνθρωπο. Μετά από τοπική χορήγηση στον οφθαλμό, η δορζολαμίδη μειώνει την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, είτε αυτή συνδυάζεται με γλαύκωμα, είτε όχι. Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου στην παθογένεση της βλάβης του οπτικού νεύρου και στην απώλεια οπτικών πεδίων. Η δορζολαμίδη δεν προκαλεί συστολή της κόρης και μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση χωρίς τις συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η νυκταλωπία και ο σπασμός προσαρμογής. Η δορζολαμίδη έχει ελάχιστη ή καμία επίδραση στον καρδιακό ρυθμό ή στην πίεση του αίματος.

Οι τοπικά χορηγούμενοι βήτα-αδρενεργικοί αναστολείς επίσης προκαλούν μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ελαττώνοντας την παραγωγή του υδατοειδούς υγρού, αλλά με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Μελέτες έχουν δείξει ότι όταν η δορζολαμίδη χορηγείται μαζί με ένα τοπικά χορηγούμενο βήτα-αναστολέα, παρατηρείται επιπρόσθετη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Αυτό το εύρημα σχετίζεται με την ήδη αναφερθείσα αθροιστική δράση των βήτα-αναστολέων και των, από του στόματος χορηγούμενων, αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

#### *Κλινικές επιδράσεις*

#### Ενήλικες ασθενείς

Σε ασθενείς με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση, η αποτελεσματικότητα της δορζολαμίδης, όταν χορηγείται 3 φορές ημερησίως ως μονοθεραπεία (ΕΟΠ προ θεραπείας  $\geq 23\text{mmHg}$ ) ή όταν χορηγείται 2 φορές ημερησίως ως συμπληρωματική θεραπεία με οφθαλμικούς βήτα-αναστολείς (ΕΟΠ προ θεραπείας  $\geq 22\text{mmHg}$ ), έχει δειχθεί σε κλινικές μελέτες μεγάλου εύρους και διάρκειας μέχρι ενός

έτους. Η αποτελεσματική δράση της δορζολαμίδης στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, όταν αυτό χορηγείται ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία έχει δείχθει 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 βεταζολόλης και λίγο χαμηλότερη από αυτή της τιμολόλης. Όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία μαζί με βήτα-αναστολείς, η δορζολαμίδα έχει δείξει επιπρόσθετη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης παρόμοια με εκείνη της πιλοκαρπίνης 2% q.i.d.

Σε μία πολυκλινική μελέτη πολλαπλών δόσεων, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με ήδη εγκεκριμένο προϊόν θεραπείας (δορζολαμίδα πολλαπλών δόσεων) δύο διασταυρούμενων περιόδων σε 152 ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια αρχική πίεση (αρχική πίεση IOP  $\geq$  22mmHg) στον ένα ή στους δύο οφθαλμούς, η δορζολαμίδα Χωρίς Συντηρητικό είχε επίδραση στη μείωση της ΕΟΠ ισοδύναμη με αυτή της δορζολαμίδης πολλαπλών δόσεων. Το προφίλ ασφάλειας της δορζολαμίδης Χωρίς Συντηρητικό ήταν παρόμοιο με αυτό της δορζολαμίδης πολλαπλών δόσεων.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

	Δορζολαμίδα 2%	Τιμολόλη
Ηλικιακή κατηγορία < 2 ετών	N=56 Εύρος ηλικίας: 1 έως 23 μηνών	Τιμολόλη GS 0.25% N=27 Εύρος ηλικίας: 0.25 έως 22 μηνών
Ηλικιακή κατηγορία $\geq$ 2 - <6 ετών	N=66 Εύρος ηλικίας: 2 έως 6 ετών	Τιμολόλη 0.50% N=35 Εύρος ηλικίας: 2 έως 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 δορζολαμίδης ή τιμολόλης 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 τιμολόλη διάλυμα προς δημιουργία γέλης 0,25% ημερησίως και δορζολαμίδα 2% τρεις φορές ημερησίως: 30 ασθενείς  $\geq$  2 ετών μεταφέρθηκαν στο σχήμα με σταθερό συνδυασμό 2% δορζολαμίδα / 0,5τιμολόλη δύο φορές ημερησίως (b.i.d.).

Συνολικά, αυτή η μελέτη δεν έδειξε επιπρόσθετα ανησυχητικά στοιχεία ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς: Περίπου στο 26% (20% σε μονοθεραπεία με δορζολαμίδα) των παιδιατρικών ασθενών παρατηρήθηκε ότι παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο, η πλειοψηφία 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 στον πληθυσμό με νεφρική ανωριμότητα/βλάβη.

Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς υποστηρίζουν ότι η μέση μείωση της ΕΟΠ που παρατηρήθηκε στην ομάδα με δορζολαμίδα ήταν συγκρίσιμη με τη μέση μείωση της ΕΟΠ στην ομάδα με τιμολόλη αν και παρατηρήθηκε μία μικρή αριθμητική υπεροχή για την τιμολόλη.



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 της υδροχλωρικής δορζολαμίδης 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 η δορζολαμίδα χορηγείται τοπικά, εισέρχεται στη 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 της στα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος (RBCs) και στο πλάσμα, καθώς επίσης και η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα RBC. Κατά τη χρόνια χορήγηση, η δορζολαμίδα 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 ισοένζυμο (CA-I). Ο μεταβολίτης επίσης αθροίζεται στα RBCs, όπου συνδέεται πρωτίστως με την CA-I. Η δορζολαμίδα συνδέεται σε μέτριο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 33%). Η δορζολαμίδα απεκκρίνεται αυτούσια κυρίως με τα ούρα. Ο μεταβολίτης της επίσης αποβάλλεται στα ούρα. Μετά το τέλος της χορήγησης, η δορζολαμίδα 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 η δορζολαμίδα 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 δορζολαμίδης.

Ωστόσο, μερικοί ηλικιωμένοι ασθενείς, με νεφρική δυσλειτουργία (κατ' εκτίμηση CrCl 30-60 ml/min), είχαν υψηλότερα επίπεδα συγκεντρώσεων του μεταβολίτη στα RBCs, 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 δεδομένα για την ασφάλεια

Τα κύρια ευρήματα μελετών σε ζώα με την υδροχλωρική δορζολαμίδα όταν χορηγείται από το στόμα, σχετίστηκαν με τα φαρμακολογικά αποτελέσματα της συστηματικής αναστολής της καρβονικής ανυδράσης. Μερικά από αυτά τα ευρήματα ήταν ειδικά κατά είδος ζώου και/ή ήταν αποτέλεσμα της μεταβολικής οξέωσης. Σε κουνέλια στα οποία χορηγήθηκαν τοξικές για τη μητρότητα δόσεις δορζολαμίδης 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 δορζολαμίδης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Hydroxyethyl cellulose  
Mannitol  
Sodium citrate dihydrate  
Sodium hydroxide (για ρύθμιση του pH)  
Water for injections

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών. Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης.

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

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

5 ml διαλύματος σε μία λευκή αδιαφανή LDPE φιάλη των 11 ml με λευκό ρύγχος Novelia (HDPE και σιλικόνη) με ένα λευκό HDPE καπάκι.

Μεγέθη συσκευασιών: 1 ή 3 φιάλες σε χάρτινο κουτί.  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

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

ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε.  
ΔΕΡΒΕΝΑΚΙΩΝ 6, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ  
Τηλ: +30 210 66 04 300  
Φαξ: +30 210 66 66 749  
e-mail: info@pharmathen.com

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

50897/09-06-2017

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

1<sup>η</sup> Έγκριση: 09-06-2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

