CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nodofree, 20 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 20 mg dorzolamidu (w postaci dorzolamidu chlorowodorku 22,26 mg).

Każda kropla (około 35 µl) zawiera 0,70 mg dorzolamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór
Bezbarwny, przezroczysty, lekko lepki roztwór.

pH: 5,0 - 6,0
Osmolalność: 270 - 310 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nodofree jest wskazany w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów:
- z nadciśnieniem ocznym,
- z jaskrą z otwartym kątem,
- z jaskrą torebkową.

Nodofree jest stosowany jako lek wspomagający w połączeniu z beta-adrenolitykami lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie beta-adrenolitykami, lub u pacjentów, u których beta-adrenolityki są przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

<u>Dawkowanie</u>

Dawka dorzolamidu stosowanego w monoterapii: jedna kropla do worka spojówkowego chorego oka (oczu) trzy razy na dobę.

Dawka dorzolamidu stosowanego jako lek wspomagający, w połączeniu ze stosowanym miejscowo beta-adrenolitykiem: jedna kropla do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

W przypadku zastępowania dorzolamidem innego stosowanego miejscowo leku przeciwjaskrowego należy najpierw odstawić wcześniej stosowany lek (po podaniu właściwej dawki w poprzednim dniu) i rozpocząć stosowanie dorzolamidu następnego dnia.

W przypadku stosowania więcej niż jednego działającego miejscowo leku okulistycznego, należy zachować odstęp co najmniej 10 minut między zakropleniem kolejnych leków. Maści do oczu należy podawać jako ostatnie.

Dzieci i młodzież
Dostępna jest ograniczona ilość danych klinicznych dotyczących stosowania dorzolamidu (w postaci ze środkiem konserwującym) u dzieci trzy razy na dobę. (Informacje dotyczące dawkowania u dzieci, patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie do oka.
Nodofree to sterylny roztwór, który nie zawiera środków konserwujących.

Przed zakropleniem kropli do oczu:
- W przypadku pierwszego użycia, przed podaniem kropli do oka, pacjent powinien wypróbować użycie butelki z kroplomierzem, ściskając ją powoli, aż jedna kropla zostanie wypuszczona z butelki, z dala od oka.
- Jeżeli pacjent jest pewny, że może zakroplić pojedynczą kroplę, powinien przyjąć najbardziej komfortową pozycję do jego zakroplenia (może siedzieć, leżeć na plecach albo stanąć przed lustrem).

Instrukcja stosowania:

1. Przed zakropleniem produktu pacjent powinien dokładnie umyć ręce.

2. Jeśli opakowanie lub butelka są uszkodzone, produktu nie należy stosować.

3. Przed pierwszym użyciem produktu należy odkręcić zakrętkę po upewnieniu się, że pierścień gwarancyjny na zakrętce jest nieprzerwany. Podczas odkręcania pacjent odczuje lekki opór, dopóki pierścień się nie przerwie.

4. Jeśli pierścień gwarancyjny jest poluzowany, należy usunąć go przed zastosowaniem produktu, ponieważ może wpaść do oka i wywołać obrażenia.

5. Pacjent powinien odchylić głowę do tyłu, a następnie palcem delikatnie odciągnąć powiekę ku dołowi, tak by między gałką oczną a powieką utworzyła się „kieszonka". Należy unikać kontaktu końcówki kroplomierza z okiem, powiekami lub palcami.

6. Zakroplić jedną kroplę naciskając powoli butelkę. Butelkę należy delikatnie ścisnąć w środkowej części, tak aby kropla dostała się do oka pacjenta. Należy pamiętać, że może być kilka sekund opóźnienia pomiędzy ściśnięciem butelki, a uwolnieniem kropli. Pacjent nie powinien zbyt mocno ściskać butelki. Należy poinformować pacjenta, aby skonsultował się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących stosowania leku.

7. Po zakropleniu produktu pacjent powinien uciskać palcem kanalik łzowy (kącik oka w okolicy nosa) przez przynajmniej 2 minuty i przez ten czas mieć zamknięte oko (oczy). Zapewni to przeniknięcie produktu do wnętrza oka, a także ograniczy przedostawanie się produktu przez kanalik łzowy do całego organizmu.

8. Należy unikać kontaktu końcówki kroplomierza z okiem, powiekami lub palcami.

9. Jeśli lekarz zaleci stosowanie kropli do drugiego oka, należy powtórzyć czynności z punktów 5., 6. i 7.

10. Po użyciu a przed zamknięciem butelki, w celu usunięcia pozostałości płynu z końcówki należy wstrząsnąć butelkę w dół nie dotykając końcówki kroplomierza w celu usunięcia płynu pozostałego na końcówce kroplomierza. Jest to konieczne w celu zapewnienia możliwości zakroplenia kolejnych kropli. Bezpośrednio po użyciu dokładnie zakręcić butelkę.

Jeśli kropla nie trafi do oka próbę zakroplenia należy powtórzyć.

Wchłanianie ogólnoustrojowe jest zmniejszone, gdy uciśnie się kanał nosowo-łzowy lub zamknie powieki na 2 minuty. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych i nasilenie działania miejscowego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dorzolamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub z kwasicą hiperchloremiczną. Stosowanie dorzolamidu u tych pacjentów jest przeciwwskazane, ponieważ zarówno dorzolamid jak i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano stosowania dorzolamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność podczas jego stosowania.

Leczenie pacjentów z ostrą jaskrą z zamkniętym kątem wymaga, poza podawaniem leków zmniejszających ciśnienie w gałce ocznej, zastosowania także innych interwencji terapeutycznych. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dorzolamidu u pacjentów z ostrą jaskrą z zamkniętym kątem.

Dorzolamid zawiera grupę sulfonamidową, która również występuje w sulfonamidach i pomimo stosowania miejscowego ulega wchłonięciu do krążenia ogólnego. Wobec tego te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym sulfonamidów mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym, włącznie z ciężkimi reakcjami, takimi jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Jeśli wystąpią objawy ciężkich reakcji niepożądanych lub nadwrażliwości należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego.

Leczenie doustnymi inhibitorami anhydrazy węglanowej wiązano z występowaniem kamicy dróg moczowych, wynikającej z zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku kamicy nerkowej. Mimo że nie obserwowano zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej po zastosowaniu dorzolamidu, opisywano niezbyt częste przypadki kamicy dróg moczowych. Ponieważ dorzolamid jest miejscowo działającym inhibitorem anhydrazy węglanowej, który jest wchłaniany ogólnoustrojowo, pacjenci z kamicą nerkową w wywiadzie mogą stanowić grupę podwyższonego ryzyka występowania kamicy dróg moczowych podczas stosowania dorzolamidu.

W przypadku zaobserwowania reakcji alergicznych (np. zapalenia spojówek i podrażnienia powiek) należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

U pacjentów otrzymujących doustne inhibitory anhydrazy węglanowej i dorzolamid potencjalnie istnieje ryzyko wystąpienia skojarzonego działania ogólnoustrojowego tych leków. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dorzolamidu i doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej.

Podczas miejscowego stosowania dorzolamidu u pacjentów z istniejącymi przewlekłymi wadami rogówki i (lub) operacjach wewnątrzgałkowych w wywiadzie, odnotowano obrzęk rogówki i nieodwracalną dekompensację rogówki. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas miejscowego stosowania dorzolamidu u tych pacjentów.
Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej po zabiegach filtracyjnych opisywano odwarstwienie naczyniówki z hipotonią wewnątrzgałkową.

Stosowanie soczewek kontaktowych
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Nodofree u pacjentów używających soczewek kontaktowych. Pacjentów należy poinstruować, aby zdjęli soczewki kontaktowe przed zakropleniem produktu i założyli po 15 minutach od zakroplenia.

Dzieci i młodzież
Dorzolamid nie był badany u pacjentów poniżej 36 tygodnia wieku ciążowego oraz poniżej jednego tygodnia życia. U pacjentów ze znaczną niedojrzałością cewek nerkowych, dorzolamid należy stosować tylko po szczegółowym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, z uwagi na ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji dorzolamidu z innymi lekami.

W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie dorzolamid z poniżej wymienionymi lekami nie stwierdzono interakcji:
- z tymololem w postaci kropli do oczu;
- z betaksololem w postaci kropli do oczu;
- z lekami działającymi ogólnie, w tym inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (w tym kwasem acetylosalicylowym), hormonami (np. estrogenami, insuliną, tyroksyną).

Nie oceniono w pełni możliwych interakcji pomiędzy dorzolamidem, lekami zwężającymi źrenicę i lekami z grupy agonistów receptora adrenergicznego występujących podczas leczenia jaskry.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dorzolamidu nie należy stosować w ciąży. Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania dorzolamidu u kobiet w ciąży. U królików, u których stosowano dawki leku toksyczne dla matek, dorzolamid wywierał działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy dorzolamid przenika do mleka kobiecego. U karmiących samic szczura obserwowano mniejszy przyrost masy ciała u potomstwa. Jeśli leczenie dorzolamidem jest konieczne, nie zaleca się karmienia piersią w tym czasie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu dorzolamidu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia, mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym, w którym podawano wielokrotnie lek, przeprowadzonym w modelu z podwójnie ślepą próbą, podwójnie skrzyżowanym, z aktywną kontrolą (dorzolamid w opakowaniu wielodawkowym), uzyskany profil bezpieczeństwa dorzolamidu w postaci bez środka konserwującego był podobny do profilu bezpieczeństwa dorzolamidu zawierającego środek konserwujący.

Dorzolamid (postać ze środkiem konserwującym) był oceniany u 1400 pacjentów w kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych. W długoterminowych badaniach z udziałem 1108 pacjentów leczonych dorzolamidem w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z lekami beta-adrenolitycznymi, najczęstszą przyczyną odstawienia dorzolamidu (około 3%) były związane ze

stosowaniem leku działania niepożądane dotyczące oczu, przede wszystkim zapalenie spojówek oraz reakcje w obrębie powiek.

Podczas badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu dorzolamidu do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:
[Bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)]

Zaburzenia układu nerwowego
Często: ból głowy.
Rzadko: zawroty głowy, parestezje.

Zaburzenia oka
Bardzo często: pieczenie, kłucie.
Często: powierzchniowe punkcikowate zapalenie rogówki, łzawienie, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, świąd powiek, podrażnienie powiek, niewyraźne widzenie.
Niezbyt często: zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego.
Rzadko: podrażnienie, w tym zaczerwienienie, ból, sklejanie powiek, przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki, obniżone ciśnienie w gałce ocznej, odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych.
Częstość nieznana: uczucie ciała obcego w oku.

Zaburzenia serca
Częstość nieznana: kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Rzadko: krwawienie z nosa.
Częstość nieznana: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: nudności, gorzki smak w ustach.
Rzadko: podrażnienie gardła, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Rzadko: kamica moczowa.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: astenia/zmęczenie.
Rzadko: nadwrażliwość – objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji miejscowej (w obrębie powiek) i objawy ogólnych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, duszność i rzadko skurcz oskrzeli.

Badania diagnostyczne
Stosowanie dorzolamidu nie wiązało się z wystąpieniem klinicznie istotnych zaburzeń elektrolitowych.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przypadkowego przedawkowania lub celowego spożycia dorzolamidu u ludzi są ograniczone.

Objawy
Po spożyciu doustnym dorzolamidu odnotowano: senność; po miejscowym zastosowaniu: nudności, zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, nietypowe sny, dysfagię.

Leczenie
Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Mogą wystąpić zaburzenia elektrolitowe, kwasica, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Należy monitorować stężenie elektrolitów (zwłaszcza potasu) oraz pH krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenice, inhibitory anhydrazy węglanowej, dorzolamid, kod ATC: S01EC03

Mechanizm działania

Anhydraza węglanowa (ang. *Carbonic Anhydrase* – CA) jest enzymem występującym w wielu tkankach organizmu, w tym również w oku. U ludzi anhydraza węglanowa występuje w postaci licznych izoenzymów, z których najbardziej aktywnym izoenzymem jest anhydraza węglanowa II (CA-II), występująca przede wszystkim w krwinkach czerwonych (ang. *red blood cells*, RBCs), lecz obecna jest również i w innych tkankach. Hamowanie aktywności anhydrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie ilości wydzielanej cieczy wodnistej. W wyniku tego zmniejsza się ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *Intraocular Pressure* – IOP).

Nodofree zawiera dorzolamidu chlorowodorek, który jest silnym inhibitorem ludzkiej anhydrazy węglanowej II. Po podaniu miejscowym do oka, dorzolamid zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, niezależnie od tego, czy związane jest ono z jaskrą, czy nie. Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i utraty pola widzenia. Dorzolamid nie wywołuje zwężenia źrenicy i obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując działań niepożądanych, takich jak ślepota nocna i kurcz akomodacji. Dorzolamid ma nieznaczny wpływ lub nie wpływa na częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze.

Leki beta-adrenolityczne stosowane miejscowo także zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, ale ich mechanizm działania jest inny. Badania wykazały, że po dołączeniu dorzolamidu do beta-adrenolityka stosowanego miejscowo, obserwuje się dodatkowe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Podobne działanie obserwowano podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych i doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie kliniczne

Pacjenci dorośli
W trwających do jednego roku obszernych badaniach klinicznych u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym, potwierdzono skuteczność dorzolamidu podawanego trzy razy na dobę w monoterapii (początkowe ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥23 mmHg) lub dwa razy na dobę jako lek uzupełniający w połączeniu z beta-adrenolitykami w postaci kropli do oczu (początkowe ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥22 mmHg). Udowodniono, że działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe występowało przez całą dobę i utrzymywało się podczas długotrwałego stosowania zarówno wtedy, gdy dorzolamid był stosowany w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Skuteczność podczas długotrwałego stosowania dorzolamidu jako jedynego leku była podobna, jak w przypadku betaksololu i nieco mniejsza w porównaniu z tymololem.
Dorzolamid stosowany jako lek uzupełniający w połączeniu z beta-adrenolitykami w postaci kropli do oczu powodował dodatkowe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, podobne jak podczas stosowania 2% pilokarpiny cztery razy na dobę.

Wpływ wielokrotnego podania leku oceniono u 152 pacjentów z podwyższonym początkowym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (początkowe ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥22 mmHg) w jednym oku lub obu oczach, w wieloośrodkowym badaniu klinicznym, przeprowadzonym w modelu z podwójną ślepą próbą, podwójnie skrzyżowanym, z aktywną kontrolą (dorzolamid ze środkiem konserwującym). Dorzolamid bez konserwantów w takim samym stopniu zmniejszał ciśnienie wewnątrzgałkowe co dorzolamid ze środkiem konserwującym. Profil bezpieczeństwa obu produktów był podobny.

Dzieci i młodzież
U 184 pacjentów pediatrycznych (w tym u 122 pacjentów stosujących dorzolamid) w wieku od 1 tygodnia do <6 lat z jaskrą lub zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (początkowe ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥22 mmHg) przeprowadzono wieloośrodkowe, trzymiesięczne badanie z podwójną ślepą próbą, z aktywną kontrolą, w celu określenia bezpieczeństwa stosowania dorzolamidu (ze środkiem konserwującym) podawanego miejscowo trzy razy na dobę. U około połowy pacjentów z obu grup terapeutycznych rozpoznano jaskrę wrodzoną, innymi chorobami przyczynowymi u tych pacjentów był zespół Sturge'a-Webera, dysgenezja mezenchymalna naczyniówkowo-rogówkowa, brak soczewki.
Sposób podziału grup biorących udział w badaniu w zależności od wieku i rodzaju leku stosowanego w monoterapii podano poniżej.

Podział grup pacjentów biorących udział w badaniu w zależności od wieku i leczenia stosowanego w monoterapii:

	Dorzolamid 2%	Tymolol
Kohorta wiekowa poniżej 2 lat	n=56 Zakres wieku: 1 do 23 miesięcy	Tymolol RŻ* 0,25% n=27 Zakres wieku: od 0,25 do 22 miesięcy (RŻ* - roztwór żelowy)
Kohorta wiekowa od 2 do 6 lat	n=66 Zakres wieku: 2 do 6 lat	Tymolol 0,5% n=35 Zakres wieku: od 2 do 6 lat

* roztwór tworzący żel

W obu kohortach wiekowych około 70 pacjentów poddanych było leczeniu przez co najmniej 61 dni, a około 50 pacjentów leczonych przez 81 – 100 dni.

Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe nie było wystarczająco kontrolowane przez dorzolamid lub tymolol w postaci roztworu tworzącego żel, w monoterapii, dokonywano następującej zmiany w leczeniu metodą otwartą: 30 pacjentom w wieku <2 lat podawano jednocześnie tymolol w 0,25% roztworze

tworzącym żel jeden raz na dobę oraz 2% roztwór dorzolamidu trzy razy na dobę; 30 pacjentom w wieku ≥2 lat podawano 2% roztwór dorzolamidu z 0,5% roztworem tymololu dwa razy na dobę.

Ogólnie, badanie to nie wykazało istnienia dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku, z których większość miała charakter miejscowy, niezbyt poważne działania w obrębie oczu, takie jak pieczenie i kłucie i ból w miejscu wkroplenia i ból oka obserwowano u 26% (20% w grupie przyjmującej dorzolamid w monoterapii) dzieci. U niewielkiego odsetka pacjentów <4%, obserwowano obrzęk lub zmętnienie rogówki. Częstość reakcji miejscowych była podobna, jak w przypadku leku porównawczego. W badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano kwasicę metaboliczną u bardzo młodych pacjentów, zwłaszcza z niedojrzałymi nerkami i (lub) zaburzeniami czynności nerek.

Wyniki dotyczące skuteczności stosowania leku u dzieci sugerują, że średnie zmniejszenie początkowego ciśnienia wewnątrzgałkowego obserwowane u pacjentów otrzymujących dorzolamid było porównywalne ze średnim zmniejszeniem początkowego ciśnienia wewnątrzgałkowego obserwowanym u pacjentów z grupy otrzymującej tymolol, pomimo zaobserwowanych nieznacznie korzystniejszych wartości liczbowych dla tymololu.

Dłuższe badania skuteczności leku (>12 tygodni) nie są dostępne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W odróżnieniu od doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej, podanie miejscowe dorzolamidu chlorowodorku umożliwia bezpośrednie działanie leku w obrębie oka po zastosowaniu znacznie mniejszych dawek (czyli przy mniejszym narażeniu ogólnoustrojowym na lek). W badaniach klinicznych powodowało to zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego bez towarzyszących zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej lub elektrolitowej, które są charakterystyczne dla doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej.

Po podaniu miejscowym dorzolamid przenika do krążenia ogólnego. Aby ocenić ryzyko działania układowego inhibitora anhydrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia leku i jego metabolitów w krwinkach czerwonych i osoczu oraz stopień hamowania anhydrazy węglanowej w erytrocytach. Po długotrwałym stosowaniu, ze względu na selektywne wiązanie z anhydrazą węglanową II, dorzolamid gromadzi się w erytrocytach, a stężenia wolnego leku w osoczu pozostają minimalne. Z macierzystej cząsteczki leku powstaje jedyny metabolit (N-deetylowa pochodna), który hamuje izoenzym anhydrazy węglanowej II słabiej niż dorzolamid, a ponadto hamuje mniej aktywny izoenzym anhydrazy węglanowej I. Metabolit ten również gromadzi się w erytrocytach, w których wiąże się głównie z anhydrazą węglanową I. Dorzolamid w umiarkowanym stopniu wiąże się z białkami osocza (w około 33%). Dorzolamid wydalany jest głównie z moczem w postaci niezmienionej. Jego metabolit jest również wydalany z moczem. Po zakończeniu stosowania leku, proces wypłukiwania dorzolamidu z erytrocytów przebiega nieliniowo. Po początkowym, szybkim zmniejszeniu stężenia leku następuje faza wolniejszej eliminacji z okresem półtrwania wynoszącym około czterech miesięcy.

Po doustnym podaniu dorzolamidu w celu stymulacji maksymalnego narażenia układowego po długotrwałym miejscowym stosowaniu dorzolamidu w postaci kropli do oczu, stan równowagi uzyskiwano w ciągu 13 tygodni. W stanie równowagi w osoczu praktycznie nie wykrywano wolnego leku ani jego metabolitu. Stopień hamowania anhydrazy węglanowej w erytrocytach był mniejszy niż ten, który prawdopodobnie wywiera działanie farmakologiczne na czynność nerek lub oddychanie. Podobne wyniki farmakokinetyczne obserwowano po długotrwałym, miejscowym stosowaniu dorzolamidu.
Jednak u niektórych pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 ml/min) występowały większe stężenia metabolitu w erytrocytach. Nie powodowało to istotnych różnic dotyczących zahamowania anhydrazy węglanowej, ani klinicznie znamiennych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, które można z tym wiązać.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach, którym podawano doustnie dorzolamidu chlorowodorek były związane ze skutkami farmakologicznymi ogólnego zahamowania aktywności anhydrazy węglanowej. Niektóre z uzyskanych wyników były specyficzne tylko dla określonych gatunków zwierząt i (lub) były następstwem kwasicy metabolicznej. U królików, u których stosowano dawki dorzolamidu toksyczne dla matek w związku z występującą kwasicą metaboliczną, obserwowano występowanie wad rozwojowych trzonów kręgów.

W badaniach klinicznych, u pacjentów nie stwierdzono objawów kwasicy metabolicznej ani zaburzeń stężenia elektrolitów w surowicy krwi, które wskazywałyby na układowe zahamowanie anhydrazy węglanowej. Z tego względu u pacjentów przyjmujących dorzolamid w dawkach leczniczych nie należy spodziewać się wystąpienia takich zaburzeń, jakie obserwowano w badaniach na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksyetyloceluloza 6400-11900 mPa·s
Mannitol
Sodu cytrynian
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda wysokooczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki okres ważności produktu wynosi 90 dni.
Lek należy wyrzucić po upływie 90 dni od pierwszego otwarcia butelki.
Warunki przechowywania produktu po pierwszym otwarciu butelki, patrz punkt 6.4.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 90 dni w temperaturze 25±2°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt raz otwarty należy przechowywać przez 90 dni w temperaturze poniżej 25ºC. Za inne niż podane warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie to białe butelki 5 ml (LDPE), z wielodawkowym kroplomierzem (HDPE) zapobiegającym zanieczyszczeniu roztworu bakteriami dzięki systemowi składającemu się z silikonowej membrany i filtrowaniu powietrza zasysanego do butelki, z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

1 x 5 ml
3 x 5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowania muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24
01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24239

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.08.2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.01.2020 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna
z implementacją zmiany IAIN wprowadzoną w dniu 17.01.2020 r.