

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dorzolamida Aristo 20 mg/mL colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene 20 mg de dorzolamida (equivalente a dorzolamida hidrocloreto).

Excipientes con efecto conocido

0,075 mg de cloruro de benzalconio (equivalente a 0,15 mg de dorzolamida hidrocloreto solución 50%) / mL colirio en solución

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución .

Solución isotónica, tamponada, ligeramente viscosa, clara, incolora, y acuosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dorzolamida Aristo está indicado como:

- terapia adyuvante a un beta-bloqueante,
- monoterapia en pacientes que no responden a betabloqueantes o en los que los betabloqueantes están contraindicados, en el tratamiento de la presión intraocular elevada, en pacientes con:
 - hipertensión ocular,
 - glaucoma de ángulo abierto,
 - glaucoma pseudoexfoliativo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cuando se emplea como monoterapia, la dosis es una gota de dorzolamida tres veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados.

Cuando se emplea como terapia adyuvante con un betabloqueante oftálmico, la dosis es de una gota de dorzolamida dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados.

Cuando dorzolamida sustituya otro agente oftálmico anti-glaucoma, interrumpa el tratamiento con el otro fármaco después de completarla dosificación adecuada durante un día, y al día siguiente comenzar la administración de dorzolamida.

Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tópico, los fármacos deben administrarse al menos con diez minutos de diferencia.

Se debe advertir a los pacientes que se laven las manos antes de usarlo y eviten que la punta del recipiente entre en contacto con los ojos o con las estructuras que los rodean.

Además, se debe informar a los pacientes de que las soluciones oculares, si se manejan incorrectamente, pueden contaminarse con bacterias comunes causantes de infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede dar lugar a lesiones oculares graves y la consiguiente pérdida de visión.

Se debe informar a los pacientes de la correcta manipulación de los dispensadores oftálmicos.

Población pediátrica

Se dispone de datos clínicos limitados de población pediátrica a los que se administra dorzolamida tres veces al día (Para información relativa a dosis pediátricas ver sección 5.1.)

Forma de administración

1. Antes de utilizar el medicamento por primera vez, asegúrese de que la tira de seguridad en el cuello del frasco esté intacta. Cuando el frasco no se ha abierto aún, es normal la existencia de un espacio entre el frasco y el capuchón.
2. Quite el capuchón del frasco.
3. Incline la cabeza hacia atrás y separe el párpado inferior ligeramente, formando una pequeña separación entre el párpado y el ojo.
4. Invierta el frasco y presione hasta dispensar una sola gota en el ojo. **NO TOQUE EL OJO NI EL PÁRPADO CON LA PUNTA DEL GOTERO.** Cuando se realiza la oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar lugar a una disminución en las reacciones adversas sistémicas y a un aumento en la actividad local.
5. En caso necesario repita los pasos 3 y 4 en el otro ojo.
6. Vuelva a colocar el capuchón en el frasco y cierre inmediatamente tras su uso.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) ni con acidosis hiperclorémica. Dado que dorzolamida y sus metabolitos se eliminan fundamentalmente por los riñones, dorzolamida está contraindicada en dichos pacientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

El tratamiento de los pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere medidas terapéuticas además de la administración de agentes hipotensores oculares. Dorzolamida no ha sido estudiada en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Dorzolamida contiene un grupo sulfamido, lo cual ocurre también en las sulfamidas, y aunque se administra por vía tópica, se absorbe sistémicamente. Por consiguiente, con la administración tópica pueden producirse reacciones adversas del mismo tipo de las atribuibles a las sulfamidas, incluyendo reacciones graves tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se debe interrumpir el empleo de este preparado si aparecen signos de reacciones graves o hipersensibilidad.

La terapia con los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica ha sido asociada con urolitiasis como resultado de alteraciones ácido-básicas, particularmente en pacientes con antecedentes de cálculo renal. Aunque no se han observado alteraciones ácido-básicas con dorzolamida, se ha notificado raramente urolitiasis. Dado que dorzolamida es un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculo renal pueden tener mayor riesgo de urolitiasis durante la administración de dorzolamida.

Si se observan reacciones alérgicas (por ejemplo, conjuntivitis y reacciones en los párpados), debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Los pacientes tratados con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica y dorzolamida pueden mostrar el efecto aditivo de las conocidas acciones sistémicas de la inhibición de la anhidrasa carbónica. No se recomienda la administración concomitante de dorzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

En pacientes con defectos corneales crónicos previos y/o antecedentes de cirugía intraocular se han notificado edemas corneales y descompensaciones corneales irreversibles durante el uso de dorzolamida 20 mg/mL colirio en solución. Dorzolamida tópica debe utilizarse con precaución en esos pacientes.

Después de intervenciones de filtración, con la administración de terapias supresoras acuosas se han notificado desprendimientos coroideos concomitantes con hipotonía ocular.

Dorzolamida Aristo contiene el conservante cloruro de benzalconio, que es conocido por alterar el color de las lentes de contacto blandas.

Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada. Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

Población pediátrica:

Dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con una edad gestacional inferior a 36 semanas y de menos de 1 semana de edad. Debido al posible riesgo de acidosis metabólica, los pacientes con inmadurez tubular renal significativa sólo deberán recibir dorzolamidadespués de evaluar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han efectuado estudios específicos de interacción medicamentosa .

En los ensayos clínicos no se observaron signos de interacciones adversas tras el empleo concomitante de dorzolamida con los siguientes medicamentos: timolol solución oftálmica, betaxolol solución oftálmica y medicaciones sistémicas, incluidos los inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales del calcio, diuréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetil salicílico, y hormonas (por ejemplo, estrógenos, insulina, tiroxina).

No se ha evaluado completamente la asociación entre dorzolamida y mióticos y agonistas adrenérgicos durante la terapia del glaucoma.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dorzolamida no debe utilizarse durante el embarazo. No hay disponibles datos clínicos adecuados en embarazos expuestos. En conejos, dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis maternotóxicas (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si dorzolamida se excreta por la leche humana. En ratas lactantes se observó una reducción en el aumento de peso de su cría. Si se requiere el tratamiento con dorzolamida, no se recomienda la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Existe la posibilidad de reacciones adversas tales como mareo y trastornos visuales que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se evaluó dorzolamida en más de 1.400 individuos en ensayos clínicos controlados y no controlados. En estudios a largo plazo de 1.108 pacientes tratados con dorzolamida en monoterapia o en terapia coadyuvante con un betabloqueante oftálmico, la causa más frecuente de discontinuación (aproximadamente el 3%) del tratamiento con dorzolamida fueron efectos adversos oculares, relacionados con el fármaco, principalmente conjuntivitis y reacciones en los párpados.

Las siguientes reacciones adversas han sido comunicadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización:

[Muy frecuentes (>1/10), Frecuentes (>1/100, <1/10), Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), Raras (>1/10.000 a <1/1.000) Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).]

| Sistema de clasificación por órganos | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Frecuencia conocida |
|---|--------------------|---|-----------------|---|--------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea | | Mareo, parestesia | |
| Trastornos oculares | Quemazón y escozor | Queratitis punctata superficial, lagrimeo, conjuntivitis, inflamación del párpado, picor ocular, irritación del párpado, visión borrosa | Iridociclitis | Iritación incluido enrojecimiento, dolor, costras en el párpado, miopía transitoria (que remitió al cesar la terapia), edema corneal, hipotonía ocular, desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración | Sensación de extraño en el ojo |
| Trastornos cardíacos | | | | | Palpitaciones, taquicardia |
| Trastornos vasculares | | | | | Hipertensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | Epistaxis | Disnea |
| Trastornos gastrointestinales | | Náusea, sabor amargo | | Iritación de garganta, boca seca | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | Dermatitis de contacto, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Urolitiasis | |
| Trastornos | | Astenia/fatiga | | <i>Hipersensibilidad:</i> | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|---|--|
| generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | signos y síntomas de reacciones locales (reacciones palpebrales) y reacciones alérgicas sistémicas que incluyen angioedema, urticaria y prurito, erupción cutánea, falta de respiración y raramente broncoespasmo | |
|---|--|--|--|---|--|

Exploraciones complementarias: dorzolamida no se asoció a alteraciones electrolíticas clínicamente importantes.

Población pediátrica
Ver sección 5.1

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Únicamente se dispone de información limitada en cuanto a la sobredosis en humanos por ingestión accidental o deliberada de dorzolamida hidrocloreuro.

Síntomas

Con la ingestión oral se ha notificado la aparición de somnolencia y con la aplicación tópica la aparición de náuseas, mareo, cefalea, fatiga, sueños anormales y disfagia.

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Puede producirse desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y posibles efectos sobre el sistema nervioso central. Deben monitorizarse los niveles de electrolitos séricos (especialmente el potasio) y los niveles del pH.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos, inhibidores de la anhidrasa aarbónica, Código ATC: S01EC03

Mecanismo de acción

La anhidrasa carbónica (AC) es un enzima que se encuentra en muchos tejidos del organismo, incluidos los ojos. En los seres humanos, la anhidrasa carbónica existe en forma de varias isoenzimas, de las cuales la más activa es la anhidrasa carbónica II (AC-II) que se encuentra fundamentalmente en los eritrocitos, pero también en otros tejidos. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso. El resultado es una disminución de la presión intraocular (PIO).

Dorzolamida Aristo contiene dorzolamida hidrocloreto, un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. La administración tópica de dorzolamida en el ojo disminuye la presión intraocular elevada, ya esté o no asociada a glaucoma. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante en la patogenia de la lesión del nervio óptico y de la pérdida del campo visual. Dorzolamida no produce contracción pupilar y reduce la presión intraocular sin efectos secundarios, tales como ceguera nocturna y espasmo acomodativo. Dorzolamida ejerce un efecto mínimo o nulo sobre la velocidad del pulso o la presión arterial.

Los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos aplicados tópicamente también disminuyen la PIO mediante la reducción de la secreción del humor acuoso, pero su mecanismo de acción es diferente. Los resultados de los estudios efectuados han demostrado que cuando se añade dorzolamida a un betabloqueante tópico se produce una disminución adicional de la PIO; este hallazgo es coherente con los efectos aditivos notificados de la administración conjunta de betabloqueantes e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

Efectos farmacodinámicos

Efectos clínicos:

Pacientes adultos Los resultados de ensayos clínicos a gran escala de hasta un año de duración demostraron la eficacia de dorzolamida, administrado tres veces al día en monoterapia (PIO basal \geq 23 mm Hg) o dos veces al día en terapia coadyuvante con betabloqueantes oftálmicos (PIO basal \geq 22 mm Hg) en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. Se demostró que el efecto reductor de la PIO de dorzolamida, ya se administrara como monoterapia o como terapia coadyuvante, se mantenía durante el día y durante la administración a largo plazo. La eficacia durante la monoterapia a largo plazo fue similar a la conseguida con betaxolol y ligeramente menor que con timolol. Cuando se administró como terapia adyuvante de los betabloqueantes oftálmicos, dorzolamida demostró una disminución adicional de la PIO similar a la obtenida con pilocarpina al 2 % administrada cuatro veces al día.

Población pediátrica

Se realizó un ensayo multicéntrico, de 3 meses, con doble enmascaramiento, controlado con tratamiento activo en 184 pacientes pediátricos (122 para dorzolamida), desde 1 semana de vida hasta una edad $<$ 6 años con glaucoma o presión intraocular elevada (PIO basal \geq 22 mg de Hg) para evaluar la seguridad de Dorzolamida 20 mg/ml colirio en solución cuando se administró tópicamente tres veces al día. Aproximadamente la mitad de los pacientes en ambos grupos de tratamiento fueron diagnosticados con glaucoma congénito; otras enfermedades frecuentes fueron el síndrome de Sturge Weber, disgenesia mesenquimatosas iridocorneal, pacientes afáquicos. La distribución por edad y tratamientos en la fase de monoterapia fue la siguiente:

| | Dorzolamida 20 mg/mL | Timolol |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Grupo de edad $<$ 2 años | N=56 Rango de edad: 1 a 23 meses | Timolol GS 0,25% N=27 Rango de edad: 0,25 a 22 meses |
| Grupo de edad \geq 2 - $<$ 6 años | N=66 Rango de edad: 2 a 6 años | Timolol 0,5% N=35 Rango de edad: 2 a 6 años |

En ambos grupos de edad, aproximadamente 70 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 61 días, y aproximadamente 50 pacientes recibieron 81-100 días de tratamiento.

Si la PIO no estaba adecuadamente controlada con una monoterapia de dorzolamida o una solución formadora de gel de timolol, se realizaba un cambio a un tratamiento abierto según lo siguiente: 30 pacientes menores de 2 años fueron cambiados a terapia concomitante con una solución formadora de gel de timolol 0,25% al día y dorzolamida 20 mg/ml tres veces al día; 30 pacientes $>$ 2 años fueron cambiados a la combinación fija de dorzolamida 2%/timolol 0,5%, dos veces al día.

En general, este ensayo no reveló problemas de seguridad adicionales en pacientes pediátricos: aproximadamente en el 26% (el 20% con dorzolamida en monoterapia) de los pacientes pediátricos se

observaron reacciones adversas relacionados con el fármaco, la mayoría de los cuales fueron locales, eran efectos oculares no graves como quemazón y picor ocular, ojos inyectados y dolor ocular. En un pequeño porcentaje, < 4%, se observó que tenían edema corneal o el ojo nublado. Las reacciones locales aparecieron en una frecuencia similar en el comparador. En los datos después de la comercialización, se ha notificado acidosis metabólica en los pacientes muy jóvenes, especialmente en aquellos con inmadurez/alteración renal.

Los resultados de eficacia en pacientes pediátricos sugieren que el descenso medio de la PIO observado en el grupo de dorzolamida, fue comparable al descenso medio de la PIO observado en el grupo de timolol incluso se observó una ligera ventaja numérica para timolol.

No están disponibles los estudios de eficacia a largo plazo (> 12 semanas).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

A diferencia de lo que ocurre con los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica, la administración tópica de dorzolamida hidrocloreto permite que el fármaco ejerza sus efectos directamente en el ojo a dosis significativamente inferiores y, por tanto, con menos exposición sistémica. En los ensayos clínicos, este hecho dio lugar a una disminución de la PIO sin alteraciones ácido-base ni anomalías electrolíticas características de los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

Cuando se administra por vía tópica, dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Se determinaron las concentraciones de principio activo y de su metabolito en los eritrocitos y plasma y la inhibición de la anhidrasa carbónica en eritrocitos con el fin de valorar la posible inhibición de la anhidrasa carbónica sistémica tras la administración tópica.

Dorzolamida se acumula en los eritrocitos durante la administración crónica a consecuencia de la unión selectiva a la AC-II, al tiempo que se mantienen concentraciones sumamente bajas de fármaco libre en el plasma. El principio activo original forma un único metabolito N-desetil que inhibe la AC-II de forma menos potente que el principio activo original, pero que también inhibe una isoenzima menos activa (AC-I). Este metabolito se acumula asimismo en los eritrocitos, en los que se une fundamentalmente a la AC-I. Dorzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente un 33%). El fármaco se elimina intacto principalmente por la orina; el metabolito también se elimina por la orina. Tras finalizar la dosificación, el aclaramiento de dorzolamida de los eritrocitos no es lineal, originando una disminución inicial rápida de la concentración de principio activo, seguida de una fase de eliminación más lenta, con una semivida de aproximadamente 4 meses.

Cuando se administró dorzolamida por vía oral para simular la exposición sistémica máxima tras la administración ocular tópica a largo plazo, la fase de equilibrio se alcanzó en el plazo de 13 semanas. En la fase de equilibrio, prácticamente no existió fármaco libre ni su metabolito en plasma, y la inhibición de la AC de los eritrocitos fue inferior a la considerada necesaria para producir un efecto farmacológico sobre la función renal o respiratoria. Se observaron resultados farmacocinéticos similares tras la administración tópica crónica de dorzolamida.

Sin embargo, algunos pacientes ancianos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina estimado de 30-60 mL/min) presentaban concentraciones mayores del metabolito en los eritrocitos, sin diferencias significativas en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni reacciones adversas sistémicas clínicamente significativas que pudieran atribuirse directamente a este hallazgo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los principales hallazgos obtenidos en los estudios llevados a cabo en animales con dorzolamida hidrocloreto administrado por vía oral tenían relación con los efectos farmacológicos producidos por la inhibición de la anhidrasa carbónica sistémica. Algunos de estos hallazgos fueron específicos de especie y/o resultado de la acidosis metabólica. Se observaron malformaciones de los cuerpos vertebrales, en conejos que recibieron dosis maternotóxicas de dorzolamida asociado con acidosis metabólica.

En los estudios clínicos, los pacientes no desarrollaron signos de acidosis metabólica ni cambios de los electrolitos séricos indicativos de inhibición de la AC sistémica. Por consiguiente, no se espera que los efectos notados en los estudios animales se observen en los pacientes tratados con dosis terapéuticas de dorzolamida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)
Hidroxietil celulosa
Citrato de sodio
Hidróxido de sodio para ajustar el pH
Cloruro de benzalconio, solución al 50 %
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

Desde la primera apertura del envase: 28 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco opaco blanco de polietileno de media densidad con un gotero sellado y una tapa compuesta de 2 piezas en una caja de cartón. Cada frasco contiene 5 mL de solución.

Tamaños de envase: 1 x 5 ml (frasco), 3 x 5 ml (frasco), 6 x 5 ml (frasco)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72752

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

Fecha de la primera autorización: Junio 2011

Fecha de la renovación de la autorización: Mayo 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2023