

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arzolan 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/ml* colirio en solución

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Arzolan 20 mg/ml colirio en solución se indica como:

- terapia adyuvante a un beta-bloqueante,
- monoterapia en aquellos pacientes que presentan contraindicaciones o no responden a beta-bloqueantes, 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

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

Utilizada en 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, es preciso interrumpir el agente después de dar la dosis adecuada un día, y al día siguiente comenzar la administración de dorzolamida.

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

Se debe advertir a los pacientes que eviten que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con los ojos o con las estructuras que los rodean.

Además, se debe informar a los pacientes de que las soluciones oftálmicas, si no se manipulan adecuadamente, pueden contaminarse con bacterias comunes causantes de infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede dar lugar a trastornos oculares graves y la subsiguiente pérdida de la visión.

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

Forma de administración

Instrucciones de empleo:

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. Inclíne 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.**
5. Repita los pasos 2 y 3 en el otro ojo de ser necesario.
6. Vuelva a colocar el capuchón en el frasco y cierre inmediatamente tras su uso.

Uso pediátrico:

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.)

4.3. Contraindicaciones

Dorzolamida está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaración 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 es una sulfamida 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. Se debe interrumpir el empleo de este preparado si aparecen signos de reacciones graves de 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 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.

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. Altera el color de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con 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.

Población pediátrica

Dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con una edad gestacional inferior a 36 semanas y de menos de una semana de edad. Debido al posible riesgo de acidosis metabólica, los pacientes con inmadurez tubular renal significativa sólo deberán recibir brinzolamida después 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 las siguientes medicaciones: 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.

Dorzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. En la investigación clínica no se ha informado de alteraciones ácido-base con este medicamento. No obstante, la terapia con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica se ha asociado a dichas alteraciones y, en algunos casos, han dado lugar a interacciones medicamentosas (por ejemplo, toxicidad relacionada con terapia de salicilato de elevadas dosis). Por lo tanto, debe tenerse en cuenta el posible riesgo para los pacientes que también usen Dorzolamida colirio en solución.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han efectuado estudios en mujeres embarazadas. En conejos tratados con dosis maternotóxicas en asociación con acidosis metabólica, se observaron malformaciones de los cuerpos vertebrales. Se

desconoce el posible riesgo para los humanos. Dorzolamida no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos que muestren si el fármaco se excreta por la leche humana. No se debe utilizar dorzolamida durante la lactancia. En ratas lactantes se observó una reducción en el aumento de peso de su cría.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dorzolamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada o insignificante. Existe la posibilidad de reacciones adversas tales como mareo y trastornos visuales que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver también la sección 4.8).

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 se notificaron durante los ensayos clínicos o tras la comercialización, ya que se enumera a continuación más de un caso aislado, clasificado según la clasificación por órganos y la frecuencia. Las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y 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 no 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	Irritación incluido enrojecimiento, dolor, costras en el párpado, miopía transitoria (que remitió al cesar la terapia), edema corneal, hipotonía ocular, desprendimiento coroideo después de cirugía de filtración	
Trastornos cardiovasculares					Palpitaciones

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales		Náusea, sabor amargo		Irritación de garganta, boca seca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Dermatitis de contacto	
Trastornos renales y urinarios				Urolitiasis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia/fatiga		<i>Hipersensibilización</i> : 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	

Hallazgos de laboratorio: dorzolamida no se asoció a alteraciones electrolíticas clínicamente importantes.

Población pediátrica

Ver sección 5.1

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: 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. 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.

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 ANTIGLAUCOMA Y MIÓTICOS, inhibidor de la anhidrasa carbónica, Código ATC: S 01 EC 03

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).

Arzolan 20 mg/ml colirio en solución contiene dorzolamida hidrocloreuro, 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:

Población adulta

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 = 23 mm Hg) o dos veces al día 3 en terapia coadyuvante de los betabloqueantes oftálmicos (PIO basal = 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), con una semana de vida y menores de 6 años de edad, con glaucoma o presión intraocular elevada (PIO basal > 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 mesenquimatosa iridocorneal, pacientes afáquicos. La distribución por edad y tratamientos en la fase de monoterapia fue la siguiente:

Grupo de edad < 2 años	Dorzolamida 20 mg/ml N=56 Rango de edad: 1 a 23 meses	Timolol Timolol GS 0,25% N=27 Rango de edad: 0,25 a 22 meses
Grupo de edad = 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 mayores de 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 20% de los pacientes en monoterapia con dorzolamida se observaron efectos adversos relacionados con el principio activo, 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, inferior al 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 desventaja numérica para timolol.

Eficacia clínica y seguridad

No están disponibles los estudios de eficacia a largo plazo (superiores a 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 en 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 dorzolamida 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 fármaco original forma un único metabolito N-desetil que inhibe la AC-II de forma menos potente que el fármaco 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 dorzolamida, 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 efectos secundarios sistémicos clínicamente significativos 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.

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
Hidroxietil celulosa (Natrosol HX 250)
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 de polietileno de media densidad con un gotero sellado y una tapa compuesta de 2 piezas en una caja de cartón.

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

TIEDRA FARMACÉUTICA, S.L.
C/ Colón, 730510 Yecla (Murcia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO