

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dorzolamida Farmalider 20 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de colirio contiene 22,26 mg de hidrocloreto de dorzolamida, equivalente a 20 mg de dorzolamida.

Excipientes con efecto conocido: cloruro de benzalconio 0,075 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio).

Solución transparente, incolora y ligeramente viscosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dorzolamida Farmalider está indicado:

- Como tratamiento coadyuvante a betabloqueantes
- Como monoterapia en pacientes que no responden a los betabloqueantes o en los que los betabloqueantes estén contraindicados

Para el tratamiento de la presión intraocular elevada en:

- hipertensión ocular
- glaucoma de ángulo abierto
- glaucoma pseudoexfoliativo

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cuando se utiliza en monoterapia, la dosis es una gota de Dorzolamida Farmalider en el saco conjuntival del ojo (s) afectado (s), tres veces al día.

Cuando se utiliza en tratamiento coadyuvante a un betabloqueante oftálmico, la dosis es una gota de dorzolamida Farmalider en el saco conjuntival del ojo afectado, dos veces al día.

Cuando Dorzolamida Farmalider sustituya otro agente oftálmico antiglaucoma, se debe suspender el otro agente tras completar la administración recomendada de un día, y comenzar la administración de Dorzolamida Farmalider al día siguiente.

Si se está utilizando más de un medicamento tópico oftálmico, los medicamentos se deben administrarse con un intervalo de 10 minutos como mínimo.

La dosis y la duración del tratamiento serán las recomendadas por el médico. Si se salta una dosis, se debe continuar el tratamiento con la dosis siguiente según lo habitual.

Se debe indicar a los pacientes que se laven las manos antes de usar el medicamento y que eviten que la punta del frasco entre en contacto con el ojo o las estructuras circundantes.

También se debe informar a los pacientes que las soluciones oculares, si se manipulan de forma inadecuada, se pueden contaminar con bacterias comunes que provocan infecciones oculares. El uso de soluciones contaminadas puede provocar daños graves en el ojo y la consiguiente pérdida de la visión.

Se debe informar a los pacientes de la correcta manipulación de los envases.

Población pediátrica

Los datos clínicos disponibles sobre la administración de dorzolamida tres veces al día en pacientes pediátricos son limitados (para información relativa a la posología pediátrica, ver sección 5.1).

Forma de administración

1. En primer lugar, lávese las manos.
2. Evite tocar el ojo (o cualquier otra superficie) con la punta del frasco.
3. Si usa lentes de contacto blandas, deberá quitárselas antes de usar el colirio y esperar 15 minutos como mínimo antes de volver a colocarlas.
4. Las gotas se presentan en un frasco de plástico, con tapón de rosca y un capuchón antipolvo con precinto de seguridad. Al usar el frasco por primera vez, desprenda el capuchón antipolvo girándolo en sentido horario para romper el precinto.
5. Desenrosque el tapón
6. Inclíne la cabeza hacia atrás y mire hacia arriba.
7. Baje suavemente el párpado inferior para formar una pequeña bolsa entre el párpado y el ojo.
8. Sostenga el frasco en posición invertida sobre el ojo, y apriételo suavemente para que caiga una gota. **NO TOQUE EL OJO NI EL PÁRPADO CON LA PUNTA DEL GOTERO.**
9. Mantenga el ojo cerrado y presione con la punta de un dedo el ángulo interior del ojo, durante 2 minutos. 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.
10. Repita en el otro ojo, si se lo ha indicado su médico.
11. Vuelva a tapar el frasco después de cada uso, y ajuste el tapón sobre el gotero.

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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o con acidosis hiperclorémica. Dado que la dorzolamida y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal, Dorzolamida Farmalider está contraindicado en estos pacientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, y en consecuencia se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

El manejo de los pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere medidas terapéuticas complementarias, además de agentes hipotensores oculares. Dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

La Dorzolamida contiene un gruposulfamido, que también está presente en las sulfamidas, y si bien se administra por vía tópica, se absorbe sistémicamente. Por lo tanto, con la administración tópica se pueden presentar reacciones adversas del mismo tipo que con las sulfamidas, e, incluidas reacciones graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si se producen signos de reacciones graves o hipersensibilidad, se debe suspender el uso de este medicamento.

El tratamiento con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica se ha asociado a urolitiasis, como consecuencia de alteraciones del equilibrio ácido-base, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculos renales. Si bien no se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base con dorzolamida, se han notificado casos infrecuentes de urolitiasis. Dado que la dorzolamida es un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculos renales pueden tener un mayor riesgo de urolitiasis al utilizar dorzolamida.

Si se observan reacciones alérgicas (como conjuntivitis y reacciones en los párpados), se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Existe la posibilidad de un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de inhibición de la anhidrasa carbónica en los pacientes que reciben un inhibidor oral de la anhidrasa carbónica y dorzolamida. No se recomienda la administración concomitante de dorzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

En pacientes con defectos corneales crónicos preexistentes y/o antecedentes de cirugía intraocular se han notificado casos de edemas corneales y descompensaciones corneales irreversibles durante el uso de Dorzolamida Farmalider. La dorzolamida tópica se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Se ha notificado desprendimiento coroideo concomitante con hipotonía ocular tras intervenciones de filtración con administración de tratamientos supresores del humor acuoso.

Dorzolamida

20 mg/ml colirio en solución contiene el conservante cloruro de benzalconio. 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. El cloruro de benzalconio altera el color de las lentes de contacto blandas.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio causa irritación y síntomas de sequedad en los ojos, puede afectar a la película lacrimal y a la superficie corneal. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes donde la córnea puede estar comprometida. Los pacientes deben ser monitorizados en caso de uso prolongado.

Población pediátrica

Dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con menos de 36 semanas de edad gestacional y menos de 1 semana de vida. Los pacientes con inmadurez tubular renal significativa sólo se les debe administrar Dorzolamida Farmalider después de considerar cuidadosamente la evaluación beneficio-riesgo, debido al posible riesgo de acidosis metabólica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción de medicamentos con la dorzolamida.

En los ensayos clínicos, dorzolamida se administró de forma concomitante con los siguientes medicamentos, sin evidencia de interacciones adversas: solución oftálmica de timolol, solución oftálmica de betaxolol y medicamentos sistémicos, como inhibidores de la ECA, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo aspirina, y hormonas (por ejemplo, estrógenos, insulina, tiroxina).

No se ha evaluado exhaustivamente la asociación entre la dorzolamida y mióticos y agonistas adrenérgicos durante el tratamiento del glaucoma.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se debe utilizar Dorzolamida Farmalider durante el embarazo. No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de la dorzolamida en las mujeres embarazadas. En conejos, la dorzolamida provocó efectos teratogénicos en dosis maternotóxicas (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si dorzolamida/metabolitos se excreta en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de dorzolamida/metabolitos en la leche. Se debe decidir si se debe interrumpir la lactancia materna o interrumpir/abstenerse de la terapia con dorzolamida teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/bebés.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con dorzolamida sobre la fertilidad masculina y femenina. Faltan datos en humanos.

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. Los posibles efectos adversos como mareos y alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Dorzolamida se evaluó en más de 1400 individuos en ensayos clínicos controlados y no controlados. En ensayos a largo plazo en 1108 pacientes tratados con Dorzolamida, como monoterapia o como tratamiento coadyuvante con un betabloqueante oftálmico, la causa más frecuente (aproximadamente 3%) de interrupción del tratamiento con Dorzolamida fueron las reacciones adversas oculares relacionadas con el fármaco, principalmente conjuntivitis y reacciones en el párpado.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas, durante los ensayos clínicos o bien durante el uso postcomercialización con dorzolamida:

[Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)].

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea

Raros: mareo, parestesia

Trastornos cardíacos:

Frecuencia no conocida: palpitaciones, taquicardia

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: hipertensión

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: quemazón y escozor

Frecuentes: queratitis punteada superficial, lagrimeo, conjuntivitis, inflamación del párpado, prurito ocular, irritación del párpado, visión borrosa

Poco frecuentes: iridociclitis

Raros: irritación con enrojecimiento, dolor, formación de costras en los párpados, miopía transitoria (que se resolvió tras la suspensión del tratamiento), edema corneal, hipotonía ocular, desprendimiento coroideo posterior a cirugía de filtración

Frecuencia no conocida: cuerpo extraño en el ojo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raros: epistaxis

Frecuencia no conocida: disnea

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas, sabor amargo

Raros: irritación de garganta, sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raros: dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos renales y urinarios:

Raros: urolitiasis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga

Raros: Hipersensibilidad: signos y síntomas de reacciones locales (reacciones palpebrales) y reacciones alérgicas sistémicas como angioedema, urticaria y prurito, exantema, disnea, raramente broncoespasmo

Pruebas de laboratorio: Dorzolamida no se ha asociado con trastornos electrolíticos clínicamente significativos.

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

Sólo se dispone de información limitada con respecto a sobredosis en humanos por ingestión deliberada o accidental de hidrocloreuro de dorzolamida.

Síntomas

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

Tratamiento

El tratamiento deberá ser sintomático y de soporte. Se puede producir desequilibrio electrolítico, desarrollo de acidosis y posibles efectos sobre el sistema nervioso central. Se deben controlar los niveles séricos de electrolitos (en particular potasio) y los niveles de pH sanguíneo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antiglaucoma y mióticos, inhibidor de la anhidrasa carbónica, dorzolamida, código ATC: S01EC03

Mecanismo de acción

La anhidrasa carbónica (AC) es una enzima que se encuentra en diversos tejidos del organismo, entre ellos el ojo. En los humanos, la anhidrasa carbónica existe en forma de diversas isoenzimas, de las cuales la más activa es la anhidrasa carbónica II (ACII), que se encuentra principalmente 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 reducción de la presión intraocular (PIO).

Dorzolamida contiene hidrocloreuro de dorzolamida, un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. Tras la administración tópica ocular, Dorzolamida reduce la presión intraocular elevada, asociada o no con glaucoma. La presión intraocular elevada es un importante factor de riesgo en la patogenia de las lesiones del nervio óptico y la pérdida del campo visual. Dorzolamida no provoca constricción pupilar, y reduce la presión intraocular sin efectos adversos tales como ceguera nocturna o espasmo acomodativo. Dorzolamida tiene un efecto mínimo o nulo sobre la frecuencia del pulso o la presión arterial.

Los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos de aplicación tópica reducen también la PIO mediante la disminución de la secreción de humor acuoso, pero a través de un mecanismo de acción diferente. Los estudios han demostrado que cuando se añade dorzolamida a un betabloqueante tópico, se observa una reducción adicional en la PIO; este resultado es coherente con los efectos aditivos comunicados de betabloqueantes e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes adultos

En pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se demostró la eficacia de la dorzolamida administrada tres veces al día en monoterapia (PIO inicial ≥ 23 mmHg) o administrada dos veces al día como tratamiento coadyuvante con betabloqueantes oftálmicos (PIO inicial ≥ 22 mmHg) en ensayos clínicos de gran escala

de hasta un año de duración. Se comprobó el efecto reductor sobre la PIO de la dorzolamida como monoterapia y como terapia coadyuvante a lo largo del día, y el efecto se mantuvo durante la administración a largo plazo. La eficacia durante la monoterapia a largo plazo fue similar a la de betaxolol, y ligeramente menor a la de timolol. Al utilizarla como tratamiento coadyuvante con betabloqueantes oftálmicos, la dorzolamida demostró una reducción adicional de la PIO similar a la de la pilocarpina al 2% administrada cuatro veces al día.

Población pediátrica

Se realizó un ensayo multicéntrico doble ciego, controlado con tratamiento activo, de tres meses de duración, en 184 (122 para dorzolamida) pacientes pediátricos de entre 1 semana a < 6 años de edad con glaucoma o presión intraocular elevada (PIO inicial ≥ 22 mmHg), para evaluar la seguridad de dorzolamida administrada por vía tópica tres veces al día. Aproximadamente a la mitad de los pacientes en ambos grupos de tratamiento se les había diagnosticado glaucoma congénito; otras etiologías comunes eran síndrome de Sturge-Weber, disgenesia mesenquimal iridocorneal y pacientes afáquicos. La distribución por edad y por tratamiento 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 ≥ 2 - < 6 años	N=66 Rango de edad: 2 a 6 años	Timolol 0,50% 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 se controlaba adecuadamente con dorzolamida en monoterapia o con solución formadora de gel de timolol, entonces se realizaba un cambio a tratamiento abierto según lo siguiente: a 30 pacientes <2 años se los pasó a terapia concomitante con solución formadora de gel de timolol al 0,25% una vez por día y dorzolamida 20 mg/ml tres veces por día; a 30 pacientes ≥ 2 años se los pasó a una combinación fija de Dorzolamida 20 mg/ml /Timolol 5 mg/ml dos veces por día.

En general, este estudio no reveló problemas de seguridad adicionales en pacientes pediátricos: se observó que aproximadamente en el 26% (20% en monoterapia con dorzolamida) de los pacientes pediátricos se observaron efectos adversos relacionados con el fármaco, la mayoría de los cuales fueron efectos locales sin gravedad, como quemazón y picor ocular, hiperemia y dolor ocular. En un pequeño porcentaje <4% se observó opacidad o edema de córnea. Las reacciones locales presentaron una frecuencia similar a la del comparador. En los datos postcomercialización, se ha notificado acidosis metabólica, particularmente en los pacientes muy jóvenes, especialmente en aquellos con inmadurez /insuficiencia renal.

Los resultados de eficacia en pacientes pediátricos sugieren que la disminución media de la PIO observada en el grupo de dorzolamida fue comparable a la disminución media de la PIO en el grupo de timolol, si bien se constató una ligera ventaja numérica para el timolol.

No se dispone de estudios de eficacia a largo plazo (>12 semanas).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

A diferencia de los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica, la administración tópica de hidrocloreuro de dorzolamida permite que el principio activo ejerza sus efectos directamente en el ojo con dosis significativamente menores, y en consecuencia con una menor exposición sistémica. En los ensayos clínicos, esto dio lugar a una reducción de la PIO sin las alteraciones ácido-base o las alteraciones electrolíticas características de los inhibidores de la anhidrasa carbónica de administración oral.

Cuando se administra por vía tópica, la dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Para evaluar el potencial de inhibición sistémica de la anhidrasa carbónica tras la administración tópica, se midieron las concentraciones de metabolitos y principio activo en eritrocitos y plasma, y la inhibición de anhidrasa carbónica en eritrocitos. La dorzolamida se acumula en los eritrocitos durante la administración crónica como resultado de una unión selectiva a la AC-II, en tanto en plasma se mantienen concentraciones extremadamente bajas del principio activo libre. El fármaco original forma un único metabolito N-desetilado, que inhibe la AC-II con menor potencia que el fármaco original, pero que además inhibe una isoenzima menos activa (AC-I). El metabolito se acumula también en los eritrocitos, donde se une principalmente a la AC-I. La dorzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%). La dorzolamida se excreta inalterada principalmente en la orina; el metabolito también se excreta en orina. Una vez finalizada la administración, la dorzolamida se elimina de los eritrocitos de forma no lineal, lo que provoca una rápida disminución inicial de la concentración fármaco, seguido de una fase de eliminación más lenta, con una semivida de aproximadamente cuatro meses.

Al administrar dorzolamida por vía oral para simular la exposición sistémica máxima tras una administración ocular tópica a largo plazo, se alcanzó el estado de equilibrio en 13 semanas. En estado de equilibrio, no se detectó la presencia de fármaco libre ni del metabolito en plasma; la inhibición de AC en los eritrocitos fue inferior a la que se consideraba necesaria para ejercer un efecto farmacológico sobre la función renal o la respiración. Tras la administración tópica crónica de dorzolamida se observaron resultados farmacocinéticos similares. Sin embargo, algunos pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (CrCl estimado de 30-60 ml/min) presentaron mayores concentraciones del metabolito en los eritrocitos, si bien no se observaron diferencias significativas en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni efectos adversos sistémicos clínicamente significativos que fueran directamente atribuibles a este resultado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los principales hallazgos en estudios en animales con hidrocloreto de dorzolamida administrado por vía oral se relacionaron con los efectos farmacológicos de la inhibición sistémica de la anhidrasa carbónica. Algunos de estos hallazgos eran específicos por especie, y/o una consecuencia de la acidosis metabólica. En conejos a los que se administraron dosis maternotóxicas de dorzolamida asociadas con acidosis metabólica, se observaron malformaciones de los cuerpos vertebrales. En las ratas lactantes se observaron disminuciones en el aumento de peso corporal de las crías. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró dorzolamida antes y durante el apareamiento.

En los ensayos clínicos, los pacientes no desarrollaron signos de acidosis metabólica ni cambios en los electrolitos séricos indicativos de inhibición sistémica de la AC. Por lo tanto, no se espera que los efectos advertidos en los estudios en animales se observen en los pacientes que reciban dosis terapéuticas de dorzolamida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio
Hidroxietilcelulosa
Manitol
Citrato de sodio
Hidróxido de sodio para ajuste del pH
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

Una vez abierto el envase, el medicamento se debe utilizar dentro de los 28 días posteriores.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Condiciones de almacenamiento: antes y después de la primera apertura del medicamento (ver sección 6.3)

No conservar a temperatura superior a los 25°C"

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de baja densidad de 5 ml con cubierta compuesta de un tapón de rosca de HDPE de color naranja sobre un aplicador de LDPE con un capuchón antipolvo de LDPE con precinto de seguridad que sella el tapón del frasco. Cada frasco se presenta en una caja.

Dorzolamida Farmalider 20 mg/ml colirio en solución está disponible en el siguiente formato:

1 x 5 ml (frasco individual de 5 ml)

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Farmalider, S.A.

C/ La Granja, 1

28108 Alcobendas (Madrid)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Número registro: 75.621

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

14/03/2012/Junio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022