

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozalin, 20 mg/ml, krople do oczu, roztwór.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 20 mg dorzolamidu (*Dorzolamidum*) w postaci chlorowodoru dorzolamidu (22,26 mg).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,075 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z:

- nadciśnieniem ocznym,
- jaskrą z otwartym kątem,
- jaskrą torebkową

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jeśli lek Rozalin jest stosowany w monoterapii, podaje się jedną kroplę do worka spojówkowego chorego oka (oczu) trzy razy na dobę.

W leczeniu wspomagającym, wraz ze stosowanymi miejscowo lekami beta-adrenolitycznymi, podaje się do worka spojówkowego chorego oka (oczu) jedną kroplę preparatu Rozalin dwa razy na dobę.

Chcąc zastąpić preparatem Rozalin inny, stosowany miejscowo środek przeciwjaskrowy, należy przerwać leczenie tym lekiem i rozpocząć stosowanie preparatu Rozalin w dniu następnym.

Podczas stosowania kilku leków okulistycznych działających miejscowo należy zachowywać, co najmniej 10 minut przerwy między zakraplaniem kolejnych leków.

Pacjent powinien zostać poinformowany, że należy unikać kontaktu zakraplacza z powierzchnią lub okolicą oka.

Należy pacjentowi udzielić informacji, że w przypadku nieprawidłowego postępowania krople do oczu mogą ulec zanieczyszczeniu powszechnie występującymi bakteriami, które mogą wywołać zakażenie oka. Stosowanie zanieczyszczonego roztworu może prowadzić do poważnych uszkodzeń oka, a w następstwie do utraty wzroku.

Instrukcja stosowania:

1. Przed pierwszym użyciem leku należy upewnić się, że buteleczka jest oryginalnie zabezpieczona paskiem. W nowym opakowaniu szczelina występująca pomiędzy buteleczką i zakrętką jest prawidłowa.
2. Aby otworzyć butelkę należy przerwać pasek zabezpieczający odkręcając zakrętkę.
3. Przechylić głowę do tyłu i odciągnąć dolną powiekę w dół, aby utworzyć kieszonkę pomiędzy powieką i gałką oczną.

4. Odwrócić buteleczkę i delikatnie nacisnąć kciukiem lub palcem wskazującym na ściankę, aż do wyciśnięcia jednej kropli leku do oka. **NIE NALEŻY DOTYKAĆ KOŃCÓWKĄ KROPLOMIERZA DO OKA, POWIEKI I INNYCH POWIERZCHNI.**
5. Po podaniu do oka leku Rozalin należy ucisnąć palcem kanał nosowo-łzowy lub zamknąć oko na 2 minuty. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz zwiększenie działania miejscowego.
6. Jeśli lekarz zlecił zakropienie leku do drugiego oka, należy powtórzyć czynności z punktów 3, 4 i 5.
7. Kroplomierz jest tak zaprojektowany, aby odmierzać dokładnie jedną kroplę, dlatego **NIE NALEŻY** powiększać otworu w kroplomierzu.
8. Po zakropieniu należy zakręcić buteleczkę. Nie należy jednak dokręcać jej zbyt mocno.
9. Po wykorzystaniu przepisanej przez lekarza ilości leku, w opakowaniu pozostaje jego niewielka, dodatkowa ilość. Jest to nadmiar dodany celowo, aby zapewnić możliwość wykorzystania leku w ilości przepisanej przez lekarza (5 ml). Nie należy więc usiłować wycisnąć nadmiaru roztworu z opakowania.

Dzieci i młodzież

Ilość dostępnych danych klinicznych, dotyczących podawania dorzolamidu w trzech dawkach dobowych u dzieci jest ograniczona. (Celem uzyskania informacji dotyczących dawkowania leku u dzieci – patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu.

Nie badano stosowania preparatu Rozalin u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min) lub z kwasicą hiperchloremiczną. Z uwagi na to, że dorzolamid i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki, stosowanie dorzolamidu u tych pacjentów nie jest zalecane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano zastosowania dorzolamidu u pacjentów z niewydolnością wątroby, stąd zalecane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia tych pacjentów.

Leczenie pacjentów z ostrą jaskrą z zamkniętym kątem powoduje konieczność, poza podawaniem leków zmniejszających ciśnienie w gałce ocznej, także innych interwencji terapeutycznych. Nie badano zastosowania dorzolamidu u pacjentów z tym rozpoznaniem.

Dorzolamid jest sulfonamidem i pomimo stosowania miejscowego jest wchłaniany do krążenia ogólnego. Wobec tego te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym sulfonamidów, mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym w tym ciężkie reakcje takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna epidermoliza naskórka. W przypadku stwierdzenia ciężkich działań niepożądanych lub objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie preparatu.

Leczenie z zastosowaniem doustnych form inhibitorów anhidrazy węglanowej jest związane z występowaniem kamicy dróg moczowych, wynikającej z zaburzeń wodno-elektrolitowych, szczególnie u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku kamicy nerkowej. Choć w przypadku stosowania dorzolamidu nie obserwowano występowania zaburzeń wodno-elektrolitowych, niemniej opisywano rzadkie przypadki kamicy dróg moczowych. Ponieważ dorzolamid jest miejscowo działającym inhibitorem anhidrazy węglanowej, ulegającym wchłanianiu do krążenia ogólnego, pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku kamicy nerkowej mogą stanowić grupę podwyższonego ryzyka występowania kamicy dróg moczowych w związku ze stosowaniem dorzolamidu.

W badaniach klinicznych w czasie długotrwałego stosowania dorzolamidu obserwowano miejscowe objawy niepożądane, głównie zapalenie spojówek i podrażnienie powiek. Niektóre z tych reakcji

miały przebieg reakcji alergicznej, która ustępowała po zakończeniu stosowania leku. W tych sytuacjach należy rozważyć konieczność przerwania leczenia dorzolamidem.

Istnieje możliwość wystąpienia nasilenia działania ogólnego podczas stosowania inhibitorów anhidrazy węglanowej u pacjentów jednocześnie przyjmujących doustny inhibitor anhidrazy węglanowej i dorzolamid. Jednoczesne stosowanie dorzolamidu i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej nie było przedmiotem badań i nie jest zalecane.

U pacjentów z rozpoznanymi uprzednio przewlekłymi ubytkami rogówki i (lub) dodatnim wywiadem w kierunku zabiegów wewnątrzgałkowych, opisywano w trakcie stosowania dorzolamidu obrzęki rogówki oraz nieodwracalną dekompensację rogówki. U tych chorych dorzolamid, w postaci do podawania miejscowego, powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności.

Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej po zabiegach filtracyjnych opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki.

Dzieci:

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania dorzolamidu u pacjentów przed 36 tygodniem życia płodowego oraz poniżej 1 tygodnia życia. U chorych z istotną niedojrzałością cewek nerkowych, dorzolamid należy stosować wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, z uwagi na możliwość wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Rozalin zawiera środek konserwujący – benzalkoniowy chlorek.

Benzalkoniowy chlorek może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki.

Benzalkoniowy chlorek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki. Pacjentów leczonych długotrwale należy monitorować.

Z powodu niewielkiej liczby danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji dorzolamidu z innymi lekami.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania dorzolamidu z tymololem i betaksololem w postaci kropli do oczu, lekami działającymi ogólnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym, a także ze środkami hormonalnymi (np. estrogeny, insulina, tyroksyna).

Nie przeanalizowano w pełni możliwych interakcji pomiędzy dorzolamidem, lekami zwężającymi źrenicę i agonistami receptora adrenergicznego, występujących u chorych w trakcie leczenia jaskry.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono odpowiednich, kontrolowanych badań dotyczących stosowania leku u kobiet w ciąży. Nie należy stosować dorzolamidu w trakcie ciąży. U królików, u których stosowano dawki leku toksyczne dla matek w związku z występującą kwasicą metaboliczną, obserwowano występowanie wad rozwojowych trzonów kręgow.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dorzolamid jest wydzielany z pokarmem kobiecym. Dorzolamid nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią. U szczurów w trakcie laktacji obserwowano wpływ stosowania dorzolamidu na obniżenie tempa przyrostu masy ciała potomstwa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów stosujących dorzolamid istnieje możliwość wystąpienia działań niepożądanych takich jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz pkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W przeprowadzonych długotrwałych badaniach klinicznych u pacjentów leczonych dorzolamidem w monoterapii lub jako lekiem uzupełniającym w leczeniu lekami beta-adrenolitycznymi w postaci okulistycznej, do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem dorzolamidu oraz objawów miejscowych należały: gorzki smak w ustach, pieczenie i kłucie oczu, niewyraźne widzenie, swędzenie oczu, łzawienie, ból głowy, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, nudności, podrażnienie powiek oraz uczucie osłabienia i zmęczenia. Najczęstszym (u około 3% pacjentów) powodem przerwania leczenia preparatem Rozalin były działania niepożądane ze strony oczu, a przede wszystkim stwierdzenie polekowego zapalenia spojówek i reakcji ze strony powiek. Rzadko obserwowano zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego oraz wysypkę. W jednym przypadku stwierdzono kamicę moczową.

Po wprowadzeniu leku zawierającego dorzolamid do lecznictwa zgłoszono następujące działania niepożądane:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy

Rzadko: parestezje, zawroty głowy

Zaburzenia oka:

Bardzo często: pieczenie i kłucie

Często: powierzchniowe punktikowate zapalenie rogówki, łzawienie, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, swędzenie oczu, podrażnienie oczu, zaburzenia widzenia

Niezbyt często: zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego

Rzadko: podrażnienie w tym zaczerwienienie, ból, sklejanie powiek, przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu terapii), obrzęk rogówkowy, obniżone napięcie gałki ocznej, odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych

Nieznana: uczucie ciała obcego w oku

Zaburzenia serca:

Częstość nieznana: kołatanie serca, częstoskurcz

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko: krwawienie z nosa

Nieznana: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: mdłości, gorzki posmak

Rzadko: podrażnienie gardła, suchość w ustach

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: kamica moczowa

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: astenia/zmęczenie

Rzadko: Nadwrażliwość: objawy podmiotowe i przedmiotowe reakcji miejscowych, w tym reakcji w obrębie powiek oraz objawy ogólnych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, pokrzywka, świąd.

Wpływ leku na wyniki badań laboratoryjnych:

Nie stwierdzono klinicznie istotnych zaburzeń elektrolitowych związanych ze stosowaniem dorzolamidu.

Dzieci

W badaniu klinicznym, u około 20% pacjentów leczonych z zastosowaniem dorzolamidu w monoterapii, obserwowano występowanie efektów ubocznych związanych ze stosowaniem leku. Większość z nich miała charakter miejscowych, łagodnych odczynów ocznych, takich jak uczucie pieczenia, klucia w oku, przekrwienie spojówek oraz ból oka. W niewielkim odsetku przypadków <4% obserwowano obrzęk i przymglenie rogówki. Częstość występowania odczynów miejscowych była podobna jak w przypadku stosowania leku porównawczego (patrz pkt. 5.1).

W trakcie obserwacji po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano występowanie kwasicy metabolicznej u bardzo młodych chorych, szczególnie z towarzyszącą niedojrzałością i lub zaburzeniem funkcji nerek.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieje ograniczona ilość informacji dotyczących skutków przedawkowania leku u ludzi, w wyniku przypadkowego lub celowego spożycia chlorowodoru dorzolamidu. Opisywano występowanie następujących objawów: po przyjęciu leku w formie doustnej - senność; po podaniu miejscowym: nudności, zawroty głowy, bóle głowy, uczucie zmęczenia, nietypowe sny i dysfagia.

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Możliwe jest wystąpienie zaburzeń elektrolitowych, rozwój kwasicy oraz objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Konieczne jest sprawdzanie stężenia elektrolitów (zwłaszcza potasu) w surowicy oraz pomiary pH krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory anhidrazy węglanowej; kod ATC: S 01 EC 03

Mechanizm działania

Anhydraza węglanowa jest enzymem obecnym w wielu tkankach organizmu, w tym w oku. U ludzi anhydraza węglanowa występuje w postaci wielu izoenzymów, z których najbardziej aktywnym jest anhydraza węglanowa II, obecna przede wszystkim w krwinkach czerwonych, ale także w innych tkankach. Hamowanie aktywności anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie ilości wydzielanej cieczy wodnistej. W następstwie tego dochodzi do zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Dorzolamid zawiera chlorowodorek dorzolamidu, silnie hamujący ludzką anhydrazę węglanową II. Po miejscowym podaniu do oka dorzolamid obniża zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, bez względu na to czy jest ono związane z jaskrą. Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe to jedna z głównych przyczyn uszkodzenia nerwu wzrokowego i utraty pola widzenia. Dorzolamid zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując działań niepożądanych, takich jak nocna ślepotą i skurcz akomodacyjny. W przeciwieństwie do stosowanych miejscowo leków beta-adrenolitycznych, dorzolamid wywiera niewielki wpływ lub pozostaje bez wpływu na częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze.

Ciśnienie wewnątrzgałkowe zmniejszają także podawane miejscowo leki beta-adrenolityczne poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej oka, jednak mechanizm ich działania jest odmienny. Wykazano, że dodanie preparatu Rozalin do miejscowo stosowanego leku beta-adrenolitycznego powoduje większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Podobne działanie obserwowano w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie kliniczne

Dorośli:

Skuteczność dorzolamidu, stosowanego u chorych z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym w monoterapii trzy razy na dobę (początkowe ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥ 23 mmHg) lub dwa razy na dobę jako lek uzupełniający w leczeniu beta-adrenolitykiem w postaci kropli do oczu (początkowe ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥ 22 mmHg), potwierdzono w szeroko zakrojonych badaniach klinicznych z okresem obserwacji do jednego roku. Podczas stosowania, zarówno w monoterapii, jak też jako lek uzupełniający, preparat zmniejszał ciśnienie wewnątrzgałkowe w ciągu całego dnia i efekt ten utrzymywał się w trakcie długotrwałego stosowania. Skuteczność leku po długotrwałym stosowaniu w monoterapii była podobna do skuteczności betaksololu i tylko nieznacznie słabsza niż skuteczność timololu. Stosowany jako lek uzupełniający w terapii lekami beta-adrenolitycznymi w postaci kropli do oczu, dorzolamid powodował dodatkowe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego podobnie, jak podczas stosowania pilokarpiny 2% cztery razy na dobę.

Dzieci:

Celem oceny bezpieczeństwa stosowania dorzolamidu, podawanego trzy razy dziennie, przeprowadzono badanie wieloośrodkowe, o czasie trwania wynoszącym trzy miesiące, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oraz aktywnie leczonej grupy kontrolnej, u 184 pacjentów pediatrycznych (122 w grupie otrzymującej dorzolamid) w wieku od jednego tygodnia do < 6 lat, z jaskrą lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (wyjściowa wartość IOP > 22 mmHg). U około połowy pacjentów w obu grupach leczonych rozpoznano jaskrę wrodzoną; inne często występujące podłoża etiologiczne to: zespół Sturge-Weber, dysgenезja mezodermalna tęczówki i rogówki, oraz pacjenci z bezsoczewkowością. Zaszeregowanie pacjentów w zależności od wieku oraz metod leczenia w fazie monoterapii przedstawiało się następująco:

	Dorzolamid 2%	Tymolol
--	---------------	---------

Grupa wiekowa < 2 lat	n=56 Wiek: 1 do 23 miesięcy	Tymolol GS 0,25% n=27 Wiek: 0,25 do 22 miesięcy
Grupa wiekowa ≥ 2 - < 6 lat	n=66 Wiek: 2 do 6 lat	Tymolol 0,5% n=35 Wiek: 2 do 6 lat

W obrębie obu grup wiekowych, około 70 pacjentów otrzymywało leczenie przez okres co najmniej 61 dni, a około 50 pacjentów było leczonych przez okres 81 – 100 dni.

W przypadku nie uzyskania odpowiedniej kontroli IOP w trakcie monoterapii z zastosowaniem dorzolamidu lub tymololu w formie roztworów tworzących żel, dokonywano przejścia na terapię otwartą, zgodnie z następującym schematem: u 30 pacjentów w wieku < 2 lat dokonano zmiany sposobu leczenia na jednoczesne podawanie tymololu w formie roztworu tworzącego żel 0,25% dziennie oraz dorzolamidu 2% w trzech dawkach, u 30 pacjentów w wieku ≥ 2 lat dokonano zmiany sposobu leczenia na terapię z użyciem stałej kombinacji 2% dorzolamidu/0,5% tymololu, podawanej dwa razy na dobę.

Ogólnie, w trakcie badania nie stwierdzono dodatkowego ryzyka związanego ze stosowaniem leku u pacjentów pediatrycznych. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów pediatrycznych sugerują, że średni spadek wartości IOP stwierdzany w grupie dorzolamidu był porównywalny ze średnim spadkiem wartości IOP, obserwowanym w grupie tymololu, przy niewielkiej, liczbowej przewadze obserwowanej w przypadku stosowania dorzolamidu.

Brak jest dostępnych wyników badań dotyczących długotrwałego (> 12 tygodni) stosowania leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W przeciwieństwie do doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej podanie miejscowe chlorowodoru dorzolamidu umożliwia bezpośrednie działanie leku w obrębie oka po zastosowaniu znacznie mniejszych dawek, co w rezultacie zapewnia znacznie mniejszą ogólnoustrojową ekspozycję na lek. W związku z tym w badaniach klinicznych stwierdzono, że zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie towarzyszą zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej ani zaburzenia elektrolitowe charakterystyczne dla doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Po stosowaniu miejscowym dorzolamid przenika do krążenia ogólnego. W celu określenia jego siły działania jako układowego inhibitora anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia leku i jego metabolitów w erytrocytach i w osoczu krwi oraz stopień hamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach. Po długotrwałym stosowaniu dorzolamid gromadzi się w erytrocytach ze względu na selektywne wiązanie z izoenzymem anhidrazy węglanowej II, a stężenia wolnego leku w osoczu krwi pozostają skrajnie małe. Jedynym metabolitem leku jest N-deetylo-dorzolamid, który hamuje anhidrazę węglanową II słabiej niż dorzolamid, ale hamuje także izoenzym o mniejszej aktywności (anhydrazę węglanową I). Metabolit ten gromadzi się również w erytrocytach, w których wiąże się głównie z anhydrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (około 33%). Dorzolamid jest wydalany głównie w moczu w postaci nie zmienionej. Jego metabolit jest także wydalany w moczu. Po zakończeniu przyjmowania leku następuje nieliniowe zmniejszanie stężenia dorzolamidu w erytrocytach. Początkowo następuje szybkie zmniejszenie stężenia leku, po czym następuje faza wolniejsza eliminacji z okresem półtrwania wynoszącym około 4 miesiące.

Po doustnym podawaniu dorzolamidu w celu symulacji maksymalnej ekspozycji układowej możliwej po długotrwałym miejscowym stosowaniu dorzolamidu, stan równowagi osiągnięto w ciągu 13 tygodni. W stanie równowagi nie stwierdzono w osoczu obecności wolnego leku lub jego metabolitu. Stopień zahamowania aktywności anhidrazy węglanowej w erytrocytach był mniejszy niż ten, który prawdopodobnie wywiera działanie farmakologiczne na czynność nerek lub układu oddechowego. Podobne rezultaty farmakokinetyczne obserwowano po długotrwałym, miejscowym stosowaniu dorzolamidu.

Jednak u niektórych pacjentów w wieku podeszłym z zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 ml/min) obserwowano większe stężenie metabolitu dorzolamidu w erytrocytach. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących zahamowania aktywności anhidrazy węglanowej, ani klinicznie znamiennych ogólnych działań niepożądanych, które można z tym wiązać.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań na zwierzętach, którym podawano doustnie chlorowoderek dorzolamidu były związane z efektami farmakologicznymi ogólnego zahamowania aktywności anhidrazy węglanowej. Niektóre z uzyskanych wyników były specyficzne tylko dla określonych gatunków zwierząt i (lub) były następstwem kwasicy metabolicznej.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

mannitol,
sodu cytrynian,
hydroksyetyloceluloza,
benzalkoniowy chlorek, roztwór
sodu wodorotlenek, roztwór 1 N
woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml roztworu

Biała butelka z kroplomierzem z LDPE z białą zakrętką z HDPE i LDPE w tekturowym pudełku
Dostępne wielkości opakowań:
Pudełko zawierające 1 lub 3 butelki po 5 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań. Patrz punkt 4.2 Ulotki dla pacjenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14523

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lipca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO