

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Dorvis 20 mg/ml kapi za oko, otopina (dorzolamid)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Dorvis ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Dorvis.

Detaljne upute o primjeni lijeka Dorvis, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

#### Što je Dorvis i za što se koristi?

Dorvis je hibridni generički lijek. To znači da je on u suštini istovjetan referentnom lijeku *Trusopt 20 mg/ml kapi za oko, otopina* koji sadrži istu djelatnu tvar, a namijenjen je za lokalnu primjenu (za oko) i ne apsorbira se u tijelo. To znači da se Dorvis i Trusopt kapi za oko ne mogu izravno usporediti određivanjem koncentracije u krvi. Iz tog se razloga koristi izraz hibridni generički lijek.

Dorvis se primjenjuje za liječenje povišenog očnog tlaka kod očne hipertenzije i glaukoma. Može se koristiti sam ili kao dodatak drugim lijekovima za snižavanje povišenog očnog tlaka (pod nazivom beta blokatori).

#### Kako djeluje Dorvis?

Dorvis sadrži djelatnu tvar dorzolamid i pripada skupini lijekova koji se zovu "inhibitori karboanhidraze". Inhibicija enzima karboanhidraze u cilijarnim nastavcima u oku smanjuje lučenje očne vodice. Rezultat toga je sniženje povišenog očnog tlaka.

#### Kako se primjenjuje Dorvis?

Dorvis se nalazi u farmaceutskom obliku kapi za oko, otopine i primjenjuju se lokalno za oko.

Liječnik utvrđuje prikladnu dozu i vrijeme trajanja liječenja.

Ako bolesnik primjenjuje samo ovaj lijek, doza je jedna kap u zahvaćeno oko (oči) ujutro, poslijepodne i navečer.

Ako je za sniženje povišenog očnog tlaka liječnik preporučio istodobnu primjenu ovog lijeka s kapima za oko koje sadrže beta blokator, tada je doza jedna kap lijeka Dorvis u zahvaćeno oko (oči) ujutro i navečer.

Ako bolesnik primjenjuje ovaj lijek u kombinaciji s drugim kapima za oko, između primjene ta dva lijeka treba proći najmanje 10 minuta.

Potrebno je paziti da vrh kapaljke ne dodirne oko ili područje oko oka jer se kapi tada mogu zagaditi bakterijama koje mogu uzrokovati upalu oka, a koja može dovesti do teškog oštećenja oka i mogućeg gubitka vida. Da bi se izbjegla mogućnost zagađenja, potrebno je oprati ruke prije primjene ovog lijeka i paziti da vrh kapaljke ne dodiruje okolne površine.

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Dorvis?**

Dorvis je hibridni generički lijek i smatra se terapijskim ekvivalentom referentnom lijeku *Trusopt 20 mg/ml kapi za oko, otopina*. Koristi i rizici primjene hibridnog generičkog lijeka smatraju se jednakima referentnom lijeku za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i djelotvornost.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Dorvis?**

Kao i svi drugi lijekovi, Dorvis može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se pojave reakcije preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika i/ili grla koje može uzrokovati teškoće pri disanju ili gutanju, potrebno je prestati primjenjivati lijek i odmah potražiti medicinsku pomoć.

Sljedeće nuspojave bile su prijavljene pri primjeni lijeka dorzolamida tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet:

#### Vrlo česte nuspojave: (mogu se javiti u više od 1 od 10 osoba):

- Žarenje i peckanje u očima.

#### Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Bolesti rožnice s bolovima u očima i zamućenim vidom (površinski točkasti keratitis), suzenje sa svrbeži oka (konjunktivitis), nadraženost/upala očnog kapka, zamućen vid, glavobolja, mučnina, gorak okus u ustima i umor.

#### Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- Upala šarenice.

#### Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- Trnci ili utrnulost dlanova ili stopala, privremena kratkovidnost koja može prestati nakon prestanka uzimanja lijeka, pojava tekućine ispod mrežnice (odvajanje žilnice nakon filtracijskog operativnog zahvata), bol u oku, stvaranje krmelja, nizak očni tlak, oticanje rožnice (sa znakovima poremećaja vida), nadraženost oka uključujući crvenilo, bubrežni kamenci, omaglica, krvarenje iz nosa, nadraženost grla, suha usta, ograničeni kožni osip (kontaktni dermatitis), teške kožne reakcije, znakovi preosjetljivost poput osipa, koprivnjače, svrbeža, a vrlo rijetko i reakcije preosjetljivosti uključujući moguće oticanje usana, očiju i usta, nedostatak zraka, a najrjeđe piskanje pri disanju.

### **Na koji način je Dorvis odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Dorvis odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Trusopt 20 mg/ml kapi za oko, otopina*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Dorvis veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Dorvis?**

Kako bi se osiguralo da se Dorvis koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Dorvis, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i pacijenti.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju pacijenti i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

### **Ostale informacije o lijeku Dorvis**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Dorvis 20 mg/ml kapi za oko, otopina u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. lipnja 2016. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Dorvis, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u listopadu 2016.

**Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**  
**Znanstvena rasprava**

**Dorvis 20 mg/ml kapi za oko, otopina  
(dorzolamid)**

**Datum: Listopad 2016.**

## I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Dorvis 20 mg/ml kapi za oko, otopina nositelja odobrenja Alvogen IPCo S.ar.l., dana 30. lipnja 2016. godine.

Ovaj lijek indiciran je:

- kao dodatna terapija beta blokatorima
- kao monoterapija u bolesnika u kojih liječenje beta blokatorima nije uspješno ili u kojih su beta blokatori kontraindicirani u liječenju povišenog očnog tlaka u bolesnika s:
  - očnom hipertenzijom
  - glaukomom otvorenog kuta
  - pseudoeksfolijativnim glaukomom.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Lijek pripada skupini inhibitora karboanhidraze. Karboanhidraza je enzim koji se nalazi u mnogim tkivima uključujući i oko. U ljudi karboanhidraza postoji u više izoenzima, a najaktivnija je karboanhidraza II koja se nalazi prvenstveno u eritrocitima, ali i u drugim tkivima. Inhibicija karboanhidraze u cilijarnim nastavcima u oku smanjuje sekreciju očne vode. Rezultat toga je sniženje povišenog očnog tlaka.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Dorvis 20 mg/ml kapi za oko, otopina dano je na temelju članka 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek hibridni generički lijek referentnog lijeka *Trusopt 20 mg/ml kapi za oko, otopina*, nositelja odobrenja Santen Oy, odobrenog 1994. godine u Švedskoj.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Lijek Dorvis 20 mg/ml kapi za oko, otopina opremljen je u bijelu plastičnu (LDPE) bočicu (od 10 ml) s umetkom (LDPE) za kapanje i plastičnim (HDPE + LDPE) zatvaračem te zaštitnim prstenom. Bočica sadrži 5 ml otopine, a 1 ml otopine sadrži 20 mg dorzolamida (u obliku dorzolamidklorida).

Pomoćne tvari u lijeku su manitol (E421), natrijev citrat (E331), hidroksietilceluloza, benzalkonijev klorid, natrijev hidroksid (E524) i voda za injekcije.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je dorzolamidklorid, opisana u Europskoj farmakopeji.

Dorzolamidklorid je bijeli do gotovo bijeli kristalni prašak topljiv u vodi, teško topljiv u metanolu, vrlo teško topljiv u bezvodnom etanolu. Molekula dorzolamida sadrži dva kiralna centra, a djelatna tvar je *S,S*-izomer.

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti

monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar dorzolamidklorid je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje te dodatno propisao ispitivanje mikrobiološke čistoće. Dostavljeni su certifikati analize za tri serije djelatne tvari koji su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Dodatno su dostavljeni rezultati ispitivanja stabilnosti dorzolamidklorida na temelju kojih je potvrđen period retestiranja prijavljenog proizvođača djelatne tvari od 5 godina, dok je od proizvođača lijeka prihvaćen predloženi period retestiranja djelatne tvari od 2 godine, uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

### **II.3 Lijek**

Dorvis 20 mg/ml kapi za oko, otopina je bistra, bezbojna, blago viskozna otopina, opremljena u bijelu plastičnu bočicu s umetkom za kapanje i plastičnim zatvaračem te zaštitnim prstenom.

Lijek je razvijen kao generički ekvivalent referentnom lijeku Trusopt 20 mg/ml kapi za oko, otopina, s istim sadržajem djelatne tvari i istim kvalitativnim sastavom pomoćnih tvari kao i referentni lijek. Dostavljeni su odgovarajući podaci o sastavu i farmaceutskom razvoju lijeka, uključujući usporedne rezultate ispitivanja fizikalno-kemijskih svojstava ispitivanog i referentnog lijeka te je potvrđena farmaceutska ekvivalencija ispitivanog u odnosu na referentni lijek.

Proizvodni postupak lijeka je odgovarajuće opisan uz naznačene procesne kontrole. Postupak proizvodnje kapi za oko je nestandardan s obzirom na primjenu sterilne filtracije uz punjenje sterilnih plastičnih bočica u aseptičkim uvjetima, što je odgovarajuće obrazloženo. Priloženi su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka kojima su obuhvaćena ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom, monografijom Britanske farmakopeje za „Dorzolamid kapi za oko“ i važećim smjernicama. Opisane su sve korištene analitičke metode te dostavljeni odgovarajući podaci o njihovoj validaciji. Svi dobiveni rezultati analize ispitanih serija lijeka su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnost lijeka provedeno je u skladu s važećim smjernicama. Svi dobiveni rezultati u skladu su s propisanim zahtjevom kakvoće u roku valjanosti lijeka i potvrđuju prikladnost primjene primarnog spremnika u proizvodnji lijeka. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prvog otvaranja bočice rok valjanosti lijeka je 28 dana.

Podaci o stabilnosti lijeka u primjeni uključeni su u odobreni sažetak opisa svojstava lijeka.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Dorvis je hibridni generički lijek referentnog lijeka *Trusopt 20 mg/ml kapi za oko, otopina* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

#### **Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)**

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja dorzolamida već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar dorzolamid, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

### IV. KLINIČKI PODACI

Sukladno smjernici *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*) za lijekove koji se primjenjuju i djeluju lokalno u obliku otopina (npr. kapi za oko) u slučaju da je ispitivani lijek ista vrsta otopine (npr. vodena otopina) i sadrži istu količinu djelatne tvari kao i referentni lijek nije potrebno provesti klinička ispitivanja bioekvivalencije. Sukladno smjernici *Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents* (CPMP/EWP/239/95), na temelju dostavljenih usporednih rezultata ispitivanja može se zaključiti da su fizikalno-kemijska svojstva ispitivanog i referentnog lijeka slična te da su lijekovi farmaceutski ekvivalentni zaključeno je da su ispitivani i referentni lijek za lokalnu primjenu i terapijski ekvivalentni te ispitivanje bioekvivalencije nije bilo potrebno (eng. *biowaiver*).

U skladu s time, podnositelj zahtjeva nije predao klinička ispitivanja već kliničko izvješće a klinička dokumentacija temelji se na dostatnim literaturnim referencama.

#### **Farmakovigilancijski sustav**

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

#### **Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)**

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Dorvis.

### V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13. i 90/14. Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Dorvis odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni je generički lijek referentnog lijeka *Trusopt 20 mg/ml kapi za oko, otopina* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Dorvis primjenjuje i djeluje lokalno, a sadrži istu djelatnu tvar u istoj vrsti otopine (vodena otopina) u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Ustanovljeno je kako su sastav i dobiveni rezultati iz razvoja prijavljenog lijeka usporedivi s referentnim lijekom, uključujući fizikalno-kemijska svojstva bitna za utvrđivanje farmaceutske ekvivalencije te je zaključeno da su ispitivani i referentni lijek za lokalnu primjenu i terapijski ekvivalentni.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Dorvis 20 mg/ml kapi za oko, otopina 30. lipnja 2016. godine.