

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Dorvis plus 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina (dorzolamid/timolol)

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

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

Što je Dorvis plus i za što se koristi?

Dorvis plus je hibridni generički lijek. To znači da je on u suštini istovjetan referentnom lijeku *Cosopt 20 mg/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina* koji sadrži iste djelatne tvari, a namijenjen je za lokalnu primjenu (za oko) i ne apsorbira se u tijelo. To znači da se Dorvis plus i Cosopt kapi za oko ne mogu izravno usporediti određivanjem koncentracije u krvi. Iz tog se razloga koristi izraz hibridni generički lijek.

Dorvis plus se primjenjuje za liječenje povišenog očnog tlaka kod glaukoma, kad kapi za oko s beta-blokatorom same nisu dovoljne.

Kako djeluje Dorvis plus?

Dorvis plus sadrži djelatne tvari dorzolamid i timolol. Dorzolamid pripada skupini lijekova koji se zovu "inhibitori karboanhidraze", dok timolol pripada skupini lijekova pod nazivom "beta-blokatori".

Obje djelatne tvari snižavaju povišeni očni tlak tako što smanjuju lučenje očne vodice, ali to čine različitim mehanizmima djelovanja.

Kako se primjenjuje Dorvis plus?

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

Liječnik utvrđuje prikladnu dozu i vrijeme trajanja liječenja.

Preporučena doza je jedna kap u zahvaćeno oko (oči) ujutro i navečer.

Ako bolesnik primjenjuje ovaj lijek istodobno s drugim kapima za oko, između primjene jednih i drugih kapi mora 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 infekciju oka, zbog čega su moguća oštećenja oka, pa i gubitak vida. Da bi se izbjegla mogućnost zagađenja, potrebno je oprati ruke prije primjene ovog lijeka i paziti da vrh kapaljke ne dodiruje okolne površine.

Nakon primjene lijeka Dorvis plus, potrebno je pritisnuti unutrašnji kut oka prema nosu 2 minute. Ovo pomaže djelatnim tvarima da ne uđu u sistemska cirkulaciju (u ostatak tijela).

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Dorvis plus?

Dorvis plus je hibridni generički lijek i smatra se terapijskim ekvivalentom referentnom lijeku *Cosopt 20 mg/ml + 5 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 plus?

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

Mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti uključujući oticanje ispod kože koje se javlja na licu ili udovima te može suziti dišne putove što može uzrokovati teškoće pri gutanju ili disanju, koprivnjaču, osip koji svrbi, lokalizirani ili generalizirani osip, svrbež, teške iznenadne po život opasne alergijske reakcije.

Sljedeće nuspojave bile su prijavljene pri primjeni kombinacije dorzolamid/timolol ili samo jedne od djelatne tvari tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi):

Žarenje i peckanje u očima, promijene osjeta okusa.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi):

Crvenilo u oku i oko oka (očiju), suzenje ili svrbež oka (očiju), erozija rožnice (oštećenje prednjeg sloja očne jabučice), oticanje i/ili iritacija u i oko oka (očiju), osjećaj da imate nešto u oku, smanjena osjetljivost rožnice (ne osjećate da imate nešto u oku i ne osjećate bol), bol u oku, suhoća očiju, zamućen vid, glavobolja, upala sinusa (osjećaj da imate začepljen nos i pritisak u nosu), mučnina, slabost/umor, osjećaj slabosti.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi):

Omaglica, depresija, upala šarenice, poremećaji vida uključujući promjene refrakcije zamagljen vid (u nekim slučajevima zbog prekida terapije lijekovima za liječenje prekomjerne kontrakcije zjenice oka), usporen rad srca, nesvjestica, otežano disanje (dispneja), mučnina, probavne tegobe i bubrežni kamenci (često obilježeno naglim nastupom mučne, grčevite boli u donjem dijelu leđa i/ili sa strane, u preponama ili trbuhu).

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 ljudi):

Sistemska eritematozni lupus (imunološka bolest koja može uzrokovati upalu unutarnjih organa), bockanje ili utrnutost dlanova ili stopala, nesanica, noćne more, gubitak pamćenja, pojačanje znakova i simptoma mijastenije gravis (slabost mišića), smanjeni seksualni nagon, moždani udar, privremena kratkovidnost koja može prestati nakon prestanka uzimanja lijeka, ljuštenje žilnice nakon filtracijskog operativnog zahvata što može uzrokovati poteškoće s vidom, spuštanje očnih kapaka (oči su napola zatvorene), dvostruki vid, ljuskanje (kruste) očnog kapka, oticanje rožnice (sa znakovima poremećenog vida), nizak očni tlak, zvonjava u ušima, nizak krvni tlak, promjene u ritmu ili brzini otkucaja srca, zatajenje srca (bolesti srca s nedostatkom zraka i oticanje stopala i nogu zbog zadržavanja tekućine), edem (nakupljanje tekućine), moždana ishemija (smanjeni krvotok u mozgu), bolovu u prsištu, ubrzani ili nepravilni otkucaji srca (palpitacije), srčani udar, Raynaudov fenomen, oticanje i hladnoća

ruku i stopala te smanjena cirkulacija u rukama i nogama, grčevi u nogama i/ili bolovi u nogama pri hodu (klaudikacija), nedostatak zraka, curenje ili začepljen nos, krvarenje iz nosa, sužavanje dišnih puteva u plućima što uzrokuje poteškoće s disanjem, kašalj, iritacije grla, suha usta, proljev, kontaktni dermatitis, gubitak kose, osip kože s bijelo srebrnim izgledom (osip u obliku psorijaze), Peyronijeva bolest (koja može uzrokovati zakrivljenost penisa), teško disanje, alergijska reakcija u obliku osipa, koprivnjače, svrbeža koja u rijetkim slučajevima može uzrokovati oticanje usana, očiju i usta, piskanje pri disanju ili teške kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Kao i drugi lijekovi koji se primjenjuju u oko, timolol se apsorbira u krv. To može uzrokovati slične nuspojave kakve su opažene s beta blokatorima koji se uzimaju kroz usta. Učestalost nuspojava nakon lokalne oftalmološke primjene niža je nego kad se lijekovi uzimaju, na primjer, kroz usta ili ubrizgavaju injekcijom. Navedene dodatne nuspojave uključuju reakcije opažene uz sve beta blokatore kad se primjenjuju za liječenje očnih stanja.

Nepoznato (učestalost se ne može odrediti iz dostupnih podataka):

Niska razina glukoze u krvi, zatajenje srca, vrsta poremećaja u srčanom ritmu, bolovi u trbuhu, povraćanje, bol u mišićima koja nije uzrokovana vježbanjem, seksualna disfunkcija.

Na koji način je Dorvis plus odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Dorvis plus odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Cosopt 20 mg/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Dorvis plus 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 plus?

Kako bi se osiguralo da se Dorvis plus 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 plus, 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 plus

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Dorvis plus 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina u promet u Republici Hrvatskoj dano je 26. srpnja 2016. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Dorvis plus, 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 plus 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina
(dorzolamid/timolol)**

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 plus 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina nositelja odobrenja Alvogen IPCo S.ar.l., dana 26. srpnja 2016. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje povišenog očnog tlaka u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta i s pseudoeksfolijativnim glaukomom, kada lokalna primjena beta-blokatora u monoterapiji nije dovoljna.

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

Djelatne tvari u lijeku Dorvis plus su dorzolamid i timolol. Obje djelatne tvari snižavaju povišeni očni tlak tako što smanjuju lučenje očne vodice, ali to čine različitim mehanizmima djelovanja. Dorzolamidklorid je snažan inhibitor karboanhidraze II u čovjeka. Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim procesima smanjuje se lučenje očne vodice, ponajprije usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona, uz posljedično smanjenje koncentracije natrija i tekućine. Timololmaleat neselektivni je blokator betaadrenergičkih receptora. Točan mehanizam kojim timololmaleat snižava očni tlak još nije posve jasan, premda ispitivanja pomoću fluoresceina i tonografska ispitivanja upućuju na pretpostavku da bi u prvom redu mogao djelovati na smanjenje stvaranja očne vodice. U nekim je ispitivanjima, međutim, uočen i blagi porast njezina istjecanja. Kombiniranim djelovanjem tih dviju djelatnih tvari postiže se jače sniženje intraokularnog tlaka negoli svakim od njih odvojeno. Lokalnom primjenom ovog lijeka snižava se povišeni intraokularni tlak, bez obzira na to je li njegov porast povezan s glaukomom ili nije. Povišeni intraokularni tlak glavni je čimbenik rizika u nastanku oštećenja očnoga živca i gubitku vidnog polja zbog glaukoma. Ovaj lijek snižava intraokularni tlak bez uobičajenih miotičkih nuspojava poput noćnog sljepila, akomodacijskog spazma i pupilarne konstrikcije.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Dorvis plus 20 mg/ml + 5 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 *Cosopt 20 mg/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina*, nositelja odobrenja Merck Sharp & Dohme B.V., odobrenog 1988. godine u Danskoj.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Lijek Dorvis plus 20 mg/ml + 5 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) i 5 mg timolola (u obliku timololmaleata).

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

II.2 Djelatna tvar

Dorzolamidklorid

Djelatna tvar dorzolamidklorid opisana je 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 dorzolamidklorid 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 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.

Timololmaleat

Djelatna tvar timololmaleat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Timololmaleat je bijeli do gotovo bijeli kristalni prašak ili bezbojni kristali, topljiv u vodi i etanolu (96 %). Molekula timolola sadrži jedan kiralni centar, a djelatna tvar je *S*-izomer.

Za djelatnu tvar timololmaleat također je korištena CEP procedura.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar timololmaleat 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 dvije serije djelatne tvari koji su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja djelatne tvari 5 godina uz čuvanje u odgovarajućem spremniku koji je također opisan u CEP-u.

II.3 Lijek

Dorvis plus 20 mg/ml + 5 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 Cosopt 20 mg/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina, s s istim sadržajem djelatnih 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 i Timolol 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 stabilnosti 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 plus je hibridni generički lijek referentnog lijeka *Cosopt 20 mg/ml + 5 mg/ml eye drops solution* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji. Dostavljeni su literaturni podaci, 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 i timolola već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari dorzolamid i timolol, 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 farmaceutske

ekvivalentni te je zaključeno da su ispitivani i referentni lijek za lokalnu primjenu i terapijski ekvivalentni.

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 plus.

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 plus odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni je generički lijek referentnog lijeka *Cosopt 20 mg/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Dorvis plus primjenjuje i djeluje lokalno, a sadrži iste djelatne tvari 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 plus 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina 26. srpnja 2016. godine.