

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Dorvis plus 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 20 mg dorzolamida (u obliku dorzolamidklorida) i 5 mg timolola (u obliku timololmaleata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 0,075 mg benzalkonijevog klorida (konzervans).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, bezbojna, blago viskozna otopina, praktički bez čestica, pH vrijednosti 5,0 – 6,0 i osmolalnosti 240 – 325 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doza je jedna kap lijeka Dorvis plus u konjunktivnu vrećicu zahvaćenog oka (očiju) dvaput na dan.

Ako se rabi još jedan lijek za oko, između uporabe Dorvis plus i drugog lijeka treba proći najmanje deset minuta.

Bolesnike treba upozoriti da operu ruke prije primjene i da paze kako vrh kapaljke ne bi došao u dodir s okom ili okolnim strukturama.

Bolesnike također treba uputiti da se otopine za oči, ukoliko se njima ne rukuje ispravno, mogu kontaminirati bakterijama koje uzrokuju infekcije očiju. Ako se primijenjuju kontaminirane otopine, može doći do teških oštećenja oka s posljedičnim gubitkom vida.

##### Način primjene

Dorvis plus je namjenjen za okularnu primjenu. Bolesnike treba obavijestiti o pravilnom rukovanju bočicama:

1. Prije prve primjene lijeka provjerite je li zaštitna traka na prednjem dijelu bočice neoštećena. Kod neotvorene bočice postoji procijep između poklopca i bočice.

2. Prvo operite ruke, a zatim povucite zaštitnu traku kako biste otvorili pakiranje. Nakon skidanja zaštitne trake, poklopac se može skinuti.
3. Kako biste otvorili bočicu, odvrnite poklopac okrećući ga u smjeru koji pokazuju strelice. Ne povlačite poklopac prema gore da biste ga odvojili od bočice. Povlačenje poklopca prema gore spriječiti će pravilno otvaranje bočice.
4. Zabacite glavu unatrag i blago povucite donji kapak tako da se napravi džep između donjeg kapka i oka.
5. Okrenite bočicu nadolje i lagano palcem ili kažiprstom pritisnite na označeno mjesto "Za pritisak prstom" dok Vam u oko ne kapne jedna kap, kako Vas je uputio Vaš liječnik. **PAZITE DA VRH KAPALJKE NE DOTAKNE KAPAK ILI OKO.**
6. Nakon primjene lijeka pritisnite prstom kut oka uz nos ili zatvorite oči na 2 minute. To pomaže da se spriječi ulazak lijeka u tijelo. Pri korištenju nazolakrimalne okluzije ili pri zatvaranju kapaka na 2 minute smanjuje se sistemska apsorpcija. To može dovesti do smanjenja sistemskih nuspojava i povećanja lokalne aktivnosti.
7. Ako je nakon prvog otvaranja bočice otežano kapanje, vratite poklopac zavrćući ga dokle god čvrsto ne prione uz bočicu (nemojte previše zategnuti poklopac). Nakon toga ponovo odvrnite poklopac okrećući ga u smjeru koji pokazuju strelice.
8. Korake 4 i 5 ponovite i s drugim okom, ako Vas je tako uputio liječnik.
9. Vratite poklopac zavrćući ga dokle god čvrsto ne prione uz bočicu. Strelica na lijevoj strani poklopca mora biti u ravnini sa strelicom na lijevoj strani naljepnice na bočici kako bi se osiguralo pravilno zatvaranje bočice. Nemojte previše zatezati poklopac jer možete oštetiti bočicu i poklopac.
10. Vrh kapaljke prilagođen je za otpuštanje jedne kapljice lijeka. Stoga **NE POVEĆAVAJTE RUPICU** na vrhu kapaljke.
11. Nakon što ste primijenili propisanu količinu lijeka, u bočici će ostati još nešto lijeka. To Vas ne treba zabrinjavati jer je količina lijeka namjerno nešto veća, tako da možete primijeniti punu količinu lijeka koju Vam je liječnik propisao. Ne pokušavajte iz bočice ukloniti višak lijeka.

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost u djece nije ispitana.

Sigurnost primjene u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nije ustanovljena. Za informacije o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi  $\geq 2$  i  $< 6$  godina starosti, vidjeti dio 5.1.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Dorvis plus je kontraindiciran u bolesnika:

- s reaktivnom bolesti dišnih putova, uključujući bronhalnu astmu ili povijest pojave bronhalne astme ili tešku kroničnu opstruktivnu bolest pluća.
- sa sinusnom bradikardijom, sindromom bolesnog sinusa, sinoatrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom drugog i trećeg stupnja koji nije kontroliran električnim stimulatorom srca, očitim zatajenjem srca, kardiogenim šokom.
- s teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) i hiperkloremijskom acidozom.
- s preosjetljivošću na jednu ili obje djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Spomenuti se podaci odnose na komponente lijeka i ne moraju vrijediti samo za njihovu kombinaciju.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Reakcije kardiovaskularnog/dišnog sustava

Kao i drugi topikalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, i ovaj se lijek može sistemski apsorbirati. Timololska komponenta lijeka je beta-blokator. Stoga su pri lokalnoj primjeni moguće iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih nuspojava koje se susreću i pri sistemskoj uporabi beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene je manja nego nakon sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

##### Srčani poremećaji

Bolesnici s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prizmental-ova angina i zatajenje srca) i na hipotenzivskoj terapiji beta-blokatorima, potrebno je pažljivo procijeniti i mora se razmotriti liječenje drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima mora se promatrati radi uočavanja znakova pogoršanja njihovih bolesti i javljanja nuspojava.

Zbog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta blokatori se smiju davati bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja samo s primjenom opreza.

##### Vaskularni poremećaji

Bolesnici s teškim perifernim smetnjama/poremećajima cirkulacije (npr. teški oblici Raynaudove bolesti/sindroma) moraju se liječiti s oprezom.

##### Respiratorni poremećaji

Respiratorne reakcije, uključujući smrt uslijed bronhospazma kod bolesnika s astmom, prijavljene su nakon primjene nekih oftalmoloških beta blokatora.

Dorvis plus se mora koristiti s oprezom, kod bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB) i samo ako potencijalna korist premašuje potencijalni rizik.

##### Oštećenje funkcije jetre

Ovaj lijek nije istražen u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre te ga u takvih bolesnika treba primijeniti s oprezom.

##### Imunologija i preosjetljivost

Kao i drugi topikalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, i ovaj se lijek može sistemski apsorbirati. Dorzolamid sadrži sulfonamidnu skupinu koja je prisutna i u sulfonamidima. Stoga su pri lokalnoj primjeni dorzolamida moguće sve vrste nuspojava koje se susreću i pri sistemskoj uporabi sulfonamida uključujući teške reakcije kao što su Steven-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako se pojave znaci ozbiljnih reakcija ili preosjetljivosti, primjenu lijeka je nužno prekinuti.

Pri uporabi ovog lijeka uočene su lokalne nuspojave na očima, slične onima koje se javljaju pri primjeni kapi za oči s dorzolamidkloridom. Ako se pojave takve reakcije, valja razmotriti prekid primjene ovog lijeka.

Za vrijeme uzimanja beta-blokatora, bolesnici koji u anamnezi imaju atopiju ili su imali teške anafilaktične reakcije na razne vrste alergena mogu biti reaktivniji na provokaciju takvim alergenima i kod njih može izostati odgovor na uobičajene doze adrenalina koji se koristi za liječenje anafilaktičkih reakcija.

##### Istodobno uzimanje drugih lijekova

Ako se bolesniku, koji je već primio sistemske beta blokatora, daje timolol, mogu se pojačati učinci na intraokularni tlak ili poznati učinci sistemskih beta blokatora. Odgovor tih bolesnika treba se pomno pratiti. Primjena 2 topička beta adrenergička blokirajuća agensa se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobno uzimanje dorzolamida i peroralnih inhibitora karboanhidraze.

#### Prekid terapije

Kao i u slučaju sistemski primjenjivanih beta-blokatora, ako je nužno obustaviti oftalmološku primjenu timolola u bolesnika s koronarnom bolesti srca, to treba učiniti postupno.

#### Dodatni učinci beta-blokatora

##### *Hipoglikemija/diabetes*

Liječenje beta-blokatorima može prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije u bolesnika s dijabetesom melitusom i osoba sklonih spontanoj hipoglikemiji te ih se stoga treba primijeniti s oprezom.

Liječenje beta-blokatorima može prikriti znakove hipertireoze. Naglom obustavom liječenja beta-blokatorima simptomi se mogu pogoršati.

#### Bolesti rožnice

Oftalmološki beta blokatori mogu uzrokovati suhoću očiju. Bolesnici s bolestima rožnice moraju se liječiti s oprezom.

##### *Anestezija tijekom operativnih zahvata*

Oftalmološki pripravci iz skupine beta blokatora, mogu blokirati učinke sistemskih beta agonista npr. adrenalina. Anesteziolog mora biti obaviješten ukoliko bolesnik uzima timolol.

Liječenje beta-blokatorima može pogoršati simptome mijastenije gravis.

#### Dodatni učinci inhibicije karboanhidraze

Peroralno uzimanje inhibitora karboanhidraze povezano je s urolitijazom zbog poremećaja acido-bazne ravnoteže, osobito u bolesnika s bubrežnim kamenacima u anamnezi. Premda pri primjeni ovog lijeka nisu uočeni poremećaji acido-bazne ravnoteže, ima rijetkih izvješća o pojavi urolitijaze. Budući da Dorvis plus sadrži topikalni inhibitor karboanhidraze za lokalnu primjenu, koji se apsorbira sistemski, u bolesnika s bubrežnim kamencima u anamnezi može postojati veći rizik pojave urolitijaze pri primjeni ovog lijeka.

#### Ostalo

U bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta nužna je i primjena drugih lijekova, uz one za snižavanje očnoga tlaka. Ovaj lijek nije istražen u bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta.

Zabilježena je pojava edema rožnice i ireverzibilne dekompenzacije rožnice u bolesnika s postojećim kroničnim oštećenjima rožnice i/ili prethodnom intraokularnom operacijom, a koji su uzimali dorzolamid. Postoji povećana mogućnost za razvojem edema rožnice u bolesnika s malim brojem endotelnih stanica. Potreban je oprez prilikom primjene Dorvis plusa ovoj skupini bolesnika.

U bolesnika koji su primali lijekove za sprječavanje stvaranja očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) zapažena je ablacija (odignuće) žilnice nakon filtracijske operacije.

Kao i kad je riječ o ostalim lijekovima protiv glaukoma, postoje izvješća o smanjenom odgovoru na timololmaleat pri njegovoj dugotrajnijoj oftalmološkoj primjeni. U kliničkim ispitivanjima, tijekom kojih su 164 bolesnika praćena najmanje tri godine, nije, međutim, uočena statistički značajna razlika u vrijednosti srednjega očnog tlaka nakon njegove početne stabilizacije.

#### Uporaba kontaktnih leća

Ovaj lijek sadrži konzervans benzalkonijev klorid. Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Potrebno je ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća.

### Benzalkonijev klorid

Ovaj lijek sadrži benzalkonijev klorid. Na temelju dostupnih, ograničenih podataka, nema razlike u profilu štetnih događaja u djece u usporedbi s odraslima. Općenito, oči u djece ipak pokazuju jaču reakciju na dani podražaj nego oči odraslih osoba. Iritacija može imati utjecaj na adherenciju djece u liječenju.

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena.

Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

### Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio 5.1.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija za lijek Dorvis plus.

U kliničkim se ispitivanjima ovaj lijek, bez dokaza o neželjenim interakcijama, primjenjivao istodobno sa sljedećim, sistemski primijenjenim lijekovima: ACE inhibitorima, blokatorima kalcijevih kanala, diureticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima uključujući acetilsalicilatnu kiselinu i hormonima (npr. s estrogenom, inzulinom i tiroksinom).

Postoji, međutim, mogućnost dodatnih učinaka i pojave hipotenzije i/ili izrazite bradikardije kad se kapi za oči s beta-blokatorima primjenjuju istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, lijekovima koji smanjuju sadržaj kateholamina ili beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmicima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, kvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoaminoksidaze (MAO).

Prijavljeni su slučajevi sistemske beta-blokade (npr. usporenje pulsa, depresija) pri istodobnoj primjeni inhibitora CYP2D6 (npr. kinidina, paroksetina, fluoksetina) i timolola.

Premda sam Dorvis plus djeluje slabo ili uopće ne djeluje na veličinu zjenice, ima povremenih izvješća o pojavi midrijaze pri istodobnoj primjeni adrenalina (epinefrina) i oftalmoloških beta-blokatora.

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika.

Peroralni beta-adrenergički lijekovi mogu pogoršati povratnu („rebound“) hipertenziju, koja može uslijediti nakon prestanka primjene klonidina.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Dorvis plus se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

### *Dorzolamid*

Do sada nisu bila provedena ispitivanja u trudnica. Kod ženki kunića koje su primile dorzolamid u maternotoksičnim dozama došlo je do teratogenog učinka (vidjeti dio 5.3).

### *Timolol*

Nema dovoljno podataka o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije primjenjivati u trudnica osim ako to nije neophodno. Da bi se smanjila sistemska apsorpcija vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka klinička ispitivanja nisu otkrila malformacijske učinke, ali su pokazala rizik od intrauterinog zastoja u rastu kod peroralne primjene beta-blokatora. Osim toga, kada su se beta-blokatori primjenjivali prije poroda, opaženi su znakovi beta-blokade (npr., bradikardija, hipotenzija,

respiratorni distres i hipoglikemija) u novorođenčadi. Ako se ovaj lijek primjenjuje prije poroda, novorođenče je potrebno pažljivo nadzirati tijekom prvih dana života.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dorzolamid u majčino mlijeko. U štakorica koje su dojile i primale dorzolamid, uočeno je smanjenje težine njihovih potomaka. Beta blokatori izlučuju se u majčino mlijeko. No, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko, nije vjerojatno da će u majčinom lijeku biti prisutne dovoljne količine da bi izazvale kliničke simptome beta-blokade u dojenčeta. Da bi se smanjila sistemska apsorpcija vidjeti dio 4.2.

Ne preporučuje se dojenje ako je potrebno liječenje lijekom Dorvis plus.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena klinička ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U nekih su bolesnika moguće nuspojave, poput zamagljenog vida, koje mogu utjecati na njihovu sposobnost upravljanja motornim vozilima i/ili rade sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

U kliničkim ispitivanjima uočene nuspojave bile su konzistentne s onima koje su već prije zamijećene pri uzimanju dorzolamidklorida i/ili timololmaleata.

Tijekom kliničkih ispitivanja liječeno je 1035 bolesnika. Oko 2,4% svih bolesnika prekinulo je liječenje radi lokalnih nuspojava na očima, a oko 1,2% svih bolesnika radi lokalnih reakcija koje su upućivale na alergiju ili preosjetljivost (npr. upala očnih kapaka i konjuktivitisa).

Kao i drugi oftalmološki lijekovi za topikalnu primjenu, timolol se apsorbira u sistemska cirkulaciju. To može izazvati nuspojave slične onima opaženima uz sistemske beta-blokatore. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene.

Tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet, uočene su sljedeće nuspojave koje se pripisuju lijeku ili nekom od njegovih sastojaka, s učestalošću: vrlo često:  $\geq 1/10$ ; često:  $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ; manje često:  $\geq 1/1000$  do  $<1/100$  i rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ; nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

<i>Klasifikacija organskih sustava</i>	<i>Formulacija</i>	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato**</i>
Premećaji imunološkog sustava	Dorzolamid +Timolol kombinacija				znakovi i simptomi sistemskih alergijskih reakcija uključujući angioedem, urtikariju, pruritis, osip, anafilaksiju	
	Timololmaleat kapi za oko, otopina				znakovi i simptomi sistemskih alergijskih reakcijauključujući i angioedem, urtikariju, lokalizirani i	pruritis

					generalizirani osip, anafilaksiju	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Timololmaleat kapi za oko, otopina					hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Timololmaleat kapi za oko, otopina			depresija*	nesanica*, noćne more*, gubitak pamćenja	halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	Dorzolamid klorid kapi za oko, otopina		glavobolja*		omaglica*, parestezija*	
	Timololmaleat kapi za oko, otopina		glavobolja*	omaglica*, sinkopa*	parestezija*, povećanje znakova i simptoma mijastenije gravis, smanjen libido*, cerebrovaskularni incident*, cerebralna ishemija	
Poremećaji oka	Dorzolamid +Timolol kombinacija	pečenje i žarenje	konjuktivitis, zamućeni vid, erozija rožnice, svrbež očiju, suženje oka			
	Dorzolamid klorid kapi za oko, otopina		upala očnog kapka*, iritacija očnog kapka*	iritociklitis*	iritacija s crvenilom*, bol*, stvaranje krmelja*, prolazna kratkovidnost (koja nestaje s prekidom liječenja), edem rožnice*, sniženi očni tlak*, odignuće žilnice (nakon filtracijske operacije)*	osjećaj stranog tijela u oku, fotofobija
	Timololmaleat kapi za oko, otopina		znakovi i simptomi iritacije oka uključujući blefaritis*, keratitis*, smanjena osjetljivost žilnice i suhoća očiju*	poremećaj vida uključujući refraktivne promjene (u nekim slučajevim zbog prestanka miotičke terapije)*	ptoza, diplopija, odignuće žilnice nakon filtracijske operacije* (vidjeti dio 4.4)	svrbež, suženje, crvenilo, zamućen vid, erozija rožnice
Poremećaji uha i labirinta	Timololmaleat kapi za oko, otopina				tinitus*	
Srčani poremećaji	Timololmaleat kapi za oko, otopina			bradikardija*	bol u prsištu*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivno zatajenje srca*,	atrioventrikularni blok, zatajenje srca

					srčani infarkt*, srčani blok	
	Dorzolamid klorid kapi za oko, otopina					palpitacije, tahikardija
Krvožilni poremećaji	Timololmaleat kapi za oko, otopina				hipotenzija*, kludikacija, Raynaudov fenomen *, hladne šake i stopala*	
	Dorzolamid klorid kapi za oko, otopina					hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dorzolamid +Timolol kombinacija		sinusitis		nedostatak zraka, respiratorno zatajenje, rinitis, rijetko bronhospazam	
	Dorzolamid klorid kapi za oko, otopina				epistaksa*	dispneja
	Timololmaleat kapi za oko, otopina			dispneja*	brohospazam (najčešće u bolesnika s već postojećim bronhospazmički m stanjima)*, respiratorno zatajenje, kašalj*	
Poremećaji probavnog sustava	Dorzolamid +Timolol kombinacija	disgeuzija				
	Dorzolamid klorid kapi za oko, otopina		mučnina*		iritacije grla, suha usta*	
	Timolol maleat kapi za oko, otopina			mučnina*, dispepsija*	dijareja, suha usta*	disgeuzija, bol u abdomenu, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Dorzolamid +Timolol kombinacija				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	Dorzolamid klorid kapi za oko, otopina				osip*	
	Timololmaleat kapi za oko, otopina				alopecija*, osip sličan psorijazi ili pogoršanje psorijaze*	kožni osip
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	Timolo maleat kapi za oko, otopina				sistemske eritemski lupus	mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog	Dorzolamid +Timolol kombinacija			urolitijaza		

sustava						
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Timololmaleat kapi za oko, otopina				Peyronijeva bolest*, smanjen libido	seksualna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Dorzolamid klorid kapi za oko, otopina		astenija/ umor*			
	Timololmaleat kapi za oko, otopina			astenija/ umor*		

\*ove nuspojave su uočene uz fiksnu kombinaciju dorzolamida i timolola u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

\*\* dodatne nuspojave su uočene u oftamoloških beta blokatora i mogu se potencijalno javiti i u fiksnoj kombinaciji dorzolamida i timolola.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

Nema dostupnih podataka o predoziranju slučajno ili namjerno peroralno uzetim dorzolamid/timololom u ljudi.

#### Simptomi

U izvješćima o nenamjernom predoziranju kapima za oko s timololmaleatom uočeni su sustavni učinci slični onima zabilježenima pri sustavnom uzimanju beta-adrenergičkih blokatora, kao što su omaglica, glavobolja, nedostatak zraka, bradikardija, bronhospazam i zastoje srca. Najčešći znaci i simptomi koji se mogu očekivati pri predoziranju dorzolamidom su neravnoteža elektrolita, pojava acidotičnog stanja i mogući učinci na središnji živčani sustav.

Postoje samo ograničeni podaci o nenamjernom i namjernom predoziranju peroralno uzetim dorzolamidkloridom u ljudi. Pri peroralnom uzimanju uočena je somnolencija. Pri lokalnoj primjeni uočene su mučnina, omaglica, glavobolja, umor, neuobičajeni snovi i disfagija.

#### Liječenje

Liječenje pri predoziranju mora biti simptomatsko i suportivno. Potrebno je pratiti razinu elektrolita u serumu (osobito kalija) i pH krvi. Ispitivanja su pokazala da se timolol ne uklanja lako dijalizom.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje glaukoma, Beta-blokatori.

ATK oznaka: S01ED51

#### Mehanizam djelovanja

Dorvis plus sadrži dvije djelatne tvari: dorzolamidklorid i timololmaleat. Obje djelatne tvari snižuju povišeni očni tlak tako što smanjuju lučenje očne vodice, ali to čine različitim mehanizmima djelovanja.

Dorzolamidklorid snažan je inhibitor karboanhidraze II u čovjeka. Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim procesima smanjuje se sekrecija očne vodice, ponajprije usporavanjem stvaranja

bikarbonatnih iona, uz posljedično smanjenje koncentracije natrija i tekućine. Timololmaleat neselektivni je blokator beta-adrenergičkih 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 snizuje 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 patogenezi oštećenja očnoga živca i gubitku vidnog polja zbog glaukoma. Ovaj lijek snizuje intraokularni tlak bez uobičajenih miotičkih nuspojava poput noćnog sljepila, akomodacijskog spazma i pupilarne konstrikcije.

### Farmakodinamički učinci

#### *Klinički učinci*

Provedena su klinička ispitivanja u trajanju do 15 mjeseci kojima se uspoređivalo djelovanje kombinacije dorzolamida/timolola primijenjene dvaput na dan (ujutro i navečer) na snižavanje intraokularnog tlaka (IOT), u odnosu na pojedinačno ili istodobno primijenjen 0,5% timolol i 2,0% dorzolamid u bolesnika s glaukomom ili povišenim očnim tlakom, u kojih se istodobno uzimanje tih lijekova smatralo primjerenim u kliničkom ispitivanju. Ispitivanja su obuhvatila i dotad neliječene bolesnike, kao i one čija se bolest nije primjerenom mogla nadzirati samo timololom. Većina je bolesnika prije uključivanja u ispitivanje liječena topikalnim beta-blokatorom. Analiza rezultata kombiniranih ispitivanja pokazala je da se kombinacijom dorzolamid/timolol primijenjenom dvaput na dan postiže veće sniženje IOT nego samo 2% dorzolamidom primijenjenim triput na dan ili 0,5% timololom primijenjenim dvaput na dan. Učinak kombinacije dorzolamid/timolol primijenjene dvaput na dan na sniženje IOT bio je jednak onome koji je postignut pri istodobnoj primjeni dorzolamida dvaput na dan i timolola dvaput na dan. Djelovanje kombinacije dorzolamid/timolola primijenjene dvaput na dan na sniženje IOT dokazano je mjerenjem tlaka više puta tijekom dana i taj se učinak održao i pri dugotrajnoj primjeni.

#### Pedijatrijska populacija

Provedeno je kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 3 mjeseca s primarnim ciljem dokumentiranja sigurnosti primjene 2% oftalmološke otopine dorzolamidklorida u djece u dobi do 6 godina. U tom je ispitivanju 30 bolesnika u dobi od 2 do 6 godina, čiji IOT nije bio adekvatno kontroliran s monoterapijom dorzolamidom ili timololom, primijenjena kombinacija dorzolamid/timolol u otvorenoj fazi ispitivanja. Djelotvornost u tih bolesnika nije bila utvrđena. U toj maloj skupini bolesnika, primjena kombinacije dorzolamid/timolol dvaput na dan uglavnom se dobro podnosila te je 19 bolesnika završilo period liječenja, a 11 ih je prekinulo liječenje zbog kirurškog zahvata, promjene terapije ili drugih razloga.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Dorzolamidklorid

Za razliku od inhibitora karboanhidraze koji se uzimaju peroralno, lokalna primjena dorzolamidklorida omogućava da djelatna tvar djeluje izravno na oko i u manjim dozama, čime se smanjuje i sistemska izloženost njegovu djelovanju. Klinička su ispitivanja pokazala da je na taj način moguće sniziti IOT i bez poremećaja acido-bazne ravnoteže i promjena svojstava elektrolita koje prate peroralnu primjenu inhibitora karboanhidraze.

Dorzolamid ulazi u periferni krvotok i pri lokalnoj primjeni. Da bi se procijenila veličina sistemske inhibicije karboanhidraze pri lokalnoj primjeni lijeka, mjerene su koncentracije djelatne tvari i metabolita u plazmi i eritrocitima (ER) te inhibicija aktivnosti karboanhidraze u ER. Dorzolamid se nakuplja u ER tijekom dugotrajne uporabe zbog selektivnog vezanja na karboanhidrazu II (KA-II), a u plazmi se u slobodnom obliku održava u krajnje niskim koncentracijama. Iz matične djelatne tvari nastaje jedan jedini N-dezetilni metabolit koji slabije koči aktivnost KA-II od matične djelatne tvari,

ali koči i aktivnost manje djelatnog izoenzima karboanhidraze I (KA-I). Metabolit se također nakuplja u ER gdje se veže ponajprije na KA-I. Dorzolamid se umjereno veže na proteine plazme (oko 33%). Dorzolamid se primarno izlučuje u mokraću, i to u nepromijenjenu obliku. Njegov se metabolit isto izlučuje u mokraću. Nakon prestanka liječenja dorzolamid se ispire iz ER na način koji nije linearan, zbog čega mu se koncentracija najprije naglo smanjuje, a potom slijedi razdoblje sporijeg uklanjanja, s poluvremenom eliminacije od oko četiri mjeseca.

Kad se dorzolamid davao peroralno, radi simulacije maksimalne sustavne izloženosti kakva postoji nakon njegove dugotrajne lokalne oftalmološke primjene, stanje ravnoteže je postignuto nakon 13 tjedana. Pri stanju ravnoteže u plazmi naoko nije bilo slobodne djelatne tvari ni njenih metabolita; stupanj inhibicije CA u ER bio je manji od onog koji se drži nužnim za postizanje farmakološkog djelovanja na funkcije bubrega i dišnog sustava. Slični su farmakokinetički rezultati dobiveni i pri dugotrajnoj lokalnoj primjeni dorzolamidklorida. U nekih starijih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (izmjeren CrCl 30-60 ml/min.) uočene su, međutim, više koncentracije metabolita u ER, ali nisu uočene nikakve značajne razlike u stupnju inhibicije karboanhidraze ni klinički značajne sustavne nuspojave koje bi se mogle pripisati tom nalazu.

#### Timololmaleat

U ispitivanju plazmatskih koncentracija djelatne tvari u 6 ispitanika određivala se sistemska izloženost timololu nakon lokalne primjene kapi za oko s timololmaleatom 0,5%, dvaput na dan. Srednja vršna koncentracija u plazmi nakon jutarnje doze iznosila je 0,46 ng/ml, a nakon poslijepodnevnice doze 0,35 ng/ml.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Oftalmološki i sistemski sigurnosni profil pojedinih djelatnih tvari je dobro poznat.

#### Dorzolamid

Pri primjeni maternalno toksičnih doza dorzolamida, kod zečeva su bile primijećene anomalije kralježaka povezane s metaboličkom acidozom.

#### Timolol

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak.

Nadalje, nisu uočene nuspojave na očima kod životinja liječenih lokalno primijenjenom oftalmološkom otopinom dorzolamidklorida i timololmaleata ili istodobnom primjenom dorzolamidkloridom i timololmaleatom. Ispitivanja svake od djelatnih tvari *in vitro* i *in vivo* nisu uputila na mogućnost da bi mogle djelovati mutageno. Stoga se pri terapijskoj primjeni kombinacije dorzolamid/timolol u čovjeka ne očekuje nikakav znatniji rizik za njegovu sigurnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)  
natrijev citrat (E331)  
hidroksietilceluloza  
benzalkonijev klorid  
natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH vrijednosti otopine)  
voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

Neotvorena bočica:

2 godine

Nakon prvog otvaranja bočice:

28 dana

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

5 ml otopine u bijeloj plastičnoj (LDPE) bočici (od 10 ml) s umetkom (LDPE) za kapanje i plastičnim (HDPE + LDPE) zatvaračem te zaštitnim prstenom, 1 bočica u kutiji.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Češka

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-091461330

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. srpanj 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 05. listopad 2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26.01.2026.