

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Vizidor 20 mg/ml kapi za oko, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 20 mg dorzolamida (u obliku dorzolamidklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina

Bistra, bezbojna, blago viskozna vodena otopina s pH između 5,0 i 6,0 i osmolalnosti *od 270 do 310* mOsM/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Vizidor kapi za oko, otopina, indiciran je:

- kao potporna terapija beta-blokatorima
- kao monoterapija u bolesnika koji ne reagiraju na beta-blokatore ili u kojih su beta-blokatori kontraindicirani

za liječenje povišenog intraokularnog tlaka u slučaju:

- očne hipertenzije
- glaukoma otvorenog kuta
- pseudoeksfolijativnog glaukoma

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Kada se lijek primjenjuje kao monoterapija, doza je jedna kap dorzolamida koja se primjenjuje u konjunktivnu vrećicu zahvaćenog oka ili očiju tri puta dnevno.

Kada se lijek primjenjuje kao potporna terapija zajedno s oftalmološkim beta-blokatorom, doza je jedna kap dorzolamida koja se primjenjuje u konjunktivnu vrećicu zahvaćenog oka ili očiju dva puta dnevno.

Prilikom zamjene nekog drugog oftalmološkog lijeka protiv glaukoma dorzolamidom potrebno je prekinuti primjenu tog drugog lijeka nakon odgovarajućeg doziranja jednog dana te započeti s primjenom dorzolamida sljedećeg dana.

Ako se upotrebljava više od jednog lokalnog oftalmološkog lijeka, treba ih primjenjivati u razmaku od najmanje deset minuta.

Bolesnike je potrebno uputiti da operu ruke prije primjene i da izbjegavaju doticaj vrha spremnika s okom ili okolnim strukturama.

Bolesnike je također potrebno uputiti da otopine za oči, ako se njima nepravilno rukuje, mogu postati kontaminirane uobičajenim bakterijama za koje je poznato da uzrokuju infekcije oka. Teško oštećenje oka i naknadni gubitak vida mogu biti posljedica primjene kontaminiranih otopina.

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.

Vizidor kapi za oko, otopina, sterilna je otopina koja ne sadrži konzervans. Otopina iz višedoznog spremnika može se upotrebljavati najviše 28 dana nakon prvog otvaranja za primjenu u zahvaćeno oko (oči).

#### Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni dorzolamida (formulacija s konzervansom) u pedijatrijskoj populaciji tri puta dnevno. (Za informacije o doziranju u pedijatrijskoj populaciji vidjeti dio 5.1).

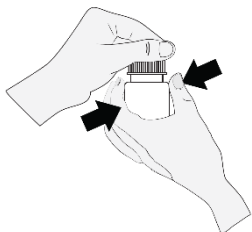
#### Način primjene

##### **Prije primjene kapi za oko:**

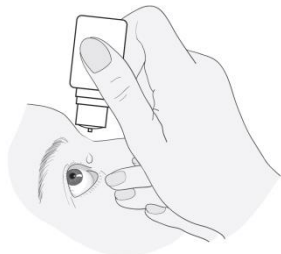
- Korisnike je potrebno uputiti da operu ruke prije otvaranja bočice.
- Korisnike je također potrebno uputiti da ne primjenjuju ovaj lijek ako prije prve upotrebe bočice uoče da je hermetički zatvarač na grlu bočice koji je osjetljiv na narušavanje cjelovitosti slomljen.
- Kada se lijek primjenjuje prvi put, prije ukapavanja kapi u oko bolesnik treba isprobati upotrebu bočice s kapaljkom tako da je polako stisne radi ispuštanja jedne kapi u zrak, podalje od oka.
- Kada je bolesnik siguran da može ukapati jednu po jednu kap, bolesnik se treba namjestiti u položaj koji je najugodniji za ukapavanje kapi (bolesnik može sjesti, leći na leđa ili stajati ispred zrcala).

##### **Primjena:**

1. Bočicu je potrebno držati izravno ispod čepa, a čep je potrebno okrenuti za otvaranje bočice. Da bi se izbjegla kontaminacija otopine, vrh bočice ne smije ništa dodirivati.



2. Bolesnik treba nagnuti glavu unatrag i držati bočicu iznad oka.

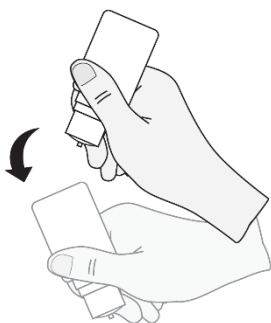


3. Bolesnik treba lagano povući donji kapak prema dolje radi stvaranja džepa između kapka i oka i treba usmjeriti pogled prema gore. Bočicu je potrebno nježno stisnuti u sredini, a kap se treba ispustiti u oko bolesnika. Imajte na umu da između stiskanja bočice i ispuštanja kapi može proći nekoliko sekundi. Bočica se ne smije prejako stisnuti.

4. Bolesnik treba ukapati jednu kap u zahvaćeno oko (oči) u skladu s uputama liječnika. Bolesnik treba trepnuti nekoliko puta tako da se kap proširi po oku te je bolesnika potrebno uputiti da potraži savjet liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre ako nije siguran kako primijeniti lijek.

5. Bolesnik treba zatvoriti oko i pritisnuti prstom unutarnji kut oka na približno 2 minute. To pomaže da se spriječi ulazak lijeka u ostatak tijela.

6. Upute od 2. do 5. koraka potrebno je ponoviti za ukapavanje u drugo oko, ako je potrebno. Bolesniku je potrebno dati jasne upute ako je potrebno liječenje samo jednog oka, a ako je to slučaj, potrebno je navesti koje je oko zahvaćeno.



7. Nakon upotrebe i prije vraćanja čepa bočicu je potrebno jednom protresti tako da je usmjerena prema dolje, bez dodirivanja vrha bočice s kapaljkom, da bi se uklonili bilo kakvi ostaci tekućine na vrhu. To je potrebno učiniti da bi se osiguralo dovođenje naknadnih kapi.

8. Nakon primjene svih doza u bočici će ostati određena količina lijeka Vizidor. Bolesnik ne treba biti zabrinut jer je dodana dodatna količina lijeka Vizidor te će bolesnik dobiti punu količinu lijeka Vizidor koju je propisao liječnik. Potrebno je izbjegavati primjenu viška lijeka koji je preostao u bočici nakon što je bolesnik dovršio tijek liječenja.

Bolesnici ne smiju primjenjivati kapi za oko duže od 28 dana nakon prvog otvaranja bočice.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dorzolamid nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) ili hiperkloremičnom acidozom. S obzirom na to da se dorzolamid i njegovi metaboliti pretežno izlučuju putem bubrega, dorzolamid je stoga kontraindiciran u tih bolesnika.

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

Dorzolamid nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre te se stoga treba oprezno primjenjivati u tih bolesnika.

Za liječenje bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta potrebne su terapijske intervencije kao dodatak lijekovima za očnu hipotenziju. Dorzolamid nije ispitan u bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta.

Dorzolamid sadrži sulfonamidnu skupinu, koja je također prisutna u sulfonamidima i apsorбира se sistemski iako se primjenjuje lokalno. Stoga se iste vrste nuspojava koje se mogu pripisati sulfonamidima mogu javiti kod lokalne primjene, uključujući teške reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako se pojave znakovi teških reakcija ili preosjetljivosti, prekinite primjenu ovog lijeka.

Terapija oralnim inhibitorima karboanhidraze povezana je s urolitijazom kao posljedicom poremećaja ravnoteže kiselina i lužina, posebice u bolesnika s bubrežnim kamencima u povijesti bolesti. Iako kod primjene dorzolamida nisu uočeni nikakvi poremećaji ravnoteže kiselina i lužina, rijetko je prijavljena urolitijaza. S obzirom na to da je dorzolamid lokalni inhibitor karboanhidraze koji se apsorбира sistemski, bolesnici s bubrežnim kamencima u povijesti bolesti mogu biti izloženi povećanom riziku od urolitijaze tijekom primjene dorzolamida.

Ako se uoče alergijske reakcije (npr. konjunktivitis i reakcije na kapcima), potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Postoji mogućnost aditivnog učinka na poznate sistemske učinke inhibicije karboanhidraze u bolesnika koji primaju oralni inhibitor karboanhidraze i dorzolamid. Ne preporučuje se istodobna primjena dorzolamida i oralnih inhibitora karboanhidraze.

Edemi rožnice i ireverzibilne dekompenzacije rožnice prijavljeni su tijekom primjene višestrukih doza dorzolamida (formulacija s konzervansom) u bolesnika s postojećim kroničnim oštećenjima rožnice i/ili s poviješću intraokularne operacije. Dorzolamid za lokalnu primjenu potrebno je primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.

Efuzija žilnice koja se javila istodobno s hipotonijom oka prijavljena je nakon postupaka filtracije uz primjenu vodenih supresivnih terapija.

Bolesnici s poviješću kontaktne preosjetljivosti na srebro ne smiju primjenjivati ovaj lijek jer raspršene kapi mogu sadržavati tragove srebra.

Vizidor nije ispitan u bolesnika koji nose kontaktne leće.

#### Pedijatrijska populacija

Dorzolamid nije ispitan u bolesnika gestacijske dobi manje od 36 tjedana i u dobi od manje od tjedan dana. Bolesnici sa značajno nezrelim bubrežnim kanalčićima smiju primati dorzolamid samo nakon pažljive procjene omjera rizika i koristi zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze.

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

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija lijekova s dorzolamidom.

U kliničkim ispitivanjima dorzolamid se primjenjivao istodobno sa sljedećim lijekovima bez dokaza o štetnim interakcijama: oftalmološkom otopinom timolola, oftalmološkom otopinom betaksolola i sustavnim lijekovima, uključujući inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), blokatore kalcijevih kanala, diuretike, nesteroidne protuupalne lijekove, uključujući aspirin, i hormone (npr. estrogen, inzulin, tiroksin).

Povezanost između dorzolamida i miotika i adrenergičkih agonista nije u potpunosti procijenjena tijekom liječenja glaukoma.

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

##### Trudnoća

Dorzolamid se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće. Nema podataka ili postoji ograničena količina podataka o primjeni dorzolamida u trudnica. U kunića je dorzolamid doveo do teratogenih učinaka pri dozama toksičnima za majku (vidjeti dio 5.3).

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se metaboliti dorzolamida u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da se dorzolamid/metaboliti izlučuju u mlijeko. Potrebno je donijeti odluku o prekidu dojenja ili prekidu primjene / suzdržavanju od primjene lijeka Vizidor te uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku. Rizik za novorođenčad/dojenčad ne može se isključiti.

##### Plodnost

Podaci iz ispitivanja na životinjama ne ukazuju na učinak liječenja dorzolamidom na plodnost muškaraca i žena. Nema dovoljno podataka o ispitivanjima u ljudi.

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

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Moguće nuspojave kao što su omaglica i smetnje vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

U multicentričnom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom (dorzolamid u višestrukim dozama) kontroliranom križnom ispitivanju koje se provodilo tijekom dva razdoblja i u kojem se lijek primjenjivao u višestrukim dozama, sigurnosni profil dorzolamida bez konzervansa bio je sličan dorzolamidu u višestrukim dozama.

Dorzolamid u višestrukim dozama (formulacija s konzervansom) ispitan je u više od 1400 pojedinaca u kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima. U dugoročnim ispitivanjima provedenima na 1108 ispitanika liječenih dorzolamidom u višestrukim dozama u obliku monoterapije ili potporne terapije zajedno s oftalmološkim beta-blokatorom, najčešći uzrok prekida liječenja bile su nuspojave u očima povezane s lijekom koje su se javile u otprilike 3 % ispitanika, a to su primarno bili konjunktivitis i reakcije na kopcima.

Sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom kliničkih ispitivanja ili tijekom razdoblja nakon stavljanja dorzolamida u promet:

[*Vrlo često: ( $\geq 1/10$ ), često: (od  $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), manje često: (od  $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rijetko: (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)]*

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja		omaglica, parestezija	
<i>Poremećaji oka</i>	peckanje i žarenje	površinski točkasti keratitis, suzenje, konjunktivitis, upala kapka, svrbež u oku, nadražnost kapka, zamagljen vid	iridociklitis	nadraženost s crvenilom, bol, stvaranje krmelja, prolazna miopija (koja nestaje nakon prekida liječenja), edem rožnice, hipotonija oka, efuzija žilnice nakon filtracijske operacije	osjećaj stranog tijela u oku
<i>Srčani poremećaji</i>					palpitacije, tahikardija

<b>Krvožilni poremećaji</b>					hipertenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>				epistaksa	dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		mučnina, gorak okus		nadraženost grla, suha usta	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				urolitijaza	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		astenija/umor		preosjetljivost: znakovi i simptomi lokalnih reakcija (palpebralne reakcije) te sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju i svrbež, osip, nedostatak zraka, rijetko bronhospazam	

Pretrage: dorzolamid nije bio povezan s klinički značajnim poremećajima elektrolita.

Pedijatrijska populacija:

Vidjeti dio 5.1

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava** navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9 Predoziranje**

Dostupne su samo ograničene informacije o predoziranju u ljudi zbog slučajnog ili namjernog gutanja dorzolamidklorida.

##### Simptomi

Kod gutanja su prijavljeni sljedeći simptomi: pospanost; kod lokalne primjene prijavljeni su sljedeći simptomi: mučnina, omaglica, glavobolja, umor, neuobičajeni snovi i disfagija.

##### Liječenje

Liječenje treba biti simptomatsko i potporno. Može doći do neravnoteže elektrolita i razvoja acidoze, a mogući su i učinci na središnji živčani sustav. Potrebno je pratiti razinu elektrolita u serumu (posebno kalija) i pH vrijednosti krvi.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje glaukoma i miotici, inhibitori karboanhidraze, dorzolamid, ATK oznaka: S01EC03

##### Mehanizam djelovanja

Karboanhidraza (CA) enzim je koji se nalazi u mnogim tkivima, uključujući oko. U ljudi karboanhidraza postoji u obliku više izoenzima, a najaktivnija je karboanhidraza II (CA-II) koja se primarno nalazi u crvenim krvnim stanicama (eritrocitima), ali i u drugim tkivima. Inhibicija karboanhidraze u cilijarnim izdancima u oku smanjuje izlučivanje očne vodice. Posljedica je smanjenje intraokularnog tlaka (IOP).

Vizidor sadrži dorzolamidklorid, snažan inhibitor humane karboanhidraze II. Nakon lokalne primjene u oko dorzolamid smanjuje povišeni intraokularni tlak, neovisno o tomu je li povezan s glaukomom ili ne. Povišeni intraokularni tlak glavni je čimbenik rizika u patogenezi oštećenja očnog živca i gubitka vidnog polja. Dorzolamid ne uzrokuje sužavanje zjenica i snižava intraokularni tlak bez nuspojava kao što su noćna sljepoća ili grč akomodacije. Dorzolamid ima minimalan ili nikakav učinak na brzinu otkucaja srca ili krvni tlak.

Lokalno primijenjeni beta-adrenergički blokatori također snižavaju intraokularni tlak tako što smanjuju izlučivanje očne vodice, ali imaju drugačiji mehanizam djelovanja. Ispitivanja su pokazala da dodatak dorzolamida beta-blokatoru za lokalnu primjenu dovodi do dodatnog snižavanja intraokularnog tlaka; ovaj nalaz u skladu je s prijavljenim aditivnim učincima beta-blokatora i oralnih inhibitora karboanhidraze.



## Klinička učinkovitost i sigurnost

### *Odrasli bolesnici*

U bolesnika s glaukomom ili očnom hipertenzijom učinkovitost dorzolamida koji se primjenjivao tri puta dnevno kao monoterapija (početni IOP  $\geq$  23 mmHg) ili dva puta dnevno kao potporna terapija tijekom primanja oftalmoloških beta-blokatora (početni IOP  $\geq$  22 mmHg) dokazana je u kliničkim ispitivanjima velikog opsega koja su trajala najviše godinu dana. Učinak dorzolamida kao monoterapije i potporne terapije na snižavanje intraokularnog tlaka dokazan je tijekom dana i taj je učinak održavan tijekom dugoročne primjene. Učinkovitost tijekom dugoročne monoterapije bila je slična betaksololu i nešto manja u odnosu na timolol. Kada se primjenjivao kao potporna terapija oftalmološkim beta-blokatorima, dorzolamid je pokazao dodatno snižavanje intraokularnog tlaka koje je bilo slično pilokarpinu od 2 % koji se primjenjivao četiri puta dnevno.

U multicentričnom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom (dorzolamid u višestrukim dozama) kontroliranom križnom ispitivanju koje se provodilo tijekom dva razdoblja i u kojem se lijek primjenjivao u višestrukim dozama u 152 ispitanika s povišenim intraokularnim tlakom prilikom utvrđivanja početnih vrijednosti (početni IOP  $\geq$  22 mmHg) u jednom ili oba oka, dorzolamid bez konzervansa imao je učinak na snižavanje intraokularnog tlaka koji je bio jednak učinku dorzolamida u višestrukim dozama. Sigurnosni profil dorzolamida bez konzervansa bio je sličan dorzolamidu u višestrukim dozama.

### Pedijatrijska populacija

Multicentrično, dvostruko slijepo, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje u trajanju od tri mjeseca provedeno je u 184 (122 za dorzolamid) pedijatrijskih ispitanika u dobi od jednog tjedna do manje od šest godina koji pate od glaukoma ili povišenog intraokularnog tlaka (početni IOP  $\geq$  22 mmHg) radi procjene sigurnosti dorzolamida (formulacija s konzervansom) kada se lijek primjenjuje lokalno t.i.d. (tri puta dnevno). Otprilike polovici ispitanika u objema skupinama za liječenje bio je dijagnosticiran kongenitalni glaukom; ostale česte etiologije bile su Sturge-Weberov sindrom, disgeneza iridokornealnog mezenhima i afakija. Raspodjela prema dobi i liječenju u fazi monoterapije bila je sljedeća:

	Dorzolamid od 2 %	Timolol
Dob skupine < 2 godine	N = 56 Raspon dobi: od 1 do 23 mjeseca	Otopina timolola za stvaranje gela (GS) od 0,25 %, N = 27 Raspon dobi: od 0,25 mjeseci do 22 mjeseca
Dob skupine $\geq$ 2 godine i < 6 godina	N = 66 Raspon dobi: od 2 godine do 6 godina	Timolol od 0,50 %, N = 35 Raspon dobi: od 2 godine do 6 godina

U obje dobne skupine otprilike 70 ispitanika liječilo se barem 61 dan, a otprilike 50 ispitanika liječilo se 81 – 100 dana.

Ako intraokularni tlak nije bio odgovarajuće kontroliran tijekom monoterapije dorzolamidom ili otopinom timolola za stvaranje gela, izvršena je promjena na otvorenu terapiju u skladu sa sljedećim: 30 ispitanika mlađih od dvije godine prešlo je na istodobnu terapiju otopinom timolola za stvaranje gela od 0,25 % dnevno i dorzolamidom od 2 % tri puta dnevno; 30 ispitanika u dobi od dvije godine i više prešlo je na fiksnu kombinaciju dorzolamida od 2 % i timolola od 0,5 % b.i.d. (dva puta dnevno).

Općenito ovim ispitivanjem nisu otkriveni dodatni problemi u pogledu sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika: u otprilike 26 % (20 % u skupini koja je primala monoterapiju dorzolamidom) pedijatrijskih ispitanika došlo je do nuspojava povezanih s lijekom koje su većinom bile lokalne, neozbiljne nuspojave u očima kao što su peckanje i žarenje, bockanje i bol u očima. U malog postotka ispitanika, manje od 4 %, uočeni su edem ili zamagljenost rožnice. Lokalne reakcije bile su slične po učestalosti u odnosu na usporedni lijek. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je metabolička acidoza koja se pojavila u vrlo mladih bolesnika, posebice onih s nezrelim/oštećenim bubrezima.

Rezultati učinkovitosti u pedijatrijskih bolesnika ukazuju na to da je srednje snižavanje intraokularnog tlaka koje je uočeno u skupini koja je primala dorzolamid bilo usporedivo sa srednjim snižavanjem intraokularnog tlaka koje je uočeno u skupini koja je primala timolol iako je kod timolola uočena mala brojčana prednost.

Dugoročnija ispitivanja o učinkovitosti (> 12 tjedana) nisu dostupna.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Za razliku od oralnih inhibitora karboanhidraze, lokalna primjena dorzolamidklorida omogućuje da djelatna tvar ostvari svoje učinke izravno u oku pri značajno nižim dozama i stoga uz manje sistemskog izlaganja. U kliničkim ispitivanjima dorzolamida to je dovelo do snižavanja intraokularnog tlaka bez poremećaja ravnoteže kiselina i lužina ili promjena u elektrolitima koje su karakteristične za primjenu oralnih inhibitora karboanhidraze.

Nakon lokalne primjene dorzolamid dospijeva u sistemsku cirkulaciju. Da bi se procijenio potencijal za sistemsku inhibiciju karboanhidraze nakon lokalne primjene, izmjerene su koncentracije djelatne tvari i metabolita u crvenim krvnim stanicama i plazmi te inhibicija karboanhidraze u crvenim krvnim stanicama. Dorzolamid se nakuplja u crvenim krvnim stanicama tijekom kroničnog doziranja kao rezultat selektivnog vezanja na karboanhidrazu II (CA-II), pri čemu se održavaju iznimno niske koncentracije slobodne djelatne tvari u plazmi. Matična djelatna tvar stvara jedan N-dezetil metabolit koji slabije inhibira CA-II u odnosu na matičnu djelatnu tvar, ali također inhibira manje aktivan izoenzim (CA-I). Metabolit se također nakuplja u crvenim krvnim stanicama gdje se primarno veže na CA-I. Dorzolamid se umjereno veže na proteine plazme (otprilike 33 %). Dorzolamid se primarno izlučuje nepromijenjen u mokraću; metabolit se također izlučuje u mokraću. Nakon završetka doziranja dorzolamid se nelinearno ispire iz crvenih krvnih stanica, što dovodi do naglog početnog opadanja koncentracije djelatne tvari, nakon čega slijedi faza sporije eliminacije uz poluvijek od otprilike četiri mjeseca.

Kada se dorzolamid primjenjivao peroralnim putem radi simulacije maksimalne sistemske izloženosti nakon dugoročne lokalne primjene u oči, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 13 tjedana. U stanju dinamičke ravnoteže gotovo da nije bilo slobodne djelatne tvari ili metabolita u plazmi; inhibicija karboanhidraze u crvenim krvnim stanicama bila je manja nego što se očekuje da je potrebno da bi se ostvario farmakološki učinak na funkciju bubrega ili disanje. Slični farmakokinetički rezultati uočeni su nakon kronične lokalne primjene dorzolamida.

Međutim, neki stariji bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni CrCl 30 – 60 ml/min) imali su više koncentracije metabolita u crvenim krvnim stanicama, ali se nikakve značajne razlike u inhibiciji karboanhidraze i nikakve klinički značajne sistemske nuspojave nisu mogle izravno pripisati ovom nalazu.

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

Glavni nalazi u ispitivanjima dorzolamidklorida na životinjama koji se primjenjivao peroralnim putem bili su povezani s farmakološkim učincima sistemske inhibicije karboanhidraze. Neki od tih nalaza bili su specifični za određenu vrstu i/ili su bili rezultat metaboličke acidoze. U kunića u kojih su se primjenjivale doze dorzolamida koje su toksične za majku i povezane s metaboličkom acidozom uočene su anomalije kralježaka. U ženki štakora u laktaciji uočeno je smanjenje dobivanja na tjelesnoj težini potomaka. Nisu uočeni nikakvi štetni učinci na plodnost muških i ženskih štakora u kojih se dorzolamid primjenjivao prije i tijekom parenja.

U kliničkim ispitivanjima ispitanici nisu razvili znakove metaboličke acidoze i nije došlo do promjena elektrolita u serumu koje bi ukazale na sistemska inhibiciju karboanhidraze. Stoga se ne očekuje da će se učinci koji su uočeni u ispitivanjima na životinjama uočiti u bolesnika koji primaju terapijsku dozu dorzolamida.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

hidroksietilceluloza  
manitol (E421)  
natrijev citrat dihidrat  
natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH vrijednosti)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci. Nakon prvog otvaranja lijek se može čuvati najviše 28 dana.

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

Čuvati na temperaturi ispod od 30 °C.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

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

5 ml otopine u bijeloj neprozirnoj bočici od polietilena niske gustoće (LDPE) zapremnine 1 l ml s bijelom Novelia mlaznicom (polietilen visoke gustoće (HDPE) i silikon) i bijelim HDPE čepom.

Veličine pakiranja: 1, 3 ili 4 bočice u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

Bausch + Lomb Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-162487466

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

22. veljače 2024./-

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-