

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Dorzol 20 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 20 mg dorzolamida u obliku dorzolamidklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 1 ml otopine sadrži 0,075 mg benzalkonijevog klorida (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dorzol je indiciran:

- 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.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ako se primjenjuje kao monoterapija, doza je jedna kap Dorzola u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenog oka (očiju) tri puta dnevno.

Ako se primjenjuje kao dodatna terapija uz lokalni beta-blokator, doza je jedna kap Dorzola u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenog oka (očiju) dva puta dnevno.

Kada se neki drugi lijek za glaukom zamjenjuje Dorzol kapima, primjena tog lijeka prestaje uzimanjem odgovarajuće dnevne doze, a sljedeći se dan počinju primjenjivati Dorzol kapi.

Ukoliko se koristi nekoliko oftalmika lokalno, treba ih primjenjivati u razmacima od najmanje 10 minuta.

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

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

Pedijatrijska populacija

Podaci o primjeni dorzolamida tri puta dnevno u pedijatrijskih bolesnika ograničeni su. (Za podatke o doziranju u pedijatrijskih bolesnika vidjeti dio 5.1).

Uputa za uporabu / rukovanje

- Oprati ruke.
- Skinuti čep s bočice.
- Glavu zabaciti prema natrag i donji kapak lagano povući da nastane džep između donjeg kapka i oka te ukapati jednu kap u oko. Pritisnite prstom u kut oka uz nos ili zatvorite kapke na 2 minute. 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.

VRH KAPALJKE NE SMIJE DOTAKNUTI OKO ILI KAPAK.

- Ako je potrebno ponoviti postupak s drugim okom.
- Bočicu zatvoriti čepom odmah nakon primjene.

4.3. Kontraindikacije

Dorzol kapi kontraindicirane su u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,

Dorzolamid nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) i hiperkloremičnom acidozom. Zbog toga što se dorzolamid i njegovi metaboliti izlučuju uglavnom putem bubrega, primjena dorzolamida u tih bolesnika je kontraindicirana.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dorzolamid nije ispitivan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre te ga u takvih bolesnika treba primijeniti s oprezom.

U bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta nužna je primjena i drugih lijekova, uz one za snižavanje očnog tlaka. Dorzolamid nije ispitivan u bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta.

Dorzolamid je sulfonamid i premda se koristi lokalno dolazi i do sistemske apsorpcije. Stoga su pri lokalnoj primjeni moguće sve nuspojave koje se javljaju i pri sistemske primjeni sulfonamida, uključujući teške reakcije preosjetljivosti kao što su Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako se pojave znaci ozbiljnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti, primjena lijeka se mora prekinuti.

Ukoliko se jave znakovi alergijske reakcije na očima (konjunktivitis, reakcije na očnom kapku) treba razmotriti prekid uporabe Dorzol kapi.

Liječenje oralnim inhibitorima karboanhidraze povezano je s nastankom urolitijaze koja je rezultat poremećaja acidobazne ravnoteže, osobito u bolesnika koji su već imali bubrežne kamence. Prijavljeni su rijetki slučajevi urolitijaze iako poremećaji acidobazne ravnoteže

pri primjeni dorzolamida nisu bili primijećeni. Dorzolamid je inhibitor karboanhidraze za lokalnu primjenu koji se može sistemski apsorbirati, te u bolesnika s bubrežnim kamencima u anamnezi može postojati veći rizik pojave urolitijaze.

U bolesnika koji koriste oralni inhibitor karboanhidraze i dorzolamid postoji veća mogućnost aditivnog sistemskog učinka, tako da se istodobna primjena ne preporučuje.

Zabilježeni su slučajevi edema rožnice i ireverzibilne dekompenzacije rožnice u bolesnika koji su prethodno imali kronični defekt rožnice i/ili intraokularni kirurški zahvat. U tih se bolesnika lokalni dorzolamid mora oprezno koristiti.

U bolesnika koji su koristili lijekove za sprječavanje stvaranja očne vodice zapaženo je odignuće žilnice uz istovremenu hipotoniju oka nakon filtracijske operacije.

Ovaj lijek sadrži konzervans benzalkonijev klorid koji može uzrokovati iritaciju očiju.

Izbjegavati kontakt s mekim kontaktnim lećama.

Kontaktne leće treba izvaditi prije ukapavanja lijeka, a ponovo se mogu staviti 15 minuta nakon ukapavanja lijeka.

Benzalkonijev klorid mijenja boju mekih kontaktnih leća.

Pedijatrijska populacija

Dorzolamid nije bio ispitivan u bolesnika s manje od 36 tjedana gestacijske dobi i manje od 1 tjedna starosti. Bolesnici sa značajno nezrelim bubrežnim tubulima mogu primati dorzolamid samo nakon pozornog razmatranja omjera rizika i koristi zbog mogućeg razvoja metaboličke acidoze.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ciljana ispitivanja interakcija lijekova i dorzolamida.

U kliničkim ispitivanjima, bez znakova klinički značajnih interakcija, dorzolamid se primjenjivao istodobno sa sljedećim lijekovima: kapima za oko s timololom, kapima za oko s betaksololom, lijekovima sa sistemskim učinkom - ACE inhibitorima, blokatorima kalcijevih kanala, diureticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima uključujući acetilsalicilnu kiselinu te hormonima (npr. s estrogenom, inzulinom i tiroksinom).

Povezanost dorzolamida, miotika i agonista adrenergičkih receptora za vrijeme liječenja glaukoma nije u potpunosti proučena.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dorzol kapi se u trudnoći ne smiju koristiti.

Nisu raspoloživi primjereni klinički podaci o primjeni u trudnica. U zečeva je dorzolamid imao teratogeni učinak u dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dorzolamid u majčinu mlijeku. U ženki štakora koje su dojile zapaženo je smanjenje tjelesne težine u mladunčadi. Ne preporuča se dojenje ako je potrebno liječenje dorzolamidom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena klinička ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika moguće su nuspojave kao što su omaglica i poremećaji vida koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Tijekom kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja liječeno je više od 1400 bolesnika. Tijekom dugotrajnih kliničkih ispitivanja, u 1108 bolesnika liječenih samo dorzolamidom ili kao dodatnom terapijom uz beta-blokator, najčešći razlog prekida liječenja (u oko 3% ispitanika) bilo je radi lokalnih nuspojava na oku (npr. reakcije na očnim kapcima i konjunktivitis).

U nastavku su navedene nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, sa sljedećom učestalošću: vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$; manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ i nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Srčani poremećaji

Nepoznato: palpitacije, tahikardija.

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: hipertenzija.

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja.

Rijetko: omaglica, parestezije.

Poremećaji oka

Vrlo često: peckanje i žarenje.

Često: površinski točkasti keratitis, suzenje, konjunktivitis, upala ocnog kapka, svrbež oka, nadražnost ocnog kapka, zamućen vid.

Manje često: iridociklitis.

Rijetko: nadražnost uz crvenilo, bol, kruste ocnog kapka, prolazna kratkovidnost (koja nestaje prekidom liječenja), edem rožnice, sniženi očni tlak, odignuće žilnice nakon filtracijske operacije.

Nepoznato: osjećaj stranog tijela u oku.

Poremećaj dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: epistaksa.

Nepoznato: dispneja.

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, gorak okus.

Rijetko: nadražaj grla, suha usta.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko: urolitijaza.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija/umor.

Rijetko: preosjetljivost: znakovi i simptomi lokalnih reakcija (uključujući palpebralne reakcije) te sistemskih alergijskih reakcija uključujući angioedem, urtikariju, pruritus, osip, nedostatak zraka, rijetko bronhospazam.

Nalazi laboratorijskih testova:

Primjena dorzolamida nije bila povezana s klinički značajnim poremećajem 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9. Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju u ljudi zbog slučajnog ili namjernog gutanja dorzolamidklorida.

Simptomi

Pri oralnom uzimanju uočena je somnolencija.

Pri lokalnoj primjeni uočene su mučnina, omaglica, glavobolja, umor, nenormalni snovi i disfagija.

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti oka (oftalmici), inhibitori karboanhidraze, ATK oznaka: S01EC03.

Mehanizam djelovanja

Karboanhidraza (CA) je enzim koji se nalazi u mnogim tkivima uključujući i oko. U ljudi, CA postoji u više izoenzima, a najaktivniji je CA II. CA II se primarno nalazi u eritrocitima, ali je ima i u drugim tkivima. Inhibicija CA u cilijskim nastavcima u oku smanjuje lučenje očne vodice ponajprije usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona, uz posljedično smanjenje koncentracije natrija i tekućine. Rezultat je smanjenje očnog tlaka.

Dorzolamid je snažan inhibitor CA II u čovjeka. Nakon lokalne primjene, snižava očni tlak bez obzira je li povezan s glaukomom ili ne. Povišeni očni tlak glavni je čimbenik rizika u patogenezi oštećenja oćnog živca i gubitku vidnog polja kod glaukoma. Oćni tlak snizuje

se bez uobičajenih nuspojava miotika poput noćnog sljepila, akomodacijskog spazma i suženja zjenica. Dorzolamid nema učinka na puls ili krvni tlak, ili je taj učinak minimalan.

Lokalna primjena beta-blokatora također snižava očni tlak tako da smanjuje sekreciju očne vodice, ali drugim mehanizmom djelovanja. Ispitivanja su pokazala da dodatak dorzolamida lokalnom beta-blokatoru dodatno snižuje se očni tlak. Ovo zapažanje je u skladu s otprije poznatom činjenicom o aditivnom učinku beta-blokatora i oralnih inhibitora karboanhidraze.

Farmakodinamički učinci

Klinički učinci

Odrasli bolesnici

Učinkovitost dorzolamida u bolesnika s glaukomom ili povišenim očnim tlakom ispitivana je u kliničkim ispitivanjima u trajanju do 1 godine.

U ovim je ispitivanjima dorzolamid je bio primjenjivan kao monoterapija, tri puta dnevno (bazalni očni tlak ≥ 23 mmHg), ili kao dodatna terapija uz beta-blokator, dva puta dnevno (bazalni očni tlak ≥ 22 mmHg). Primjenjen sam ili u kombinaciji, učinak dorzolamida zadržavao se tijekom cijelog dana, a zadržao se i tijekom dugotrajne primjene. Djelotvornost dorzolamida (monoterapija) kod dugotrajne primjene bila je slična onoj betaksolola i malo niža od one timolola. Uz primjenu beta-blokatora, dorzolamid je dodatno snizio očni tlak i ostvario učinak koji odgovara primjeni pilokarpina 2%, četiri puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Dvostruko slijepo, aktivnim liječenjem kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje tijekom 3 mjeseca provedeno je na 184 djece s glaukomom ili povišenim očnim tlakom (bazalni očni tlak ≥ 22 mmHg) od 1 tjedna starosti do <6 godina starosti (122 liječenih dorzolamidom) kako bi se ispitala sigurnost primjene dorzolamida pri lokalnoj primjeni triput na dan. Približno polovica bolesnika imala je potvrđen urođeno povišeni očni tlak; ostali česti uzroci bili su Sturge Weber sindrom, disgeneza iridokornealnog mezenhima i afakija. Raspodjela prema dobi i liječenju u fazi monoterapije bila je:

	Dorzolamid 2%	Timolol
Dob <2 godine	N=56 Raspon dobi: 1 do 23 mjeseca	Timolol GS 0,25% N=27 Raspon dobi: 0,25 do 22 mjeseca
Dob ≥ 2 -<6 godina	N=66 Raspon dobi: 2 do 6 godina	Timolol GS 0,50% N=35 Raspon dobi: 2 do 6 godina

U obje skupine približno 70 bolesnika liječilo se najmanje 61 dan, a približno 50 bolesnika 81-100 dana.

U slučaju neodgovarajuće kontrole oćnog tlaka dorzolamidom ili timololom u obliku gel formirajuće otopine kao monoterapije, mijenjalo se otvoreno lijećenje u skladu sa sljedećim: 30 bolesnika <2 godine istodobno je primalo timolol gel formirajuću otopinu 0,25 % dnevno i dorzolamid 2% triput na dan; 30 bolesnika ≥ 2 godine primali su fiksnu kombinaciju dorzolamid 2%/0,5% timolol dvaput na dan.

Sveukupno, ispitivanje nije pokazalo dodatni problem u sigurnosti primjene u djece: približno 26% (20% liječenih samo dorzolamidom) djece imalo je nuspojave povezane s primjenom lijeka. Većina nuspojava je bila lokalna, poput peckanja i žarenja u očima, bockanja i boli u očima, te nije bila ozbiljna. U niskom postotku, <4%, primijećen je edem ili zamagljenost rožnice.

Lokalne reakcije prema učestalosti bile su slične onima koje su se javljale pri primjeni komparatora.

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljena je metabolička acidoza u vrlo mladih bolesnika, osobito onih s nezrelošću/oštećenjem bubrega.

Rezultati studija učinkovitosti u djece ukazuju da je srednja vrijednost sniženja očnog tlaka primijećena u skupini liječenoj dorzolamidom bilo usporediva sa srednjom vrijednosti sniženja očnog tlaka u skupini liječenoj timololom premda je mala brojčana prednost bila zapažena za timolol.

Nisu provedena dugotrajnija klinička ispitivanja učinkovitosti (>12 tjedana).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Za razliku od inhibitora karboanhidraze koji se uzimaju oralno, lokalna primjena dorzolamida omogućuje da djelatna tvar djeluje izravno na oko i u manjim dozama, čime se smanjuje i sistemska izloženost njegovu djelovanju. Klinička ispitivanja pokazala su da je na taj način moguće sniziti očni tlak i bez poremećaja acidobazne ravnoteže i promjena u elektrolitima koje prate oralnu primjenu inhibitora karboanhidraze.

Dorzolamid ulazi u periferni krvotok i pri lokalnoj primjeni. Kako bi se procijenila veličina sistemske inhibicije karboanhidraze pri lokalnoj primjeni lijeka, mjerene su koncentracije djelatne tvari i metabolita u plazmi i eritrocitima te inhibicija aktivnosti karboanhidraze u eritrocitima. Dorzolamid se nakuplja u eritrocitima tijekom dugotrajne uporabe zbog selektivnog vezanja na CA II, a u plazmi se u slobodnom obliku održava u krajnje niskim koncentracijama. Iz djelatne tvari nastaje jedan N-dezetil metabolit koji, iako u manjoj mjeri, koči aktivnost CA II. Ovaj metabolit koči i aktivnost manje djelatnog izoenzima (CA I). Metabolit se također nakuplja u eritrocitima gdje se veže ponajprije na CA I. Dorzolamid se umjereno veže za proteine plazme (približno 33%). Dorzolamid se uglavnom izlučuje nepromijenjen u urin, a njegov metabolit se također izlučuje urinom. Nakon prestanka liječenja dorzolamid se ispere iz eritrocita na način koji nije linearan, zbog čega mu se koncentracija najprije naglo smanjuje, a potom slijedi razdoblje sporijeg uklanjanja, s poluvremenom života od oko 4 mjeseca.

Da bi se simuliralo stanje koje odgovara maksimalnim sistemskim učincima lijeka zabilježenim kod dugotrajne lokalne primjene lijeka, dorzolamid se primjenjivao oralno, a stanje dinamičke ravnoteže se postiglo unutar 13 tjedana. U stanju dinamičke ravnoteže u plazmi gotovo da nije bilo slobodne djelatne tvari ni njenih metabolita; stupanj inhibicije CA u eritrocitima bio je manji od onog koji se drži nužnim za postizanje farmakološkog djelovanja na funkcije bubrega i dišnog sustava. Slični farmakokinetički rezultati dobijeni su i pri dugotrajnoj lokalnoj primjeni dorzolamida. U nekih starijih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (CrCl 30-60 ml/min) uočene su, međutim, više koncentracije metabolita u eritrocitima, ali nisu uočene razlike u stupnju inhibicije karboanhidraze ni klinički značajne sistemske nuspojave koje bi se mogle pripisati tom nalazu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Većina nalaza nakon oralne primjene dorzolamida u ispitivanjima u životinja odnosila se na farmakološke učinke sistemske inhibicije karboanhidraze. Neki od tih nalaza bili su specifični za vrstu i/ili su bili posljedica metaboličke acidoze.

Pri primjeni doza dorzolamida toksičnih za majku, u zečeva bile su primijećene anomalije kralježaka povezane s metaboličkom acidozom.

U kliničkim ispitivanjima bolesnici nisu pokazivali znakove metaboličke acidoze ili promjene elektrolita u serumu koji bi ukazivali na sistemsku inhibiciju CA.

Prema tome, ne očekuje se da bi se učinci opaženi u istraživanjima u životinja mogli pojaviti u bolesnika koji primaju terapijske doze dorzolamida.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- benzalkonijev klorid, otopina;
- manitol (E421);
- natrijev citrat (E331);
- natrijev hidroksid (E524);
- hidroksietilceluloza;
- voda, pročišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja bočice rok valjanosti otopine je 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnom pakiranju, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Plastična bočica s ulošnim nastavkom za kapanje i čepom, s 5 ml otopine.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-890324180

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

09. ožujak 2011./27. svibnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2022.