

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Odyral 20 mg/ml silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää dortsolamidihydrokloridia, joka vastaa 20 mg:aa dortsolamidia. Yksi tippa sisältää dortsolamidihydrokloridia, joka vastaa 0,95 mg:aa dortsolamidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Tämä lääkevalmiste sisältää 0,0144 mg fosfaatteja per yksi kerta-annospakkaus, joka vastaa 0,072 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa.
Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.
pH: 5,0–6,0; osmolaliteetti: 270–330 mOsm/kg H₂O.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Odyral-valmistetta käytetään:

- yhdessä beetasalpaajahoidon kanssa
- yksin sellaisilla potilailla, joilla beetasalpaajahoito ei tehoa tai on vasta-aiheinen, silmänpaineen alentamiseen seuraavissa sairauksissa:
- kohonnut silmänpaine
- avokulmaglaukooma
- pseudoekfoliatiivinen glaukooma.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Yksin käytettynä dortsolamidin annostus on yksi tippa sairaan silmän sidekalvopussiin kolmesti vuorokaudessa.

Yhdistelmähoidossa beetasalpaajaa sisältävien silmätippojen kanssa dortsolamidin annostus on yksi tippa sairaan silmän sidekalvopussiin kahdesti vuorokaudessa.

Siirryttäessä jostakin muusta silmään tiputettavasta glaukoomalääkkeestä dortsolamidiin edellinen lääke lopetetaan normaalin vuorokausiannostuksen jälkeen ja dortsolamidihoito aloitetaan seuraavana päivänä.

Jos hoidossa käytetään useampaa kuin yhtä silmään tiputettavaa lääkettä, eri lääkkeiden annostusvälin tulee olla vähintään kymmenen minuuttia.

Potilasta on neuvottava pesemään kätensä ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sen ympäristön koskettamista pakkauksen kärjellä.

Potilaalle on myös kerrottava, että huolimattomasti käsiteltäessä silmätippoihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoituneiden silmätippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Odyral valmiste on steriili liuos, jossa ei ole säilytysaineita. Yhden kerta-annospakkauksen sisältö on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen ja tiputettava hoidettavan/hoidettavien silmän/silmien pinnalle. Koska valmiste on steriili ei säily kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen, kaikki jäljelle jäänyt sisältö on hävitettävä välittömästi käytön jälkeen. Yhden kerta-annospakkauksen sisältämä liuos riittää kumpaankin silmään.

Pediatriset potilaat

Kolme kertaa vuorokaudessa annetun dortsolamidin (säilöntäainetta sisältävän) kliinisestä käytöstä pediatrisille potilaille on vain vähän tietoa. (Tietoa annostuksesta pediatrisille potilaille, ks. kohta 5.1).

Antotapa

Silmän pinnalle.

Mahdollisen systeemisen imeytymisen vähentämiseksi suositellaan, että kyynelpussia painetaan canthus medialiksen kohdalla (kyyneltiehyen tukkiminen) noin kahden minuutin ajan. Tämä tehdään välittömästi kunkin lääketipan antamisen jälkeen. Yli vuotanut lääke puhdistetaan kasvoilta välittömästi.

Kun käytetään nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomia suljetaan kahden minuutin ajan, systeeminen imeytyminen vähenee. Tämä voi johtaa systeemisten haittavaikutusten vähenemiseen ja paikallisen aktiivisuuden lisääntymiseen.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dortsolamidia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min) eikä hyperkloreemista asidoosia sairastavien potilaiden hoidossa. Koska dortsolamidi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta, dortsolamidi on kontraindikoitu näillä potilailla.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dortsolamidia ei ole tutkittu potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt, joten sitä tulee antaa varoen näille potilaille.

Akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoito edellyttää myös muita toimenpiteitä silmänpainetta alentavan lääkehoidon lisäksi. Dortsolamidia ei ole tutkittu akuuttia sulkukulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Dortsolamidi sisältää sulfonamidiryhmän, joka on myös sulfonamideissa. Vaikka dortsolamidi annetaan paikallisesti, se imeytyy myös systeemiseen verenkiertoon. Näin ollen paikallisessa käytössä voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin

sulfonamideilla yleensä, mukaan lukien vaikeat reaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Valmisteen käyttö tulee keskeyttää, jos havaitaan merkkejä vakavista reaktioista tai yliherkkyydestä.

Peroraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt happo-emästasapainon häiriöiden seurauksena virtsakivitautia erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut munuaiskiviä. Vaikka dortsolamidihoidon yhteydessä ei ole todettu happo-emästasapainon häiriötä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska dortsolamidi on paikallinen hiilihappoanhydraasin estäjä, joka imeytyy myös systeemisesti, virtsakivitaudin vaara voi lisääntyä annettaessa dortsolamidia potilaille, joilla on aikaisemmin ollut munuaiskiviä.

Jos silmissä ilmenee allergisiin reaktioihin liittyviä paikallisia haittavaikutuksia (esim. sidekalvontulehdusta ja silmäluomireaktioita), on syytä harkita dortsolamidihoidon keskeyttämistä.

Additiiviset hiilihappoanhydraasin inhibiitoriin johtuvat systeemiset vaikutukset ovat mahdollisia potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti peroraalisella hiilihappoanhydraasin estäjällä ja dortsolamidilla. Dortsolamidin ja peroraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien yhteiskäyttöä ei suositella.

Sarveiskalvon turvotusta ja palautumatonta sarveiskalvon dekompensoitua on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joilla on ennestään kroonisia sarveiskalvovaurioita ja/tai joille on useamman annoksen dortsolamidihydrokloridisilmätippojen (säilöntäainetta sisältävien) käytön aikana tehty silmäleikkaus. Paikallisesti käytettävää dortsolamidia on käytettävä varoen tällaisilla potilailla.

Kun filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on käytetty kammionesteen määrää vähentävää hoitoa, on havaittu silmän suonikalvon irtoamista, johon on liittynyt alhainen silmänpaine.

Odyral-valmistetta ei ole tutkittu piilolinsejä käyttävien potilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Dortsolamiditutkimuksia ei ole tehty lapsille, jotka ovat syntyneet ennen 36:tta raskausviikkoa eikä alle yhden viikon ikäisille lapsille. Mahdollisen metabolisen asidoosin vaaran vuoksi dortsolamidia tulisi antaa vain huolellisen riski-hyöty-arvion jälkeen potilaille, joiden munuaistubulukset ovat huomattavan puutteellisesti kehittyneet.

Odyral sisältää fosfaatteja

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,0144 mg fosfaatteja per yksi kerta-annospakkaus, joka vastaa 0,072 mg/ml. Kalsiumin kertymistä sarveiskalvoon, joka vaatii sarveiskalvosierteen, on raportoitu käytettäessä fosfaattia sisältäviä silmätippoja kuten Odyral-valmistetta. Valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos havaitaan merkkejä sarveiskalvon kalsifikaatiosta, ja lääke on vaihdettava fosfaatittomaan valmisteeseen.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dortsolamidilla ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa dortsolamidia on käytetty samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa ilman haitallisia yhteisvaikutuksia: timololisilmätipat,

betaksololisilmätipat, systeemiset valmisteet mukaan lukien ACE-estäjät, kalsiuminestäjät, diureetit; ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet mukaan lukien asetyylisalisyylihappo ja hormonit (esim. estrogeeni, insuliini, tyroksiini).

Dorsolamidin, mioottien ja adrenergisten agonistien välistä suhdetta glaukooman hoidossa ei ole täysin selvitetty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dorsolamidia ei pidä käyttää raskauden aikana. Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja dorsolamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Dorsolamidi aiheutti teratogeenisiä vaikutuksia kaniineille, kun sitä annettiin annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö dorsolamidi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dorsolamidin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Odyral-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Hedelmällisyys

Eläinkokeista saadut tiedot eivät viittaa siihen, että dorsolamidi vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Tiedot vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen puuttuvat.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Mahdolliset haittavaikutukset, kuten huimaus ja näköhäiriöt, voivat vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

4.8. Haittavaikutukset

Kaksoissokkoutetussa, aktiivihoitokontrolloidussa (moniannossilmätipat, dorsolamidihydrokloridiliuos), kaksijaksoisessa vaihtovuoroisessa toistuvan annon monikeskustutkimuksessa säilytysaineettoman dorsolamidihydrokloridilioksen turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin moniannos-dorsolamidihydrokloridilioksella.

Kontrolloiduissa ja ei-kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa toistuvan annon dorsolamidihydrokloridisilmätippoja (säilöntäainetta sisältäviä) annettiin yhteensä yli 1 400 henkilölle. 1 108 potilasta sai pitkäkestoisissa tutkimuksissa toistuvan annon dorsolamidihydrokloridisilmätippoja joko yksin tai yhdessä beetasalpaaja sisältävän silmälääkkeen kanssa. Yleisin hoidon keskeyttämisen syy oli lääkkeestä johtuvat silmiin kohdistuvat haittavaikutukset, joita esiintyi noin 3 %:lla potilaista. Näistä yleisimmät olivat sidekalvontulehdus ja silmäluomireaktiot.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu dorsolamidin käytön yhteydessä joko kliinisissä tutkimuksissa tai lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön:

[Hyvin yleinen: ($\geq 1/10$), Yleinen: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Harvinainen: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)]

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Hermosto:		Päänsärky		Heitehuimaus, parestesiat	
Silmät:	Pistely ja polttelu	Pinnallinen pisteinen sarveiskalvontulehdus, kyynelvuoto, sidekalvontulehdus, luomitulehdus, silmien kutina, luomien ärtyminen, näön hämärtyminen	Iridosykliitti	Silmien ärsytys, myös punoitus, kipu, luomirupi, ohimenevä likinäköisyys (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus, alhainen silmänpaine, suonikalvon irtoaminen filtroivan silmäleikkauksen jälkeen	Roskan tunne silmässä
Sydän:					Sydämentykytys, takykardia
Verisuonisto:					Korkea verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:				Nenäverenvuoto	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimi- stö:		Pahoinvointi, karvas maku suussa		Nielun ärsytys, suun kuivuminen	
Iho ja ihonalainen kudos:				Kosketusihottoma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Munuaiset ja virtsatiet:				Virtsakivitauti	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:		Voimattomuus/väsymys		Yliherkkyys: paikallisten (silmluomireaktioiden) ja systeemisten allergisten reaktioiden	

				merkit ja oireet, mm. angioedeema, nokkosihottuma, kutina, ihottuma, hengästyneisyys, harvoin bronkospasmi	
--	--	--	--	--	--

Tutkimukset:

Dorsolamidin ei ole havaittu vaikuttavan kliinisesti merkitsevästi elektrolyyttitasapainoon.

Kalsiumin kertymistä sarveiskalvoon on raportoitu hyvin harvoin käytettäessä fosfaattia sisältäviä silmätippoja niille potilaille, jolla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Tahattomasta tai tahallisesta dorsolamidihydrokloridin yliannostuksesta ihmisille on saatavilla vain vähän tietoa.

Oireet

Suun kautta otettuna on raportoitu uneliaisuutta. Paikallisesti käytettynä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, heitehuimaus, päänsärky, väsymys, epänormaalit unet ja dysfagia.

Hoito

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Elektrolyyttitasapainon häiriötä, asidoosia ja mahdollisesti keskushermostovaikutuksia saattaa esiintyä. Seerumin elektrolyyttiarvoja (erityisesti kaliumpitoisuutta) ja veren pH-arvoa tulee seurata.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmälääkkeet, glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, hiilihappoanhydraasin estäjät, dorsolamidi, ATC-koodi: S01EC03

Vaikutusmekanismi

Hiilihappoanhydraasi (CA) -entsyymiä on monissa elimistön kudoksissa, myös silmässä. Ihmisen hiilihappoanhydraasilla on useita eri isoentsyymejä, joista aktiivisin on pääasiassa veren punasoluissa, mutta myös muissa kudoksissa esiintyvä hiilihappoanhydraasi-II (CA-II). Silmän sädelisäkkeissä hiilihappoanhydraasin esto vähentää kammionesteen eritystä, jolloin silmänpaine alenee.

Odyral-valmisteen kerta-annoksen sisältämä dortsolamidihydrokloridi on voimakas ihmisen hiilihappoanhydraasi-II:n estäjä. Silmään annettuna dortsolamidi alentaa sekä glaukoomasta johtuvaa että muusta syystä kohonnutta silmänpainetta. Kohonnut silmänpaine on merkittävä näköhermovaurion ja näkökentänpuutoksen syntyyn vaikuttava tekijä. Dortsolamidi ei aiheuta pupillin supistumista. Se alentaa silmänpainetta ilman hämäräsokeuden ja akkommodaatiospasmin kaltaisia haittavaikutuksia. Dortsolamidi vaikuttaa sydämen sykkeeseen ja verenpaineeseen vain vähän tai ei lainkaan.

Myös paikallisesti annettavat beetasalpaajat alentavat silmänpainetta vähentämällä kammionesteen eritystä, mutta niiden vaikutustapa on erilainen. Tutkimusten mukaan paikallisesti annettavan beetasalpaajan lisänä käytetty dortsolamidi voimistaa lääkkeen silmänpainetta alentavaa vaikutusta; havainto on yhtenevä niiden tulosten kanssa, joiden mukaan beetasalpaajien ja suun kautta annettavien hiilihappoanhydraasin estäjien vaikutukset ovat additiivisia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuispotilaat

Dortsolamidin teho potilaille, joilla on glaukooma tai kohonnut silmänpaine, on osoitettu laajoissa, pisimmillään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Näissä tutkimuksissa dortsolamidia annettiin monoterapiana kolme kertaa vuorokaudessa (potilaiden silmänpaineen lähtöarvo ≥ 23 mmHg) tai beetasalpaajia sisältävien silmälääkkeiden lisähoitona kaksi kertaa vuorokaudessa (potilaiden silmänpaineen lähtöarvo ≥ 22 mmHg). Dortsolamidin silmänpainetta alentava vaikutus, niin monoterapiana kuin lisähoitonakin, oli todettavissa koko vuorokauden ajan, ja vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Pitkäaikaisessa monoterapiassa dortsolamidi oli tehokkuudeltaan samaa luokkaa kuin betaksololi ja hiukan heikompi kuin timololi. Käytettynä yhdessä beetasalpaajia sisältävien silmälääkkeiden kanssa dortsolamidi voimisti niiden silmänpainetta alentavaa vaikutusta yhtä paljon kuin neljästi vuorokaudessa annettu 2-prosenttinen pilokarpiiniliuos.

Kaksoissokkoutetussa, aktiivihoidokontroloidussa (moniannossilmätipat, dortsolamidihydrokloridi liuos), kaksijaksoisessa vaihtuvuoroisessa toistuvan annon monikeskustutkimuksessa säilytysaineetonta dortsolamidihydrokloridivalmistetta annettiin yhteen tai kumpaankin silmään 152 potilaalle, joiden silmänpaine oli kohonnut (silmänpaineen lähtöarvo ≥ 22 mmHg). Säilytysaineettoman luoksen silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaavanlainen kuin moniannos-dortsolamidihydrokloridisilmätippojen. Säilytysaineettoman dortsolamidihydrokloridisilmätippoliuoksen turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin moniannos-dortsolamidihydrokloridilla.

Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneeseen kaksoissokkoutettuun, aktiivihoidokontrolloituun monikeskustutkimukseen osallistui 184 (122 kuului dortsolamidiryhmään) 1 viikon – enintään 6 vuoden ikäistä pediatria potilasta, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine (silmänpaineen lähtöarvo > 22 mmHg). Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida dortsolamidihydrokloridisilmätippojen (säilöntäainetta sisältävien) turvallisuutta, kun niitä annettiin paikallisesti kolme kertaa vuorokaudessa. Noin puolella molempien hoitoryhmien potilaista oli synnyntäinen glaukooma. Muita yleisiä taudinsyitä olivat Sturge-Weberin oireyhtymä, kammiokulman mesenkymaalinen epämuodostuma ja mykiön puuttuminen. Jakauma iän ja hoidon perusteella monoterapiavaiheessa on esitetty alla:

	Dortsolamidi 2 %	Timololi
Ikäryhmä < 2 vuotta	(N = 56) Ikävaihtelu: 1–23 kuukautta	Timololi (geeliksi muuttuva) 0,25 % N = 27 Ikävaihtelu: 0,25–22 kuukautta
Ikäryhmä >2–< 6 vuotta	(N = 66) Ikävaihtelu: 2–6 vuotta	Timololi 0,50 % N = 35 Ikävaihtelu: 2–6 vuotta

Molemmissa ikäryhmissä noin 70 potilasta sai hoitoa vähintään 61 vuorokautta, ja noin 50 potilasta 81–100 vuorokautta.

Jos silmänpaine ei pysynyt hallinnassa, kun dortsolamidisilmätippoja tai geeliksi muuttuvia timololisilmätippoja annettiin monoterapiana, siirryttiin avoimeen hoitoon seuraavasti: 30 alle 2-vuotiasta potilasta siirrettiin hoitoryhmään, jolle annettiin samanaikaisesti 0,25-prosenttisia geeliksi muuttuvia timololisilmätippoja kerran vuorokaudessa ja 2-prosenttisia dortsolamidisilmätippoja kolme kertaa vuorokaudessa; 30 vähintään 2-vuotiasta potilasta siirrettiin hoitoryhmään, jolle annettiin 2-prosenttista dortsolamidia/0,5-prosenttista timololia yhdistelmävalmisteena kahdesti vuorokaudessa.

Tämä tutkimus ei tuonut esille erityisesti pediatria potilaita koskevia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Noin 26 %:lla (20 %:lla dortsolamidia monoterapiana saaneista) pediatria potilaista havaittiin lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia, joista suurin osa oli paikallisia, ei-vakavia silmän haittavaikutuksia, kuten silmän polttelua ja pistelyä, sidekalvon punoitusta ja kipua. Pienellä määrällä (< 4 %:lla) potilaista havaittiin sarveiskalvon turvotusta tai samentumaa. Paikallisia reaktioita esiintyi yhtä paljon kuin vertailuaineella. Lääkkeen tultua markkinoille on hyvin nuorilla potilailla raportoitu esiintyneen metabolista asidoosia etenkin munuaisten vajaakehityksen/vajaatoiminnan yhteydessä.

Tehoa koskevat tulokset pediatria potilailla viittaavat siihen, että dortsolamidiryhmässä havaittu keskimääräinen silmänpaineen aleneminen oli verrattavissa timololiryhmässä havaittuun keskimääräiseen silmänpaineen alenemiseen, vaikka vähäinen numeerinen etu oli havaittavissa timololin hyväksi. Pidempiaikaisia (yli 12 viikkoa kestäneitä) tehokkuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

5.2. Farmakokineetikka

Koska dortsolamidihydrokloridi annetaan paikallisesti, se saa aikaan vaikutuksen silmässä huomattavasti pienemmillä annoksilla ja vähäisemmällä systeemisellä altistuksella kuin peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät. Tämän vuoksi

dortsolamidilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa silmänpaine aleni ilman sellaisia happo-emästäsapainon häiriöitä ja elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka ovat tyypillisiä peroraalisille hiilihappoanhydraasin estäjille.

Kun dortsolamia annetaan paikallisesti, sitä joutuu myös systeemiseen verenkiertoon. Paikallisesti annetun dortsolamidin mahdollista systeemistä hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta on tutkittu mittaamalla vaikuttavan aineen ja sen metaboliitin pitoisuutta punasoluissa ja plasmassa sekä mittaamalla hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta punasoluissa. Koska dortsolamidi sitoutuu selektiivisesti hiilihappoanhydraasi-II-entsyymiin (CA-II), sitä kertyy punasoluihin pitkäaikaisessa hoidossa. Vapaan dortsolamidin pitoisuus plasmassa pysyy kuitenkin erittäin alhaisena. Dortsolamidilla on yksi ainoa, N-desetyloitunut metaboliitti, joka ei inhiboi CA-II-entsyymiä yhtä tehokkaasti kuin dortsolamidi, mutta inhiboi lisäksi toista, vähemmän aktiivista isoentsyymiä (CA-I). Myös tämä dortsolamidin metaboliitti kertyy punasoluihin, joissa se on pääasiallisesti CA-I-entsyymiin sitoutuneena. Dortsolamidi sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin (n. 33 %). Dortsolamidi erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan; myös sen metaboliitti erittyy virtsaan. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, dortsolamidi poistuu punasoluista epälineaarisesti siten, että alkuvaiheen nopeaa vaikuttavan aineen pitoisuuden laskua seuraa hitaampi eliminaatiovaihe, puoliintumisajan ollessa noin neljä kuukautta.

Maksimaalista systeemistä altistusta dortsolamidille pitkäaikaisen paikallisen käytön jälkeen on tutkittu antamalla dortsolamia peroraalisesti. Tällöin vakaa tila saavutettiin 13 viikossa. Vakaassa tilassa plasmassa ei ollut juuri lainkaan vapaata lääkeainetta tai sen metaboliittia. Dortsolamidin hiilihappoanhydraasia estävä vaikutus punasoluissa oli vähäisempi kuin mitä oletetaan tarvittavan farmakologisten vaikutusten aikaansaamiseksi munuaisten toiminnassa tai hengityksessä. Samanlaiset farmakokineettiset tulokset saatiin pitkäaikaistutkimuksessa, jossa dortsolamia annettiin paikallisesti.

Joillakin iäkkäillä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (arvioitu kreatiinipuhdistuma 30–60 ml/min) metaboliitin pitoisuus punasoluissa oli korkeampi. Näillä potilailla ei kuitenkaan todettu merkittäviä poikkeamia hiilihappoanhydraasin inhibioasteessa eikä mitään kliinisesti merkitseviä systeemisiä haittavaikutuksia.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa havaitut peroraalisesti annetun dortsolamidihydrokloridin keskeiset vaikutukset johtuivat systeemisen hiilihappoanhydraasientsyymien estymisen farmakologisista vaikutuksista. Jotkut näistä olivat lajispesifisiä ja/tai johtuivat metabolisesta asidoosista. Kun kaniineille annettiin dortsolamia annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle ja jotka aiheuttivat metabolista asidoosia, havaittiin selkärangan epämuodostumia. Imettävien rottien poikasilla todettiin painonnousun vähenemistä. Dortsolamidin annolla ennen parittelua ja sen aikana ei todettu olevan haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla ei ole todettu metabolisen asidoosin tai seerumin elektrolyyttimuutosten aiheuttamia oireita, jotka johtuisivat systeemisestä hiilihappoanhydraasin estymisestä. Näin ollen ei ole odotettavissa, että eläinkokeissa todettuja vaikutuksia havaittaisiin potilailla, jotka saavat terapeuttisia dortsolamidiannoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Natriumsitraatti (E331)
Hydroksietyyliselluloosa (E1525)
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)
Suolahappo (E507) (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

Kesto aika pussin avaamisen jälkeen: 30 vrk.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei lämpötilan osalta vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä pakkaus pussissa valolta suojassa.

Pussin avaamisen jälkeen: Säilytä kerta-annospakkaukset pussissa enintään 30 päivän ajan.

Kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen: käytä välittömästi ja hävitä kerta-annospakkaus käytön jälkeen.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kerta-annospakkaukset (LDPE), joissa 0,2 ml liuosta. Kerta-annospakkaukset ovat polyetylenitereftalaatista, alumiinista ja polyetyleenistä valmistetuissa pusseissa, 5, 10 tai 15 kerta-annospakkausta kussakin.

Pakkaukset, joissa 10, 20, 30, 60, 90, 100 tai 120 kerta-annospakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
14th km National Road 1
145 64 Kifisia
Kreikka

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42757

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.01.2025.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Odyral 20 mg/ml, ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid.
Varje droppe innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 0,95 mg dorzolamid.

Hjälpämnen med känd effekt: Detta läkemedel innehåller 0,0144 mg forfater i varje endosbehållare, motsvarande 0,072 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.
Klar, färglös till ljusgul lösning.
pH: 5,0–6,0. Osmolalitet: 270–330 mOsm/kg H₂O.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Odyral är indicerat:

- som tilläggsterapi till betareceptorblockerare
- som monoterapi hos patienter vilka inte svarar på betareceptorblockerare, eller till patienter där betareceptorblockerare är kontraindicerade, för behandling av förhöjt intraokulärt tryck vid:
 - okulär hypertension
 - glaukom med öppen kammarvinkel
 - pseudoexfoliativt glaukom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vid monoterapi är dosen 1 droppe dorzolamid i konjunktivalsäcken i det angripna ögat/ögonen tre gånger dagligen.

Vid användning tillsammans med lokal betareceptorblockerare är dosen 1 droppe dorzolamid i konjunktivalsäcken i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

När dorzolamid ska ersätta annan lokal glaukombehandling utsätts det andra preparatet efter anvisad dosering ena dagen och dorzolamid insättes nästföljande dag.

Om flera ögonpreparat används tillsammans bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum.

Patienterna bör instrueras att tvätta händerna före användning och se till att endosbehållarens spets inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden.

Patienterna bör också informeras om att ögondroppar, om de hanteras på ett felaktigt sätt, kan kontamineras av vanliga bakterier som man vet kan orsaka ögoninfektioner. Användning av kontaminerade lösningar kan orsaka allvarlig ögonskada med synförlust som följd.

Odyral är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel. Lösningen i endosbehållaren ska användas omedelbart efter att den har öppnats. Eftersom steriliteten inte kan bibehållas när endosbehållaren öppnats, ska eventuell kvarvarande lösning kastas direkt efter användning. Innehållet i en endosbehållare räcker till båda ögonen.

Pediatrisk population

Det finns begränsade kliniska data avseende behandling med dorzolamid (med konserveringsmedel) tre gånger per dygn hos barn. (För information beträffande dosering till barn, se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

För okulär användning.

Minska systemisk absorption av läkemedlet genom att trycka på tårkanalerna i ögonvråerna (nasolakrimal ocklusion) i cirka 2 minuter. Detta görs omedelbart efter att lösningen droppats i ögat. Lösning som rinner över ska omedelbart torkas bort från ansiktet.

Genom att använda nasolakrimal ocklusion eller genom att blunda i 2 minuter, minskas den systemiska absorptionen. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka läkemedlets lokala aktivitet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Dorzolamid har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos patienter med hyperkloremisk acidosis. Eftersom dorzolamid och dess metaboliter huvudsakligen utsöndras via njurarna är dorzolamid kontraindicerat hos dessa patienter.

4.4 Varningar och försiktighet

Dorzolamid har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och bör därför användas med försiktighet hos denna patientgrupp.

Omhändertagande av patienter med akut trångvinkelglaukom kräver terapeutiska åtgärder i tillägg till ögontryckssänkande läkemedel. Dorzolamid har inte studerats hos patienter med akut trångvinkelglaukom.

Dorzolamid innehåller en sulfonamidgrupp, som också finns i sulfonamider och som, trots att den ges lokalt, når systemcirkulationen. Därför kan samma typ av biverkningar tillskrivas sulfonamider uppträda vid lokal användning, inklusive svåra reaktioner som Stevens-

Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Om tecken på svåra reaktioner eller överkänslighet uppträder, bör preparatet utsättas.

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av syra-basrubbningsar, speciellt hos patienter med njursten i anamnesen. Även om inga syra-bas-rubbningsar har observerats med dorzolamid har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom dorzolamid är en lokal karbanhydrashämmare, som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med dorzolamid.

Om allergiska reaktioner (t ex konjunktivit och ögonlocksreaktioner) observeras, bör utsättande av behandlingen övervägas.

Eventuellt kan risk för en ökning av de kända systemeffekter som utmärker karbanhydrashämning föreligga hos patienter som behandlas med perorala karbanhydrashämmare och dorzolamid. Samtidig användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Kornealödem och irreversibel korneal dekomensation har rapporterats hos patienter med existerande kroniska kornealdefekter och/eller anamnes på intraokulär kirurgi under användande av dorzolamidhydroklorid ögondroppar i flerdosflaska (innehållande konserveringsmedel). Lokal användning av dorzolamid bör ske med försiktighet hos dessa patienter.

Koroideaavlossning med samtidig okulär hypotoni har rapporterats efter filtrationskirurgi vid tillförsel av läkemedel som minskar kammarvattensekretionen.

Odyral har inte studerats hos patienter som bär kontaktlinser.

Pediatrisk population

Dorzolamid har inte studerats hos patienter yngre än 36 veckors gestationsålder och yngre än en veckas ålder. Patienter med signifikant omogna njurtubuli bör endast efter noggrant risk/nytta övervägande ges dorzolamid, detta pga en möjlig risk för metabolisk acidosis.

Odyral innehåller fosfater

Detta läkemedel innehåller 0,0144 mg fosfater per endosbehållare, motsvarande 0,072 mg/ml. Inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfat innehållande ögondroppar såsom Odyral, varvid hornhinnetransplantation har krävts för återställande av synen. Vid minsta tecken på kalciuminlagring i hornhinnan ska läkemedlet sättas ut och patienten ska övergå till en fosfatfri beredning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med dorzolamid.

I kliniska studier användes dorzolamid tillsammans med följande läkemedel utan tecken på interaktion: timolol ögondroppar, betaxolol ögondroppar, systemisk tillförsel av ACE-hämmare, kalcium-antagonister, diuretika, NSAID inklusive acetylsalicylsyra samt hormoner (t ex östrogen, insulin, tyroxin).

Samtidig behandling med dorzolamid och miotika och adrenerga agonister har inte fullständigt utvärderats under glaukombehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dorzolamid bör inte användas under graviditet. Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av dorzolamid i gravida kvinnor. Hos kanin orsakade dorzolamid teratogena effekter vid för moderdjuret toxiska doser (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om dorzolamid/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att dorzolamid/metaboliter utsöndras i mjölk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Odyral efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Fertilitet

Djurdata tyder inte på några effekter av behandling med dorzolamid på manlig och kvinnlig fertilitet. Data från människa saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eventuella biverkningar såsom yrsel och synstörningar kan påverka förmågan att köra bil och att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I en kontrollerad studie med aktiv behandling (multipeldos, dubbelblind, två perioders cross-over, multicenter), där dorzolamidhydroklorid utan konserveringsmedel och dorzolamidhydroklorid med konserveringsmedel jämfördes, var säkerhetsprofilen för de två beredningsformerna likvärdig.

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar i flerdosflaska (innehållande konserveringsmedel), har utvärderats hos fler än 1 400 individer i kontrollerade och okontrollerade kliniska studier. I långtidsstudier inkluderande 1 108 patienter behandlade med dorzolamidhydroklorid ögondroppar i flerdosflaska, i monoterapi eller som tilläggsterapi till betablockerare (ögondroppar), var den oftast förekommande orsaken till att behandlingen avbröts (ca 3 %) läkemedelsrelaterade ögonbiverkningar, framför allt konjunktivit och ögonlocksreaktioner.

Följande biverkningar har rapporterats antingen i kliniska studier eller efter godkännande av dorzolamid:

[Mycket vanliga: ($\geq 1/10$), Vanliga: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga: ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet:		huvudvärk		yrsel, paraesthesi	
Ögon:	brännande och stickande känsla	ytlig punktatkeratit, ökat tårflöde, konjunktivit, ögonlocks-	iridocyklit	irritation med rodnad, smärta, beläggningar på ögonlocken, övergående	Främmande-kroppskänsla i ögat

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynt	Ingen känd frekvens
		inflammation, ögonklåda, ögonlocks-irritation, dimsyn		myopi (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem, okulär hypotoni, koroidea-avlossning efter filtrationskirurgi	
Hjärtat:					Hjärtklappning, takykardi
Blodkärl:					hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:				epistaxis	dyspné
Magtarmkanalen:		illamående, bitter smak i munnen		halsirritation, muntorrhet	
Hud och subkutan vävnad:				kontaktdermatit, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
Njurar och urinvägar:				uroлитiasis	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:		asteni/trötthet		Överkänslighetsreaktioner: tecken och symtom på lokala reaktioner (ögonlocksreaktioner) och allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria och klåda, hudutslag, andnöd och i sällsynta fall bronkospasm.	

Undersökningar och provtagningar:

Dorzolamid var inte förenat med kliniskt betydelsefulla elektrolyttrubbningar.

Mycket sällsynta fall av inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfatinnehållande ögondroppar hos vissa patienter med allvarligt skadad hornhinna.

Pediatrik population

Se avsnitt 5.1.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Endast begränsad information finns tillgänglig beträffande överdos hos människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamidhydroklorid.

Symtom

Följande har rapporterats vid oralt intag: somnolens. Vid lokal administrering; illamående, yrsel, huvudvärk, trötthet, onormala drömmar och dysfagi.

Behandling

Behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Elektrolytstörningar, utveckling av ett acidotiskt tillstånd och eventuellt centralnervösa effekter kan inträffa. Elektrolytnivån i serum (speciellt kalium) och pH-nivåerna i blodet bör kontrolleras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom samt miotika, karbanhydrashämmare, dorzolamid.

ATC-kod: S01EC03

Verkningsmekanism

Karbanhydras är ett enzym som finns i många av kroppens vävnader, inklusive ögat. Hos människan existerar karbanhydras som ett antal isoenzymer av vilka den mest aktiva är karbanhydras II, som huvudsakligen finns i de röda blodkropparna men också i andra vävnader. Hämmningen av karbanhydras i ögats ciliarprocesser minskar kammarvattensekretionen, vilket resulterar i en minskning av intraokulära trycket (IOP).

Odyral endosbehållare innehåller dorzolamidhydroklorid, en potent hämmare av karbanhydras II hos människa. Vid lokal tillförsel reducerar dorzolamid ett förhöjt intraokulärt tryck vare sig det är förenat med glaukom eller inte. Ett förhöjt intraokulärt tryck är en betydelsefull riskfaktor i patogenesen för optisk nervskada och synfältsförlust. Dorzolamid orsakar inte pupillsammandragning och reducerar intraokulära trycket utan biverkningar såsom nattblindhet och ackommodationsspasm. Dorzolamid har minimal eller ingen effekt på puls eller blodtryck.

Lokala betareceptorblockerare reducerar också IOP genom att minska kammarvattensekretionen men med en annan verkningsmekanism. Studier har visat att när

dorzolamid läggs till en lokal betareceptorblockerare ses en ökad reduktion av IOP. Detta överensstämmer med de ökade effekter som rapporterats när betareceptorblockerare och perorala karbanhydrashämmare givits samtidigt.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna

Hos patienter med glaukom eller okulär hypertension påvisades effekten av dorzolamid i stora kliniska studier på upp till ett år, antingen givet tre gånger dagligen som monoterapi (utgångsvärde för IOP > 23 mmHg) eller två gånger dagligen som tilläggsterapi till lokala betareceptorblockerare (utgångsvärde för IOP > 22 mmHg). Den intraokulära trycksänkningen av dorzolamid vid monoterapi och tilläggsterapi visades kvarstå hela dygnet och bibehölls vid långtidsbehandling. Effekten vid längre tids monoterapi liknade den för betaxolol och var något sämre än för timolol. När dorzolamid gavs som tilläggsterapi till lokala betareceptorblockerare sågs en ytterligare sänkning av IOP liknande den för pilokarpin 2 %, givet fyra gånger dagligen.

I en kontrollerad studie (multipeldos, dubbelblind, två perioders cross-over, multicenter) med aktiv behandling hos 152 patienter med ett förhöjt intraokulärt tryck (utgångsvärde ≥ 22 mmHg) i ett eller i båda ögonen gav dorzolamidhydroklorid utan konserveringsmedel likvärdig trycksänkande effekt som dorzolamidhydroklorid med konserveringsmedel. Säkerhetsprofilen för dorzolamidhydroklorid utan konserveringsmedel var densamma som för dorzolamidhydroklorid med konserveringsmedel.

Pediatrik population

En 3-månaders dubbel-blind, multicenter-studie med aktiv jämförelsebehandling har utförts på 184 (varav 122 fick dorzolamid) barn, från en veckas ålder till < 6 års ålder med glaukom eller förhöjt intraokulärt tryck (utgångsvärde för IOP > 22 mmHg), för att undersöka säkerheten då dorzolamidhydroklorid (med konserveringsmedel) gavs lokalt 3 gånger per dygn. Ungefär hälften av patienterna i de båda behandlingsgrupperna hade fått diagnosen medfött glaukom. Annan vanlig etiologi var Sturge-Webers syndrom, iridokorneal mesenkymal missbildning, afaki. Fördelningen mellan ålders- och behandlingsgrupper i monoterapifasen visas nedan:

	Dorzolamid 2 %	Timolol
Åldersgrupp < 2 år	N = 56 Ålder: 1 till 23 månader	Timolol GS 0,25 % N=27 Ålder: 0,25 till 22 månader
Åldersgrupp ≥ 2 -< 6 år	N = 66 Ålder: 2 till 6 år	Timolol 0,50 % N=35 Ålder: 2 till 6 år

I båda åldersgrupperna fick ca 70 patienter behandling i minst 61 dagar och ca 50 patienter fick 81-100 dagars behandling.

Om monoterapi med dorzolamid eller timolol gelbildande lösning gav otillräcklig sänkning av IOP gick patienterna över till en öppen behandling enligt följande: 30 patienter < 2 år fick samtidig behandling med timolol 0,25 % gelbildande lösning dagligen och dorzolamid 2 % 3 gånger per dygn, 30 patienter > 2 år fick kombinationsläkemedel innehållande 2 % dorzolamid och 0,5 % timolol 2 gånger per dygn.

Sammantaget påvisades inte några ytterligare säkerhetsrisker hos barn: hos cirka 26 % (20 % med dorzolamid monoterapi) av patienterna sågs läkemedelsrelaterade biverkningar. De flesta var lokala, inte allvarliga, ögon effekter som brännande och stickande känsla, hyperemi och

ögonsmärta. Hos en liten andel < 4 % sågs ödem eller grumlingar i kornea. Lokala biverkningar förekom med samma frekvens som i jämförelsegruppen. Efter godkännande har metabolisk acidosis rapporterats hos mycket unga barn, särskilt de med omogna njurar eller nedsatt njurfunktion.

Effektresultat hos barn antyder att den genomsnittliga minskningen i IOP som sågs i dorzolamidgruppen var jämförbar med den i timololgruppen, även om en liten numerisk skillnad till fördel för timolol sågs. Långtidsstudier (> 12 veckor) avseende effekt saknas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Till skillnad från perorala karbanhydrashämmare utövar den aktiva substansen dorzolamidhydroklorid, när den ges lokalt, sin effekt direkt i ögat vid påtagligt lägre doser och därmed med mindre systempåverkan. I kliniska studier med dorzolamid resulterade detta i en reduktion av IOP utan störningar i syra-basbalansen eller elektrolytförändringar, något som karakteriserar perorala karbanhydrashämmare.

Efter lokal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systempåverkan efter lokal användning mättes koncentrationerna av den aktiva substansen och dess metabolit i de röda blodkropparna och i plasma samt karbanhydrashämning i de röda blodkropparna. Dorzolamid ackumuleras i de röda blodkropparna under kronisk användning som ett resultat av selektiv bindning till karbanhydras II, medan extremt låga plasmakoncentrationer av fri aktiv substans föreligger. Den aktiva modersubstansen bildar en N-desetylmetabolit, som är en mindre potent hämmare av karbanhydras II än den aktiva modersubstansen men som också hämmar ett mindre aktivt isoenzym (karbanhydras I). Metaboliten ackumuleras också i de röda blodkropparna där det binds huvudsakligen till karbanhydras I. Dorzolamid binds måttligt till plasmaproteiner (cirka 33 %). Dorzolamid utsöndras huvudsakligen oförändrat via urinen. Metaboliten utsöndras också i urinen. Efter avslutad behandling elimineras dorzolamid icke-linjärt från de röda blodkropparna med en snabb, initial minskning i koncentrationen av den aktiva substansen, följt av en långsammare eliminationsfas med en halveringstid på cirka fyra månader.

När dorzolamid gavs peroralt för att simulera maximal systempåverkan efter långtidsanvändning lokalt i ögat, nåddes steady state inom 13 veckor. Vid steady-state fanns så gott som ingen fri aktiv substans eller metabolit i plasma. Karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna var mindre än vad som förväntades vara nödvändigt för en farmakologisk effekt på njurfunktion eller andning. Liknande farmakokinetiska resultat observerades efter långtidsanvändning av lokalt dorzolamid.

Några äldre patienter med nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance 30-60 ml/min) hade emellertid högre koncentration av metaboliter i de röda blodkropparna, men inga betydelsefulla skillnader i karbanhydrashämning eller kliniskt signifikanta systembiverkningar kopplades direkt till detta fynd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De huvudsakliga fynden i djurstudier där dorzolamidhydroklorid gavs peroralt var relaterade till de farmakologiska effekterna vid systemisk karbanhydrashämning. Några av dessa fynd var artspecifika och/eller en följd av metabolisk acidosis. Hos kanin var dorzolamid, som gavs i för moderdjuret toxiska doser, förenat med metabolisk acidosis och missbildning av kotkropparna. Hos digivande råttor observerades minskad viktuppgång hos avkomman. Inga negativa effekter på fertilitet observerades hos han- och honråttor som fick dorzolamid före eller under parningen.

I kliniska studier utvecklade patienterna inga tecken på metabolisk acidosis eller serumelektrolyt-rubbningar, något som kännetecknar systemisk karbanhydrashämning. De effekter som noterats i djurstudier förväntas därför inte uppträda hos patienter som fått terapeutiska doser av dorzolamid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Natriumcitrat (E331)
Hydroxietylcellulosa (E1525)
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Saltsyra (E507) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätska

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter första öppnandet av dospåsen: 30 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara endosbehållarna i dospåsen. Ljuskänsligt.

Efter första öppnandet av dospåsen: förvara endosbehållarna i dospåsen i upp till 30 dagar.

Efter öppnande av endosbehållaren: använd endosbehållaren omedelbart och kassera efter användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare (LDPE) med 0,2 ml lösning. Behållarna är förpackade i dospåsar av polyetylentereftalat/aluminium/polyetylen med 5, 10 eller 15 endosbehållare i varje. Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 60, 90, 100 eller 120 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
14th km National Road 1

145 64 Kifissia
Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42757

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.01.2025.