

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Odyralduo 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää dortsolamidihydrokloridia, joka vastaa 20 mg:aa dortsolamidia, ja timololimalaattia, joka vastaa 5 mg timololia.

Yksi tippa sisältää dortsolamidihydrokloridia, joka vastaa 0,62 mg:aa dortsolamidia, ja timololimalaattia, joka vastaa 0,16 mg timololia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa.

Kirkas, väritön tai lähes väritön, hieman viskoosi liuos.

pH: 5,0–6,0; osmolaliteetti: 260–340 mOsm/kg H₂O.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Odyralduo on tarkoitettu kohonneen silmänpaineen alentamiseen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai pseudoeksfoliatiivinen glaukooma, kun paikallinen beetasalpaajahoito yksin ei ole riittävä.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksi tippa Odyralduo-valmistetta hoidettavaan silmään (sidekalvopussiin) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Valmisteen turvallisuutta alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavissa olevat tiedot valmisteen turvallisuudesta vähintään 2- ja alle 6- vuotiaiden lasten hoidossa on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Silmän pinnalle.

Jos hoidossa käytetään muuta silmään annettavaa lääkettä, Odyralduo-valmisteen ja toisen lääkkeen annostusvälin on oltava vähintään kymmenen minuuttia.

Tämä lääkevalmiste on steriili liuos, jossa ei ole säilytysaineita. Yhden kerta-annospakkauksen sisältö on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen ja tiputettava hoidettavan/hoidettavien silmän/silmien pinnalle. Koska valmisteen steriiliys ei säily

kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen, kaikki jäljelle jäänyt sisältö on hävitettävä välittömästi käytön jälkeen.

Potilasta on neuvottava pesemään käteensä ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sen ympäristön koskettamista pakkauksella, sillä siitä voi aiheutua vaurio silmään.

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.

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

Lääkevalmisteen käyttöohjeet ennen lääkkeen tiputtamista on kuvattu kohdassa 6.6.

4.3. Vasta-aiheet

Odyralkuo on vasta-aiheinen, jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien keuhkoastma tai aikaisempi keuhkoastma, tai vaikea keuhkohtaumatauti
- sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sinoatriaalinen katkos, II tai III asteen eteiskammiokatkos, jota ei säädellä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai hyperkloreeminen asidoosi.

Yllä mainitut vasta-aiheet perustuvat aineosilla todettuihin vasta-aiheisiin, eivätkä johdu erityisesti tästä yhdistelmästä.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kardiovaskulaariset ja hengitykseen liittyvät reaktiot

Muiden paikallisesti annosteltavien silmä lääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Koska timololi on beeta-adrenergisten reseptorien salpaaja, samantyyppisiä kardiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

Sydämeen liittyvät häiriöt:

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetal'n angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoidon tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoisia lääkkeitä harkittava. Sydän- ja verisuonitautia sairastavien potilaita on tarkkailtava oireiden pahenemisen ja haittavaikutusten ilmenemisen varalta.

Koska beetasalpaajilla on haitallinen vaikutus johtumisaikaan, niitä on määrättävä varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Verisuoniin liittyvät häiriöt:

Jos potilaalla on vaikea ääreisverenkierron häiriö (eli Raynaud'n taudin tai Raynaud'n oireyhtymän vaikea muoto), hoitoa on annettava varoen.

Hengitykseen liittyvät häiriöt:

Joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien käytön jälkeen on raportoitu hengitystiereaktioita, kuten bronkospasmista johtuneita kuolemantapauksia astmapotilailla.

Odyralduo-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä/kohtalainen keuhkohtaumatauti (COPD) ja sitä on käytettävä vain, jos hoidosta saatava mahdollinen hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski.

Maksan vajaatoiminta

Dorsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmää ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ja siksi Odyralduo-valmistetta on annettava varoen näille potilaille.

Immunologia ja yliherkkyys

Muiden paikallisesti käytettävien silmlääkkeiden tavoin myös tämä lääkevalmiste voi imeytyä systeemisesti. Dorsolamidi sisältää sulfonamidiryhmän, joka on myös sulfonamideilla. Näin ollen paikallisessa käytössä voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin sulfonamidien systeemisen käytön yhteydessä, mukaan lukien vaikeat reaktiot kuten, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Valmisteen käyttö on lopetettava, jos havaitaan merkkejä vakavista reaktioista tai yliherkkydestä.

Tätä lääkevalmistetta käytettäessä on todettu silmissä paikallisia haittavaikutuksia, jotka ovat olleet samankaltaisia kuin dorsolamidihydrokloridisilmätippojen käytön yhteydessä. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, on syytä harkita Odyralduo-valmisteen käytön lopettamista.

Beetasalpaajahoidoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistukselle eikä vastetta saada anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniannoksilla.

Muu samanaikainen hoito

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpaajien tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia annetaan potilaille, jotka ennestään käyttävät systeemisiä beetasalpaajia. Näiden potilaiden hoitovastetta on tarkkailtava huolella. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dorsolamidin ja suun kautta otettavan hiilihappoanhydraasin estäjän samanaikaista käyttöä ei suositella.

Hoidon lopettaminen

Jos timololisilmätippojen käytön lopettaminen on tarpeen sepelvaltimotautipotilailla, se tulisi tehdä asteittain, samoin kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä.

Muut beetasalpaajien vaikutukset

Hypoglykemia/diabetes:

Beetasalpaajia on annettava varoen potilaille, joilla voi spontaanisti ilmetä hypoglykemiaa, tai epävakaata diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian merkit ja oireet.

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet. Äkillinen beetasalpaajahoidon lopettaminen voi aiheuttaa oireiden pahenemisen.

Sarveiskalvon sairaudet

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat aiheuttaa silmien kuivumista. Potilaita, joilla on sarveiskalvosairaus, on lääkittävä varoen.

Kirurgiaan liittyvä anestesia

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia lääkäriille pitää kertoa, jos potilas saa timololia.

Beetasalpaajahoido voi pahentaa myasthenia gravis -oireita.

Hiilihappoanhydraasin eston muut vaikutukset

Peroraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt happo-emästasapainon häiriöiden seurauksena virtsakivitautia erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut munuaiskiviä. Vaikka Odyralduo-valmisteen (säilöntäainetta sisältävän) käytön yhteydessä ei ole havaittu happo-emästasapainon häiriöitä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska paikallisesti annettava Odyralduo sisältää systeemisesti imeytyvää hiilihappoanhydraasin estäjää, saattaa virtsakivitaudin vaara olla suurentunut tämän lääkevalmisteen käytön aikana potilailla, joilla on ollut munuaiskiviä.

Muuta

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

Sarveiskalvon turvotusta ja palautumatonta sarveiskalvon dekompensoitua on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joilla on ollut ennestään kroonisia sarveiskalvovaurioita ja/tai joille on dortsolamidin käytön aikana tehty silmäleikkaus. Sarveiskalvon turvotuksen mahdollisuus on suurentunut potilailla, joilla endoteelisolujen määrä on alhainen. Varovaisuutta on noudatettava, jos Odyralduo-valmistetta määrätään näille potilasryhmille.

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

Kuten muidenkin glaukoomalääkkeiden käytön yhteydessä joillakin potilailla on pitkäaikaisessa hoidossa raportoitu esiintyneen timololimaleaattisilmätipoilla saatavan vasteen heikkenemistä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli seurannassa 164 potilasta vähintään kolmen vuoden ajan, ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa silmänpaineen keskiarvossa verrattuna alkuvaiheen stabiloitumisen jälkeisiin arvoihin.

Piilolinssien käyttö

Dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmää ei ole tutkittu piilolinssellä käyttävien potilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dorsolamidihydrokloridin ja timololimalaatin yhdistelmällä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Kliinisessä tutkimuksessa tätä lääkevalmistetta on käytetty samanaikaisesti seuraavien systeemisten lääkkeiden kanssa ilman haitallisia yhteisvaikutuksia: ACE:n estäjät, kalsiuminestäjät, diureetit, tulehduskipulääkkeet mukaan lukien asetyylisalisyylihappo, sekä hormonivalmisteet (esim. estrogeeni, insuliini, tyroksiini).

Hypotensioon ja/tai ilmeiseen bradykardiaan johtavia additiivisia vaikutuksia voi mahdollisesti ilmetä, kun silmään annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta otettavien kalsiuminestäjien, katekoliamiinivarastoja tyhjentävien lääkkeiden tai beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni), digitaalisglykosidien, parasymptomimeettien, guanetidiinin, narkoottisten kipulääkkeiden sekä monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymin estäjien (esim. kinidiinin, fluoksetiinin, paroksetiinin) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Vaikka dorsolamidihydrokloridin ja timololimalaatin yhdistelmä (säilöntäainetta sisältävä) yksinään vaikuttaa pupillien kokoon vain vähän tai ei ollenkaan, joskus on raportoitu samanaikaisesti silmään annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin (epinefriinin) käytöstä aiheutuvaa mydriaasia.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta.

Suun kautta otettavat beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinihoidon lopettamisesta mahdollisesti seuraavaa verenpaineen kohoamista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Odyralduo-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Dorsolamidi

Dorsolamidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävää kliinistä tietoa. Dorsolamidi aiheutti teratogeenisiä vaikutuksia kaniineille, kun sitä annettiin annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle (ks. kohta 5.3).

Timololi

Ei ole olemassa riittävää tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole tullut ilmi epämuodostumia, mutta ne osoittavat, että on olemassa riski sikiön kasvun hidastumiseen, kun beetasalpaajia annetaan suun kautta. Lisäksi beetasalpauksen oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on

annettu synnytykseen asti. Jos tätä lääkevalmistetta annetaan synnytykseen asti, vastasyntynyttä on seurattava tarkkaan ensimmäisten päivien aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dortsolamidi ihmisen rintamaitoon. Dortsolamidia saaneiden imettävien rottien poikasilla todettiin painonnousun hidastumista.

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Silmätipossa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus äidinmaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpauksen oireita vastasyntyneessä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2). Jos Odyralduo-valmisteen käyttö katsotaan tarpeelliseksi, imettämistä ei silloin suositella.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Mahdolliset haittavaikutukset, kuten näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja/tai koneiden käyttökykyyn.

4.8. Haittavaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin säilöntäaineettomalla yhdistelmällä havaitut haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin todettu samalla säilöntäainetta sisältävällä yhdistelmällä, dortsolamidihydrokloridilla ja/tai timololimaleaatilla.

Kliinisissä tutkimuksissa 1 035 potilasta sai säilöntäainetta sisältävää dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmää. Noin 2,4 % kaikista potilaista keskeytti hoidon paikallisten silmään kohdistuvien haittavaikutusten takia. Noin 1,2 % kaikista potilaista keskeytti hoidon allergiaan tai yliherkkyyteen viittaavien paikallisten haittavaikutusten (kuten luomituulehduksen ja sidekalvotuulehduksen) takia.

Kaksoissokkoutetussa, vertailevassa tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin toistuvina annoksina, dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin säilöntäaineettoman yhdistelmän turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin vastaavan säilöntäainetta sisältävän yhdistelmän.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmälääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Samantyyppisiä haittavaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin säilöntäaineettoman yhdistelmän käytön yhteydessä tai jommallakummalla sen vaikuttavista aineista joko kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaolon aikaisessa seurannassa.

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

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunte maton**
-------------------------------------	-----------------	--------------------------	----------------	------------------------------	--------------------	----------------------

Immuunijärjestelmä	dorsolamidihydrokloridi + timololimaleaatti (säilöntäaineet on) silmatipat, liuos				Systemisten allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, nokkosihottuma, kutina, ihottuma, anafylaksia	
	timololimaleaatti silmatipat, liuos				Allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, nokkosihottuma, paikallinen ja laajalle levinnyt ihottuma, anafylaksia	Kutina
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	timololimaleaatti silmatipat, liuos				-	Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	timololimaleaatti silmatipat, liuos			Masennus*	Unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetykset	Hallusinaatiot
Hermosto	dorsolamidihydrokloridi silmatipat, liuos		Päänsärky*		Huimaus*, parestesiat*	
	timololimaleaatti silmatipat, liuos		Päänsärky*	Huimaus*, pyörtymiset*	Parestesiat*, myastenia gravis -merkkien ja -oireiden lisääntyminen, heikentynyt sukupuoli- vietti*, aivoverisuonitapahtuma*, aivoiskemia	
Silmät	dorsolamidihydrokloridi + timololimaleaatti (säilöntäaineet on) silmatipat, liuos	Pistely ja polttelu	Sidekalvon punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma,			

			silmien kutina, kyynelvuoto			
	dorsolamidi-hydrokloridi silmätipat, liuos		Luomitulehdus*, luomien ärtyminen*	Iridosykliitti*	Silmien ärsytys, mukaan lukien punoitus*, kipu*, silmäluomirupi*, ohimenevä myopia (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus*, alhainen silmänpaine*, silmän suonikalvon irtauma (filtroivan silmäleikkauksen jälkeen)*	Roskan tunne silmässä
	timololi-maleaatti silmätipat, liuos		Silmä-ärsytyksen merkit ja oireet mukaan lukien luomitulehdus*, sarveiskalvotulehdus*, tuntoherkkyyden aleneminen ja kuivat silmät*	Näköhäiriöt mukaan lukien valontaittovyvyn muutokset (joissain tapauksissa mioottien käytön lopettamisen seurauksena)*	Riippuluomi, kahtena näkeminen suonikalvon irtauma filtroivan silmäleikkauksen jälkeen* (ks. kohta Varoitukset ja varotoimet 4.4.)	Kutina, kyynelvuoto, punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma
Kuulo ja tasapainoelin	timololi-maleaatti silmätipat, liuos				Tinnitus*	
Sydän	timololi-maleaatti silmätipat, liuos			Bradykardia*	Rintakipu*, sydämentykytys*, turvotus*, rytmihäiriöt*, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*, sydämenpysähdys*,	Eteis-kammiokatkos, sydämen vajaatoiminta

					johtoratakatkos	
	dortsolamidi- hydrokloridi silmatipat, liuos					Sydämentykytys , takykardia
Verisuonisto	timololi- maleaatti silmatipat, liuos				Alhainen verenpaine*, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä*, kylmät kädet ja jalat*	
	dortsolamidi- hydrokloridi silmatipat, liuos					Korkea verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	dortsolamidihy drokloridi + timololimaleaa tti (säilöntäaineet on) silmatipat, liuos		Sinuiitti		Hengästyneisyy s, hengityksen vajaatoiminta, riniitti, harvinaisena bronkospasmi	
	dortsolamidi- hydrokloridi silmatipat, liuos				Nenäverenvuoto *	Hengenahdistus
	timololi- maleaatti silmatipat, liuos			Hengenahdis tus*	Bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus)*, hengityksen vajaatoiminta, yskä*	
Ruoansulatuseli mistö	dortsolamidihy drokloridi + timololimaleaa tti (säilöntäaineet on) silmatipat, liuos	Makuhäiri ö				
	dortsolamidi- hydrokloridi silmatipat, liuos		Pahoinvointi *		Nielun ärsytys, suun kuivuminen*	
	timololi- maleaatti			Pahoinvointi *,	Ripuli,	Makuhäiriö, vatsakipu,

	silmätipat, liuos			dyspepsia*	suun kuivuminen*	oksentelu
Iho ihonalainen kudos	dortsolamidihy drokloridi + timololimaleaa tti (säilöntäaineet on) silmätipat, liuos				Kosketus- ihottuma, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
	dortsolamidi- hydrokloridi silmätipat, liuos				Ihottuma*	
	timololi- maleaatti silmätipat, liuos				Hiustenlähtö*, psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen*	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	timololi- maleaatti silmätipat, liuos				Systeeminen lupus erythematosus	Lihassärky
Munuaiset ja virtsatiet	dortsolamidihy drokloridi + timololimaleaa tti (säilöntäaineet on) silmätipat, liuos			Virtsakivitau ti		
Sukupuolielimet ja rinnat	timololi- maleaatti silmätipat, liuos				Peyronien tauti*, heikentynyt sukupuolivietti	Seksuaalinen toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	dortsolamidi- hydrokloridi silmätipat, liuos		Voimattomu us/ uupumus*			
	timololi- maleaatti silmätipat, liuos			Voimattomu us/ uupumus*		

* Näitä haittavaikutuksia on havaittu dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin (säilöntäainetta sisältävällä) yhdistelmällä myös lääkkeen markkinoilletulon jälkeen.

** Näitä haittavaikutuksia on lisäksi havaittu silmään annosteltavilla beetasalpaajilla ja niitä saattaa mahdollisesti esiintyä myös dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin (säilöntäaineettomalla) yhdistelmällä.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Säilöntäainetta sisältävän tai säilöntäaineettoman dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmän tahattomasta tai tahallisesta yliannostuksesta ihmisille ei ole tietoja.

Oireet

Tahattomia timololima-leaattisilmätippojen yliannostustapauksia on todettu. Yliannostuksen systeemiset vaikutukset ovat olleet systeemisten beetasalpaajien vaikutusten kaltaisia, kuten heitehuimaus, päänsärky, hengästyminen, bradykardia, bronkospasmi ja sydänpysähdys. Dortsolamidin mahdollisen yliannostuksen yleisimmät löydökset ja oireet ovat elektrolyyttitasapainon häiriöt, asidoosin kehittyminen ja mahdollisesti keskushermostovaikutukset.

Tahattomasta tai tahallisesta dortsolamidihydrokloridin yliannostuksesta ihmisille on saatavilla vain vähän tietoa. Suun kautta otettuna on raportoitu uneliaisuutta. Paikallisesti käytettynä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, heitehuimaus, päänsärky, väsymys, epänormaalit unet ja nielemishäiriöt.

Hoito

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Seerumin elektrolyyttiarvoja (erityisesti kaliumpitoisuutta) ja veren pH-arvoa tulee seurata. Tutkimukset ovat osoittaneet, että timololi ei poistu merkittävästi dialyysihoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet; glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet; beetasalpaajat; timololi, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Odyralduo sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, dortsolamidihydrokloridia ja timololimaleaattia. Molemmat vaikuttavat aineet laskevat kohonnutta silmänpainetta vähentämällä kammionesteen erittymistä, mutta niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Dortsolamidihydrokloridi on voimakas ihmisen hiilihappoanhydraasi-II:n estäjä. Silmän sädelisäkkeissä hiilihappoanhydraasin esto vähentää kammionesteen eritystä todennäköisesti hidastamalla bikarbonaatti-ionien muodostumista, mistä seuraa natriumin ja nesteen kuljetuksen väheneminen. Timololimaleaatti on ei-selektiivinen adrenergisten beetareseptoreiden salpaaja. Timololimaleaatin

silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei ole toistaiseksi selvitetty, vaikka eräs fluoreskiinitutkimus ja tonografiatutkimukset osoittavat, että timololimaleaatin pääasiallinen vaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen kammionesteen muodostumiseen. Joissakin tutkimuksissa on kuitenkin havaittu myös ulosvirtauksen hieman parantuneen. Näiden kahden aineen yhteisvaikutuksena saadaan aikaan additiivinen silmänpaineen aleneminen verrattuna kumpaankin yhdisteeseen yksin annettuna.

Silmään annettuna dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmä alentaa sekä glaukoomaan liittyvää että muusta syystä kohonnutta silmänpainetta. Kohonnut silmänpaine on merkittävä näköhermovaurion ja glaukoomaan liittyvän näkökentänpuutoksen syntyyn vaikuttava vaaratekijä. Tämä vaikuttavien aineiden yhdistelmä alentaa silmänpainetta ilman mioottien tavallisia haittavaikutuksia, joita ovat hämäräsokeus, akkommodaatiospasmi ja pupillien supistuminen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset vaikutukset

Jopa 15 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verrattiin kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja nukkumaan mentäessä) annetun dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmän (säilöntäainetta sisältävän) silmänpainetta alentavaa vaikutusta yksin tai yhdessä annettuihin 0,5-prosenttiseen timololiin ja 2-prosenttiseen dortsolamidiin potilailla, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine ja joilla yhdistelmähoito tutkimuksissa katsottiin aiheelliseksi. Tutkimuksiin osallistui sekä aiemmin hoitamattomia potilaita että potilaita, joille timololihoitolla ei ollut saavutettu riittävää vastetta. Suurinta osaa potilaista oli hoidettu paikallisesti annettavalla beetasalpaajalla ennen tutkimukseen osallistumista. Yhdistettyjen tutkimustulosten analyysin mukaan kaksi kertaa vuorokaudessa annetun dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmän (säilöntäainetta sisältävän) silmänpainetta alentava vaikutus oli suurempi kuin kolmesti vuorokaudessa annetun 2-prosenttisen dortsolamidin tai kahdesti vuorokaudessa annetun 0,5-prosenttisen timololin. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmän (säilöntäainetta sisältävän) silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin yhdistelmähoiton, jossa dortsolamidia annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa ja timololia kaksi kertaa vuorokaudessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmän (säilöntäainetta sisältävän) silmänpainetta alentava vaikutus oli todettavissa koko vuorokauden ajan, kun silmänpainetta mitattiin eri ajankohtina, ja vaste säilyi pitkäaikaisessa hoidossa.

Aktiivihoidokontroloituun, kaksoissokkoutettuun tutkimukseen, jossa oli kaksi rinnakkaista ryhmää, osallistui 261 potilasta, joiden kohonnut silmänpaine toisessa tai molemmissa silmissä oli ≥ 22 mmHg. Tässä tutkimuksessa säilöntäaineettoman dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmän silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin säilöntäainetta sisältävän yhdistelmän. Säilöntäaineettoman ja säilöntäainetta sisältävän dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmän turvallisuusprofiili oli samankaltainen.

Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneen kontrolloidun tutkimuksen ensisijaisena tarkoituksena oli tutkia 2-prosenttisten dortsolamidihydrokloridilämpöjen turvallisuutta alle 6-vuotiaille lapsille. Tässä tutkimuksessa 30 vähintään 2- ja alle 6-vuotiasta potilasta, joiden silmänpaine ei ollut hallinnassa dortsolamidi- tai

timololimoterapialla, sai dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmää (säilöntäainetta sisältävää) tutkimuksen avoimen vaiheen aikana. Valmisteen tehoa näille potilaille ei ole varmistettu. Tässä pienessä potilasryhmässä, jossa 19 potilasta oli mukana hoitojakson loppuun asti ja 11 keskeytti hoidon leikkauksen vuoksi, lääkityksen vaihtamisen vuoksi tai muista syistä, kaksi kertaa vuorokaudessa annettu dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin yhdistelmä (säilöntäainetta sisältävä) oli yleensä hyvin siedetty.

5.2. Farmakokineetiikka

Dortsolamidihydrokloridi

Koska dortsolamidihydrokloridi annetaan paikallisesti, se saa aikaan vaikutuksen silmässä huomattavasti pienemmillä annoksilla ja vähäisemmällä systeemisellä altistuksella kuin peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät. Tämän vuoksi kliinisissä tutkimuksissa silmänpaine aleni ilman sellaisia happo-emästasapainon häiriöitä ja elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka ovat tyypillisiä peroraalisille hiilihappoanhydraasin estäjille.

Kun dortsolamidia 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-desetyloituunut 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 pääasiassa 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, puolintumisajan ollessa noin neljä kuukautta.

Maksimaalista systeemistä altistusta dortsolamidille pitkäaikaisen paikallisen käytön jälkeen on tutkittu antamalla dortsolamidia 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 dortsolamidihydrokloridia 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 inhibiatioasteessa eikä mitään kliinisesti merkitseviä systeemisiä haittavaikutuksia.

Timololimaleaatti

Kuuden koehenkilön plasman lääkeainepitoisuutta selvitettiin tutkimuksessa, jossa systeeminen altistus timololille määritettiin, kun 0,5-prosenttisia

timololimaleaattisilmätippoja oli annettu paikallisesti kaksi kertaa päivässä. Timololin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa aamuannoksen jälkeen oli 0,46 ng/ml ja iltapäiväannoksen jälkeen 0,35 ng/ml.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kummankin vaikuttavan aineen turvallisuusprofiili paikallisesti ja systeemisesti annettuna on hyvin tunnettu.

Dorsolamidi

Kun kaniineille annettiin dorsolamidia annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle ja jotka aiheuttivat metabolista asidoosia, havaittiin selkärangan epämuodostumia.

Timololi

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia.

Eläimillä, joille annettiin paikallisesti dorsolamidihydrokloridi- ja timololimaleaattisilmätippoja tai joille annettiin samanaikaisesti dorsolamidihydrokloridia ja timololimaleaattia, ei myöskään havaittu haittavaikutuksia silmässä. Kummallakaan vaikuttavalla aineella tehdyissä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa ei havaittu mutageenisia vaikutuksia. Näin ollen voidaan olettaa, ettei Odyralduo-valmisteen terapeuttisista annoksista ole merkittävää vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Natriumsitraatti (E331)
Hydroksietyyliselluloosa (E1525)
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)
Suolahappo, konsentroitua (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.

Avaamisen jälkeen: Säilytä kerta-annospakkaukset pussissa.

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 polyetyleenitereftalaatista, 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 ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Annostus on yksi tippa Odyralduo-valmistetta hoidettavaan silmään (sidekalvopussiin) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Varo koskettamasta kerta-annospakkauksella silmää tai silmiä ympäröivää aluetta. Se voi aiheuttaa vaurion silmään. Kerta-annospakkauksen kärkeen voi myös tarttua bakteereja, jotka voivat aiheuttaa silmätulehduksen ja mahdollisesti edelleen vakavan silmävaurion, jopa näön menetyksen. Jotta silmätippaliuos ei pääse kontaminoitumaan, kerta-annospakkaus on avattava juuri ennen käyttöä. Kerta-annospakkauksessa on riittävästi liuosta molempiin silmiin, jos lääkäri on määrännyt Odyralduo-tippoja käytettäväksi molempiin silmiin.

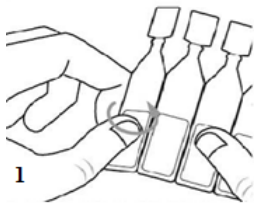
Hävitä avattu kerta-annospakkaus ja mahdollinen jäljelle jäänyt liuos välittömästi käytön jälkeen.

Käyttöohje

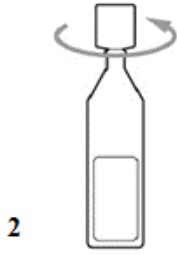
Avaa pussi, joka sisältää kerta-annospakkaukset. Potilaita on neuvottava merkitsemään avauspäivä pussiin.

Aina kun käytät Odyralduo-valmistetta

1. Pese kädet.
2. Avaa pakkaus ja ota pussista kerta-annospakkaukset. Irrota yksi kerta-annospakkaus liuskasta (ks. kuva 1).



3. Laita loppuosa liuskasta takaisin pussiin.
4. Irrota kerta-annospakkauksen korkkiosa kiertämällä ja vetämällä (ks. kuva 2).



5. Pidä kerta-annospakkausta peukalon ja etusormen välissä. Huomaa, että kerta-annospakkauksen kärkeä ei saa näkyä enempää kuin 5 mm etusormen yläpuolella.
6. Taivuta päätäsi taaksepäin tai käy makuulle. Aseta kätesi otsalle. Etusormen pitää olla kulmakarvan tasalla tai nojata nenänselkään. Katso ylöspäin. Vedä alaluomea alaspäin toisella kädellä. **Älä anna minkään kerta-annospakkauksen osan koskettaa silmää tai silmiä ympäröivää aluetta.** Purista kerta-annospakkausta varovasti ja anna yhden tipan pudota silmäluomen ja silmän väliseen tilaan (ks. kuva 3). Älä räpytä silmää tiputuksen aikana. Yhden kerta-annospakkauksen sisältämä liuos riittää kumpaankin silmään.



7. Sulje silmä ja paina silmän sisäkulmaa sormella noin kahden minuutin ajan. Tämä estää lääkettä pääsemästä muualle kehoon (ks. kuva 4).



8. Pyyhi ylimääräinen liuos silmänympärysiholta.

Jos lääkäri on määrännyt käyttämään tippoja molempiin silmiin, toista vaiheet 5–8 toiselle silmälle.

Hävitä käyttämäsi kerta-annospakkaus tiputuksen jälkeen, vaikka liuosta jäisi jäljelle. Näin vältät säilöntäaineettoman liuoksen likaantumisen.

Säilytää jäljellä olevat kerta-annospakkaukset pussissa. Jäljellä olevat kerta-annospakkaukset on käytettävä 30 vuorokauden kuluessa pussin avaamisesta. Jos kerta-annospakkauksia on jäljellä 30 vuorokauden kuluttua pussin avaamisesta, hävitä ne turvallisesti ja avaa uusi pussi.

On tärkeää kertoa potilaille, että silmätippojen käyttämistä on jatkettava lääkärin ohjeen mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42663

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.12.2024.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Odyralduo 20 mg/ml + 5 mg/ml, ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid samt timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

En droppe innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 0,62 mg dorzolamid samt timololmaleat motsvarande 0,16 mg timolol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

Klar, färglös till nästan färglös, lätt viskös lösning.
pH: 5,0–6,0; Osmolalitet: 260–340 mOsmol/kg H₂O.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Odyralduo är indicerat vid behandling av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom eller pseudoexfoliativt glaukom när monoterapi med lokal betareceptorblockerare inte är tillräcklig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen är 1 droppe Odyralduo (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

Pediatrisk population

Effekt för barn har inte fastställts.

Säkerhet för barn under 2 år har inte fastställts.

Tillgänglig information beträffande säkerhet hos barn ≥ 2 till <6 års ålder finns i avsnitt 5.1.

Administreringsätt

För okulär användning.

Om Odyralduo används tillsammans med andra ögondroppar bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum.

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel. Lösningen i en enskild

endosbehållare ska användas omedelbart efter öppnandet och administreras i det öga som ska behandlas. Eftersom steriliteten inte kan bibehållas när endosbehållaren öppnats, ska eventuell kvarvarande lösning kastas direkt efter användning.

Patienter bör instrueras att tvätta händerna före användning och att se till att endosbehållaren inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden då detta kan skada ögat.

Patienter 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.

Genom att använda nasolakrimal ocklusion eller stänga ögonlocken under 2 minuter minskas den systemiska absorptionen. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka läkemedlets lokala aktivitet.

Anvisningar om användning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Odyrduo är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den ena eller båda aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- reaktiv luftvägssjukdom inklusive pågående eller tidigare bronkialastma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- sinusbradykardi, sick-sinus-syndrom, sinoatriellt block, AV-block av grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock
- gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hyperkloremisk acidosis

Ovan nämnda kontraindikationer är baserade på komponenterna och är inte unika för kombinationen.

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat absorberas timolol systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma typer av kardiovaskulära, lung- och andra biverkningar som ses med systemiska betaadrenerga blockerare förekomma. Incidensen av systemiska biverkningar efter lokal okulär administrering är lägre än för systemisk administrering. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtsjukdomar

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t ex kranskärlsjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotension bör behandling med betareceptorblockerare bedömas noggrant och behandling med andra läkemedel beaktas. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar bör övervakas avseende tecken på försämring av dessa sjukdomar samt biverkningar.

På grund av deras negativa effekt på överledningstid bör betareceptorblockerare endast ges med försiktighet till patienter med AV-block grad I.

Kärleksjukdomar

Patienter med svåra perifera cirkulationsrubbingar/sjukdomar (såsom svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

Sjukdomar i andningsvägarna

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betareceptorblockerare.

Odyralduo bör användas med försiktighet hos patienter med mild/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Nedsatt leverfunktion

Kombinationen dorzolamidhydroklorid och timolol har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och Odyralduo bör därför användas med försiktighet hos denna patientgrupp.

Immunologi och överkänslighet

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat kan detta läkemedel absorberas systemiskt. Dorzolamid innehåller en sulfonamidgrupp, som också finns i sulfonamider. Samma typ av biverkningar som setts vid systembehandling med sulfonamider kan därför uppträda vid lokal behandling, inklusive svåra reaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder bör preparatet utsättas.

Lokala ögonbiverkningar, liknande dem som observerats med dorzolamidhydroklorid-innehållande ögondroppar, har setts med detta läkemedel. Om sådana reaktioner uppträder bör utsättande av Odyralduo övervägas.

Under behandling med betareceptorblockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på de vanliga doserna av adrenalin som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Samtidig behandling

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna av systemisk betareceptorblockad kan potentiellt ökas när timolol ges till patienter som redan får en systemisk betareceptorblockerare. Behandlingssvaret hos dessa patienter bör observeras noggrant. Samtidig användning av två lokalt administrerade betaadrenerg blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Utsättande av behandling

Om utsättning av timolol för lokalt bruk är nödvändigt hos patienter med hjärt-kärlsjukdom bör behandlingen, i likhet med betareceptorblockerare för systembehandling, utsättas gradvis.

Ytterligare effekter av betareceptorblockad

Hypoglykemi/diabetes

Betareceptorblockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi eller till patienter med instabil diabetes, eftersom betareceptorblockerare kan dölja tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betareceptorblockerare kan även dölja symtom på hypertyreoidism. Abrupt utsättande av behandling med betareceptorblockerare kan påskynda en försämring av symtomen.

Sjukdomar i hornhinnan

Oftalmiska betareceptorblockerare kan orsaka torrhet i ögon. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Kirurgisk anestesi

Betareceptorblockerande ögonprodukter kan blockera systemiska betaagonistiska effekter, t ex av adrenalin. Narkosläkaren bör informeras när patienten behandlas med timolol.

Behandling med betareceptorblockerare kan förvärra symtom på myastenia gravis.

Ytterligare effekter av karbanhydrashämning

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av syrabas-rubbningar, speciellt hos patienter med njursten i anamnesen. Även om inga syra-bas-rubbningar har observerats med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom Odyralduo innehåller en topisk karbanhydrashämmare, som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med detta läkemedel.

Övrigt

Omhändertagandet av patienter med akut trångvinkelglaukom kräver terapeutiska åtgärder som tillägg till ögontryckssänkande läkemedel. Detta läkemedel har inte studerats hos patienter med akut trångvinkelglaukom.

Kornealödem och irreversibel korneal dekomensation har rapporterats hos patienter med existerande kroniska kornealdefekter och/eller anamnes på intraokulär kirurgi i samband med användning av dorzolamid. Det finns en ökad risk för att utveckla kornealödem hos patienter med lågt antal endotelceller. Försiktighetsåtgärder bör vidtas vid förskrivning av Odyralduo till denna grupp av patienter.

Koroidalavlossning har rapporterats vid behandling med ögontryckssänkande medel (som timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

Som vid användning av andra glaukomläkemedel har minskat svar på behandling med timololmaleat ögondroppar vid långtidsbehandling rapporterats hos några patienter. I kliniska studier där 164 patienter följts i minst tre år sågs emellertid ingen signifikant skillnad i genomsnittligt intraokulärt tryck efter initial stabilisering.

Användning av kontaktlinser

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter som använder kontaktlinser.

Pediatrik population

Se avsnitt 5.1.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat.

I en klinisk studie användes detta läkemedel tillsammans med följande läkemedel för systemisk behandling utan tecken på interaktion: ACE-hämmare, kalciumblockerare,

diuretika, NSAID inklusive acetylsalicylsyra samt hormoner (t ex östrogen, insulin, tyroxin).

Det finns risk för additiva effekter resulterande i hypotension och/eller uttalad bradykardi när ögondroppar med betareceptorblockerare administreras samtidigt med perorala kalciumblockerare, läkemedel som tömmer katekolamindepåer eller betareceptorblockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin, narkotiska medel samt monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

Förstärkt systemisk betareceptorblockad (t ex minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med hämmare av enzym CYP2D6 (kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Även om enbart kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) har ringa eller ingen effekt på pupillstorleken har mydriasis, som följd av samtidig användning av ögondroppar med betareceptorblockerare och adrenalin (epinefrin), rapporterats vid enstaka tillfällen.

Betareceptorblockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av diabetesmedel.

Perorala betareceptorblockerande medel kan förstärka den hypertensiva reboundreaktion som kan följa vid utsättning av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Odyrvalduo bör inte användas under graviditet.

Dorzolamid

Det finns inga adekvata kliniska data om exponering under graviditet. Hos kanin orsakade dorzolamid teratogen effekt vid doser som var toxiska för moderdjuret (se avsnitt 5.3).

Timolol

Det finns inga tillämpliga data för användning av timolol hos gravida kvinnor. Timolol bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte påvisat missbildande effekter men visar en risk för intrauterin tillväxthämning när betareceptorblockerare administreras peroralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (som bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda barn när betareceptorblockerare givits fram till förlossningen. Om detta läkemedel ges fram till förlossningen, bör det nyfödda barnet övervakas noggrant under de första dagarna efter födseln.

Amning

Uppgift saknas om dorzolamid passerar över i modersmjölk. Hos digivande råttor som fick dorzolamid observerades minskad viktuppgång hos avkomman.

Betareceptorblockerare utsöndras i bröstmjölk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock inte troligt att det skulle finnas tillräckliga mängder i modersmjölk för att orsaka kliniska symtom av betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2. Om behandling med Odyralduo är nödvändig rekommenderas inte amning.

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 dimsyn kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil och/eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I en klinisk studie med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel har de observerade biverkningarna överensstämt med de som tidigare rapporterats med samma kombination i en beredning med konserveringsmedel, dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

I kliniska studier behandlades 1 035 patienter med en beredning med dorzolamidhydroklorid, timololmaleat och konserveringsmedel. Cirka 2,4 % av alla patienter avbröt behandlingen på grund av lokala ögonbiverkningar och cirka 1,2 % avbröt på grund av lokala biverkningar som tyder på allergi eller överkänslighet (såsom ögonlocksinflammation och konjunktivit).

I en jämförande dubbelblind studie med upprepad dosering har det visats att en beredning med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel har en säkerhetsprofil som är jämförbar med motsvarande beredning med konserveringsmedel.

Liksom andra ögonläkemedel för lokalt bruk absorberas timolol i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka samma biverkningar som setts med systemiska betareceptorblockerare. Incidensen av systemiska biverkningar efter lokal okulär administrering är lägre än för systemisk administrering.

Följande biverkningar har rapporterats med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (utan konserveringsmedel) eller någon av dess komponenter antingen i kliniska studier eller efter godkännandet:

[Mycket vanliga: ($\geq 1/10$), Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Immunsystemet	dorzolamid- hydroklorid + timololmaleat				tecken och symtom på allergiska systemeffekter	

	(utan konserveringsmedel) ögondroppar, lösning				inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaktisk reaktion	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, lokala och allmänna utslag, anafylaktisk reaktion	klåda
Metabolism och nutrition	timololmaleat ögondroppar, lösning				-	hypoglykemi
Psykiatriska tillstånd	timololmaleat ögondroppar, lösning			depression*	sömlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust	hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning		huvudvärk*		yrsel*, parestesier*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning		huvudvärk*	yrsel*, syncope*	parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*, cerebral ischemi	
Ögon	dorzolamid-hydroklorid + timololmaleat (utan konserveringsmedel) ögondroppar, lösning	brännande och stickande känsla	konjunktival injektion, dimsyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde			
	dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning		ögonlocksinfektion*, ögonlocksirritation*	iridocyklit*	irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (försvann	Främmandekroppskänsla i ögat

					vid utsättande av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*, avlossning av koroidea (efter filtrationskirurgi)*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning		tecken och symtom på ögonirritation inkluderande blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet och torra ögon*	synstörningar inkluderande refraktionsförändringar (i vissa fall på grund av utsättande av miotika)*	ptos, diplopi, avlossning av koroidea efter filtrationskirurgi * (se Varningar och försiktighet avsnitt 4.4)	klåda, ökat tårflöde, rodnad, dimsyn, korneal erosion
Öron och balansorgan	timololmaleat ögondroppar, lösning				tinnitus*	
Hjärtat	timololmaleat ögondroppar, lösning			bradykardi*	bröstmärta*, hjärtklappning*, ödem*, arytmier*, hjärtinsufficiens*, hjärtstillstånd*, hjärtblock	atrioventrikulärt block, hjärtsvikt
	dorzolamidehydroklorid ögondroppar, lösning					hjärtklappning, takykardi
Blodkärl	timololmaleat ögondroppar, lösning				hypotoni*, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
	dorzolamidehydroklorid ögondroppar, lösning					hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dorzolamidehydroklorid + timololmaleat (utan konserveringsmedel) ögondroppar, lösning		sinusitis		andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	

	dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning				epistaxis*	dyspné
	timololmaleat ögondroppar, lösning			dyspné*	Bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospastisk sjukdom)*, respiratorisk insufficiens, hosta*	
Magtarm- kanalen	dorzolamid- hydroklorid+ timololmaleat (utan konserverings- medel) ögondroppar, lösning	smakför- ändringar				
	dorzolamide- hydroklorid ögondroppar, lösning		illamående*		halsirritation, muntorrhet*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning			illamående*, dyspepsi*	diarré, muntorrhet*	smakföränd- ringar, buksmärta, kräkning
Hud och subkutan vävnad	dorzolamid- hydroklorid+ timololmaleat (utan konserverings- medel) ögondroppar, lösning				kontaktdermatit, Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
	dorzolamide- hydroklorid ögondroppar, lösning				utslag*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				alopeci*, psoriasiform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*	hudutslag
Muskulo- skeletala systemet och bindväv	timololmaleat ögondroppar, lösning				systemisk lupus erytematosus	myalgi
Njurar och urinvägar	dorzolamid- hydroklorid+ timololmaleat (utan			urolitiasis		

	konserverings- medel) ögondroppar, lösning					
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	timololmaleat ögondroppar, lösning				Peyronies sjukdom*, minskad libido	sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	dorzolamide- hydroklorid ögondroppar, lösning		asteni/ trötthet*			
	timololmaleat ögondroppar, lösning			asteni/ trötthet*		

* Dessa biverkningar har även observerats med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) efter godkännandet.

** Ytterligare biverkningar har setts med oftalmiska betareceptorblockerare och kan potentiellt förekomma med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (utan konserveringsmedel).

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. Hälso- 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

Det finns inga data beträffande överdosering på människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av produkter med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat, med eller utan konserveringsmedel.

Symtom

Rapporter finns om oavsiktlig överdosering med timololmaleat ögondroppar resulterande i systemeffekter liknande dem som ses med systemiska betareceptorblockerare, såsom yrsel, huvudvärk, andnöd, bradykardi, bronkospasm och hjärtstillestånd. De vanligaste tecknen och symtomen som kan förväntas vid överdosering med dorzolamid är elektrolytstörningar, utveckling av ett acidotiskt tillstånd samt eventuellt centralnervösa effekter.

Endast begränsad information finns tillgänglig beträffande överdosering hos människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamidhydroklorid. Vid oralt intag har somnolens rapporterats. Vid lokal administrering har illamående, yrsel, huvudvärk, trötthet, onormala drömmar och dysfagi rapporterats.

Behandling

Behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Elektrolytnivåerna i serum (speciellt kalium) och pH i blodet bör kontrolleras. Studier har visat att timolol inte utan svårighet är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid glaukom samt miotika, betareceptorblockerande medel, timolol, kombinationer, ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Odyralduo består av två aktiva komponenter: dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. Båda dessa komponenter sänker det förhöjda intraokulära trycket genom att minska kammarvattensekretionen, men genom olika verkningsmekanismer.

Dorzolamidhydroklorid är en potent hämmare av humant karbanhydras II. Hämmning av karbanhydras i ögats ciliarprocesser minskar kammarvattensekretionen, antagligen genom att fördröja bildningen av bikarbonatjoner vilket i sin tur leder till reduktion av natrium- och vätsketransport. Timololmaleat är en icke-selektiv betareceptorblockerare. Den exakta verkningsmekanismen för den ögontryckssänkande effekten hos timololmaleat är ännu inte helt klarlagd, men en fluoresceinstudie och tonografistudier tyder på att den huvudsakliga effekten är förknippad med minskad bildning av vätska. I vissa studier har dock en lätt ökning i utflödet av vätska iakttagits. Den kombinerade effekten av dessa två substanser resulterar i en ytterligare sänkning av det intraokulära trycket (IOP) i jämförelse med substanserna givna var för sig.

Vid lokal behandling sänker kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat ett förhöjt intraokulärt tryck, oavsett om det är förknippat med glaukom eller inte. Förhöjt intraokulärt tryck är en betydande riskfaktor i patogenesen för synnervsskada och glaukomatöst synfältsbortfall. Detta läkemedel minskar det intraokulära trycket utan att ge de vanliga biverkningarna förknippade med miotikum såsom nattblindhet, ackommodationsspasm och pupillkonstriktion.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska effekter

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den ögontryckssänkande (IOP) effekten av kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen (givet morgon och kväll) med individuell och samtidig medicinering med 0,5 % timolol och 2,0 % dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulär hypertension för vilka kombinationsterapi ansågs lämplig i studierna. Dessa inkluderade både obehandlade patienter och patienter hos vilka timolol som monoterapi inte gav tillräcklig effekt. Majoriteten av patienterna behandlades med lokal betareceptorblockerare som monoterapi före inklusion i studierna. I en analys av kombinationsstudierna var den IOP-sänkande effekten av kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen större än den för monoterapi med antingen 2 % dorzolamid tre gånger dagligen eller 0,5 % timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen visades genom

mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

I en kontrollerad direkt jämförande (dubbelblind, parallella grupper) studie hos 261 patienter med ett förhöjt intraokulärt tryck (≥ 22 mmHg) i ena eller båda ögonen gav kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel likvärdig trycksänkning som kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat med konserveringsmedel. Säkerhetsprofilen för kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel var jämförbar med den för kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat med konserveringsmedel.

Pediatrisk population

En 3-månaders kontrollerad studie har utförts med huvudsyfte att dokumentera säkerhet vid behandling av barn yngre än 6 år med ögondroppar innehållande 2% dorzolamidhydroklorid. I studien på barn ≥ 2 år och < 6 år för vilka IOP inte sänkts tillräckligt med dorzolamid eller timolol som monoterapi, fick 30 patienter behandling med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat givet två gånger per dygn i allmänhet väl. 19 patienter fullföljde behandlingen och 11 avbröt med anledning av operation, ändrad medicinering eller av andra skäl.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dorzolamidhydroklorid

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

Efter lokal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systemisk karbanhydrashämning efter lokal administrering mättes koncentrationerna av dorzolamid och dess metabolit i de röda blodkropparna och i plasma samt karbanhydrashämningen 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 fritt dorzolamid bibehålls. Den aktiva modersubstansen bildar en N-desetylm metabolit som är en mindre potent hämmare av karbanhydras II än den aktiva modersubstansen men 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 läkemedelskoncentrationen, följt av en långsammare eliminationsfas med en halveringstid på cirka fyra månader.

När dorzolamid gavs peroralt för att simulera maximal systempåverkan efter långtidsanvändning i ögat, nåddes steady-state inom 13 veckor. Vid steady-state fanns så gott som inget fritt läkemedel eller någon 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 kronisk lokal användning av dorzolamidhydroklorid. 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; inga kliniskt signifikanta systembiverkningar var direkt kopplade till detta fynd.

Timololmaleat

I en studie där man mätte plasmakoncentrationen av den aktiva substansen hos sex personer, bestämdes systemexponeringen efter lokal administrering två gånger dagligen av 0,5 % timololmaleat ögondroppar. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen efter morgondosen var 0,46 ng/ml och efter eftermiddagsdosen 0,35 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära samt systemiska säkerhetsprofilen för de båda aktiva komponenterna är väl kända.

Dorzolamid

Hos kaniner, som fick doser som var toxiska för moderdjuret och förknippade med metabolisk acidosis, observerades missbildningar av kotkropparna.

Timolol

Djurstudier har inte visat på teratogen effekt.

Dessutom har inga okulära bieffekter setts hos djur behandlade lokalt med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat ögondroppar eller vid samtidig administration av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. *In vitro* och *in vivo* studier med var och en av substanserna visade inte någon mutagen potential. Därför förväntas ingen speciell risk avseende säkerheten hos människa vid terapeutiska doser av Odyralduo.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Natriumcitrat (E331)
Hydroxyetylcellulosa (E1525)
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Saltsyra, koncentrerad (E507) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

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: förvara endosbehållarna i dospåsen.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare (LDPE) fyllda med 0,2 ml lösning. Behållarna levereras i dospåsar av polyetylentereftalat/aluminium/polyeten med 5, 10 eller 15 endosbehållare per dospåse. Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 60, 90, 100 eller 120 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Dosen är en droppe Odyralduo (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

Låt inte endosbehållaren röra ögat eller området runt ögat. Det kan skada ögat. Det kan också leda till förorening med bakterier, som kan orsaka ögoninfektioner. En sådan infektion kan leda till allvarlig ögonskada, även synförlust. För att undvika förorening av ögondroppslösningen ska en ny endosbehållare öppnas direkt före varje användningstillfälle. Innehållet i en endosbehållare räcker till båda ögonen, om Odyralduo ska administreras i båda ögonen.

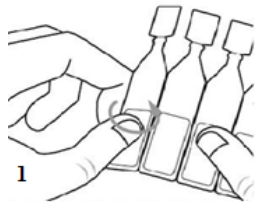
Släng den öppnade behållaren med eventuell kvarvarande vätska direkt efter användning.

Avändaranvisning

Öppna dospåsen som innehåller endosbehållare. Rekommendera patienten att anteckna datum för första öppnandet på dospåsen.

Varje gång du använder Odyralduo

1. Tvätta händerna.
2. Öppna förpackningen och ta ut behållarna ur dospåsen. Bryt loss en endosbehållare från remsan (se bild 1).



3. Lägg tillbaka resterande remsa i dospåsen.
4. Vrid och dra av locket från behållaren (se bild 2).



2

5. Håll endosbehållaren mellan tumme och pekfinger. Observera att toppen på behållaren inte får synas mer än 5 mm ovanför pekfingeret.
6. Luta huvudet bakåt eller ligg ner. Lägg handen på pannan. Pekfingeret bör vara i höjd med ögonbrynet eller vila på näsryggen. Titta uppåt. Dra det undre ögonlocket nedåt med andra handen. **Låt inte någon del av behållaren röra ögat eller området runt ögat.** Tryck lätt på behållaren och låt en droppe falla ner i utrymmet mellan ögonlocket och ögat. (se bild 3). Blinka inte medan du droppar i ögat. Innehållet i en endosbehållare räcker till båda ögonen.



3

7. Slut ögat och tryck med ett finger i den inre ögonvrån i ungefär två minuter. Detta förhindrar att läkemedlet kommer ut i resten av kroppen (se bild 4).



4

8. Torka bort eventuell lösning som hamnat på huden runt ögat.

Upprepa ovan nämnda steg 5 till 8 för det andra ögat **om läkaren har sagt att du ska använda ögondropparna i båda ögonen.**

För att undvika förorening av lösningen, som inte innehåller konserveringsmedel, ska endosbehållaren och eventuell resterande lösning kastas efter användning.

Förvara de återstående endosbehållarna i dospåsen; de måste användas inom 30 dagar efter att dospåsen har öppnats. Om det efter 30 dagar finns endosbehållare kvar i dospåsen kastas dessa på ett säkert sätt och en ny dospåse öppnas.

Det är viktigt att du fortsätter använda ögondropparna enligt läkarens anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th km National Road 1
145 64 Kifisia
Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42663

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.12.2024.