

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vizidor 20 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 20 mg dortsolamidia (dortsolamidihydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön, hieman viskoosi vesiliuos, jonka pH on 5,0–6,0 ja osmolaliteetti 270–310 mosm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vizidor-silmätippoja käytetään

- yhdessä beetasalpaajahoidon kanssa
- yksin sellaisilla potilailla, joilla beetasalpaajahoito ei tehoa tai on vasta-aiheinen silmänpaineen alentamiseen
- kohonneessa silmänpaineessa
- avokulmaglaukoomassa
- pseudoeksfoliatiivisessa glaukoomassa.

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 on oltava vähintään 10 minuuttia.

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

Potilaalle on myös kerrottava, että epäasianmukaisesti käsiteltyihin silmätippapulloihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoituneiden silmätippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Kun käytetään nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomia suljetaan 2 minuutin ajan, systeeminen imeytyminen vähenee. Tämä voi johtaa systeemisten haittavaikutusten vähenemiseen ja paikallisen aktiivisuuden lisääntymiseen.

Vizidor 20 mg/ml -silmatipat, liuos, on steriili liuos, joka ei sisällä säilytysaineita. Moniannospakkauksessa toimitettavaa liuosta voidaan käyttää hoidettavaan silmään 28 vuorokauden ajan pullon ensimmäisestä avaamiskerrasta.

Pediatriset potilaat

Kolme kertaa vuorokaudessa annetun dortsolamidin (säilytysainetta sisältävän) klinisestä käytöstä lapsipotilaille on vain vähän tietoa. (Tietoa annostuksesta lapsille, ks. kohta 5.1).

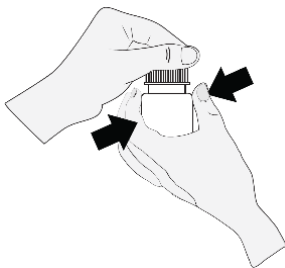
Antotapa

Ennen silmatippojen tiputtamista:

- Potilaita on ohjeistettava pesemään kädet ennen pullon avaamista.
- Potilaita on ohjeistettava olemaan käyttämättä tätä lääkettä, jos he huomaavat pullon kaulassa oleva peukaloinnin paljastava sinetin olevan rikki ennen ensimmäistä käyttökertaa.
- Kun valmistetta käytetään ensimmäisen kerran, pullon käyttöä on harjoiteltava ennen kuin tippoja tiputetaan silmiin puristamalla pulloa hitaasti ja tiputtamalla siitä pisara ilmaan, pois päin silmästä.
- Kun potilas on varma, että pystyy tiputtamaan yhden tipan kerrallaan, potilaan on otettava silmatippojen tiputusta varten mukava asento (potilas voi istua, maata selällään tai seistä peilin edessä).

Silmätippojen tiputtaminen:

1. Pullosta pidetään kiinni aivan korkin alapuolelta, ja pullo avataan kääntämällä korkkia. Pullon kärki ei saa koskettaa mihinkään, jotta liukseen ei pääse epäpuhtauksia.



2. Potilaan on taivutettava päätään taaksepäin ja pidettävä pulloa silmän yläpuolella.



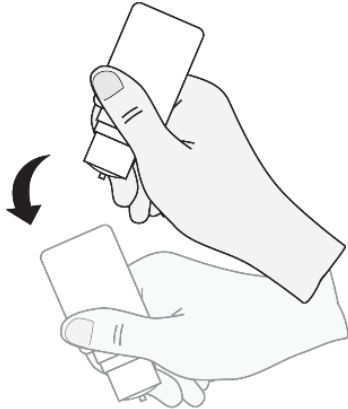
3. Potilaan on vedettävä alaluomea alaspäin niin, että silmän ja alaluomen väliin muodostuu tasku (ks. kuva), ja katsottava ylöspäin. Pulloa puristetaan varovasti pullon keskikohdasta niin, että potilaan silmään putoaa yksi tippa. Huomaa, että puristamisen jälkeen voi mennä muutama sekunti, ennen kuin tippa putoaa. Pulloa ei saa puristaa liian voimakkaasti.

4. Potilas pudottaa yhden tipan hoidettavaan silmään lääkäriin ohjeen mukaan. Potilaan on räpäytettävä silmää muutaman kerran, jotta tippa leviää silmään. Jos potilas ei ole varma, miten

lääkettä käytetään, potilasta on ohjeistettava kysymään neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

5. Potilaan on suljettava silmä ja painettava silmän sisäkulmaa sormella noin kahden minuutin ajan. Tämä estää lääkettä pääsemästä muualle kehoon.

6. Jos tippoja käytetään molempiin silmiin, kohdat 2–5 toistetaan toiselle silmälle. Potilaalle on kerrottava selkeästi, jos hoitoa tarvitaan vain yhteen silmään. Lisäksi on ohjeistettava selkeästi, kumpaan silmään hoitoa tarvitaan.



7. Jokaisen käyttökerran jälkeen ja ennen korkin laittamista takaisin paikalleen pulloa on ravistettava kerran alaspäin, koskematta pullon tiputinkärkeen, jotta tiputinkärkeen mahdollisesti jäänyt liuos poistuu. Tämä on tarpeen, jotta seuraavien tippojen tiputtaminen onnistuu.

8. Kun kaikki annokset on käytetty, pulloon jää jonkin verran Vizidor-silmätippaliuosta. Potilaalle on kerrottava, ettei tästä kuitenkaan tarvitse huolestua, sillä pulloon on lisätty riittävästi ylimääräistä Vizidor-silmätippaliuosta, jotta potilas saa varmasti lääkärin määräämän määrän lääkettä. Pulloon jäänyttä lääkettä ei pidä yrittää käyttää hoitojakson jälkeen.

Silmätipat on käytettävä 28 päivän kuluessa pullon ensimmäisestä avaamiskerrasta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dorsolamia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min) eikä hyperkloremista asidoosia sairastavien potilaiden hoidossa. Koska dorsolamidi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta, dorsolamidin käyttö on vasta-aiheista näillä potilailla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dorsolamia ei ole tutkittu potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt, joten sitä on annettava varoen näille potilaille.

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

Dorsolamidi sisältää sulfonamidiryhmän, joka on myös sulfonamideissa. Vaikka dorsolamidi 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 on keskeytettävä, jos havaitaan merkkejä vakavista reaktioista tai yliherkkyydestä.

Oraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt happo-emästasapainon häiriöiden seurauksena virtsakivitautia erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin 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, virtsakivitautien riski voi kasvaa annettaessa dortsolamidia potilaille, joilla on aikaisemmin ollut munuaiskiviä.

Jos allergisia reaktioita (esim. sidekalvontulehdusta ja silmäluomireaktioita) ilmenee, on syytä harkita dortsolamidihoidon keskeyttämistä.

Additiiviset hiilihappoanhydraasin inhibitiosta 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 säilytysainetta sisältävän moniannos-dortsolamidivalmisteen 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.

Potilaat, joilla on todettu hopean aiheuttama kosketusallergia, eivät saa käyttää tätä valmistetta, koska tiputetut tipat saattavat sisältää pieniä määriä hopeaa.

Vizidor-valmistetta ei ole tutkittu piilolinsejä käyttävien potilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Dortsolamiditutkimuksia ei ole tehty lapsille, jotka ovat syntyneet ennen 36:ttä raskausviikkoa eikä alle 1 viikon ikäisille lapsille. Mahdollisen metabolisen asidoosin riskin vuoksi dortsolamidia saa antaa potilaille, joiden munuaistubulukset ovat huomattavan puutteellisesti kehittyneet, vain huolellisen riski-hyötyarvion jälkeen.

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:n estäjät, kalsiuminestäjät, diureetit, ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien asetyyilisilyylihapo, ja hormonit (esim. estrogeeni, insuliini, tyroksiini).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö dortsolamidin metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dortsolamidin/metaboliittien erittyvän maitoon. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättydyttäväkö Vizidor-hoidosta, ottaen

huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät viittaa siihen, että dortsolamidi vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Tiedot vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen puuttuvat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kaksoissokkoutetussa, aktiivihoidokontrolloidussa (moniannos-dortsolamidi), kaksijaksoisessa vaihtovuoroisessa toistuvan annon monikeskustutkimuksessa säilytysaineettoman dortsolamidin turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin moniannos-dortsolamidilla.

Kontrolloiduissa ja ei-kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa säilytysainetta sisältävää moniannos-dortsolamidivalmistetta annettiin yhteensä yli 1 400 henkilölle. 1 108 potilasta sai pitkäkestoisissa tutkimuksissa moniannos-dortsolamidivalmistetta joko yksin tai yhdessä beetasalpaajaa 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 dortsolamidin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoilletulon jälkeen:

[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)]

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Hermosto		päänsärky		heitehuimaus, parestesiat	
Silmät	pistely ja polttelu	pinnallinen pisteinen sarveiskalvontulehdus, kyynelvuoto, sidekalvontulehdus, luomituulehdus, silmien kutina, luomien ärtyminen, näön hämärtyminen	värikalvon ja sädekehän tulehdus	silmiä ärsytys, myös punoitus, kipu, luomirupi, ohimenevä likinäköisyys (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus, alhainen silmänpaine, suonikalvon irtoaminen, filtoivaan	roskan tunne silmässä

Elinjärjestelmäluokka	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
				silmäleikkauksen jälkeen	
<i>Sydän</i>					sydämentykytys, takykardia
<i>Verisuonisto</i>					hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				nenäverenvuoto	hengenhahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		pahoinvointi, karvas maku suussa		nielun ärsytys, suun kuivuminen	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>				kosketusihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				virtsakivitauti	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		voimattomuus /väsymys		yliherkkyys: paikallisten (silmäluomi-reaktioiden) ja systeemisten allergisten reaktioiden merkit ja oireet, mm. angioedeema, nokkosihottuma, kutina, ihottuma, hengästyneisyys, harvoin bronkospasmi	

Tutkimukset: Dortsolamidin ei ole havaittu vaikuttavan kliinisesti merkitsevästi elektrolyyttitasapainoon.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon 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 dortsolamidihydrokloridin nielemisestä johtuvasta yliannostuksesta ihmisillä on saatavilla vain vähän tietoa.

Oireet

Valmisteen nielemisen jälkeen on raportoitu uneliaisuutta. Paikallisen käytön jälkeen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, heitehuimaus, päänsärky, väsymys, epänormaalit unet ja dysfagia.

Hoito

Yliannostuksen hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Elektrolyyttitasapainon häiriötä, asidoosia ja mahdollisesti keskushermostovaikutuksia saattaa ilmetä. Seerumin elektrolyyttiarvoja (erityisesti kaliumpitoisuutta) ja veren pH-arvoa on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, hiilihappoanhydraasin estäjät, dortsolamidi, 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.

Vizidor-valmisteen 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

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

Kaksoissokkoutetussa, aktiivihoidokontroloidussa (moniannos-dorsolamidi), kaksijaksoisessa vaihtovuoroisessa monikeskustutkimuksessa säilytysaineetonta dorsolamidivalmistetta annettiin yhteen tai kumpaankin silmään 152 potilaalle, joiden silmänpaine oli kohonnut (silmänpaineen lähtöarvo ≥ 23 mmHg). Säilytysaineettoman dorsolamidin silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaavanlainen kuin moniannos-dorsolamidilla. Säilytysaineettoman dorsolamidin turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin moniannos-dorsolamidilla.

Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneeseen kaksoissokkoutettuun, aktiivihoidokontroloituun monikeskustutkimukseen osallistui 184 (122 kuului dorsolamidiryhmään) 1 viikon – 6 vuoden ikäistä lapsipotilasta, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine (silmänpaineen lähtöarvo ≥ 22 mmHg). Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida säilytysainetta sisältävän dorsolamidivalmisteen turvallisuutta, kun sitä annettiin paikallisesti kolme kertaa vuorokaudessa. Noin puolella molempien hoitoryhmien potilaista oli synnynnäinen glaukooma. Muita yleisiä taudinsyitä olivat Sturge–Weberin oireyhtymä, kammiokulman mesenkymaalinen epämuodostuma ja mykiön puuttuminen. Jakauma iän ja hoidon perusteella monoterapiavaiheessa on esitetty alla:

	Dorsolamidi 2 %	Timololi
Ikäryhmä: < 2 vuotta	n = 56 Ikävaihtelu: 1–23 kuukautta	Timololidepotsilmätipat (geeliksi muuttuvat) 0,25 % n = 27 Ikävaihtelu: 0,25–22 kuukautta
Ikäryhmä: ≥ 2 – < 6 vuotta	n = 66 Ikävaihtelu: 2–6 vuotta	Timololisilmätipat 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 dorsolamidi-silmätippoja tai timololidepotsilmätippoja annettiin monoterapiana, siirryttiin avoimeen hoitoon seuraavasti: 30 alle 2-vuotiasta potilasta siirrettiin hoitoryhmään, jolle annettiin samanaikaisesti 0,25-prosenttisia timololidepotsilmätippoja kerran vuorokaudessa ja 2-prosenttisia dorsolamidisilmätippoja kolme kertaa vuorokaudessa; 30 vähintään 2-vuotiasta potilasta siirrettiin hoitoryhmään, jolle annettiin 2-prosenttista dorsolamidia/0,5-prosenttista timolia yhdistelmävalmisteena kahdesti vuorokaudessa.

Tämä tutkimus ei tuonut esille erityisesti lapsia koskevia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Noin 26 %:lla (20 %:lla dorsolamidia monoterapiana saaneista) lapsipotilaista 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 metabolista asidoosia etenkin munuaisten vajaakehityksen/vajaatoiminnan yhteydessä.

Tehoa koskevat tulokset lapsipotilailla 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 Farmakokineetiikka

Koska dortsolamidihydrokloridi annetaan paikallisesti, se saa aikaan vaikutuksen silmässä huomattavasti pienemmillä annoksilla ja vähäisemmällä systeemisellä altistuksella kuin peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät. Kliinisissä tutkimuksissa dortsolamidi on alentanut silmänpainetta ilman sellaisia happoemästasapainon 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 lääkeaineen ja sen metaboliitin pitoisuutta punasoluissa ja plasmassa sekä mittaamalla punasolujen hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta. Koska dortsolamidi sitoutuu selektiivisesti hiilihappoanhydraasi-II-entsyymiin (CA-II), sitä kertyy punasoluihin pitkäaikaisessa hoidossa. Vapaan lääkeaineen pitoisuus plasmassa pysyy kuitenkin erittäin alhaisena. Dortsolamidilla on yksi ainoa, N-desetyloitu metaboliitti, joka ei inhiboi CA-II-entsyymiä yhtä tehokkaasti kuin dortsolamidi, mutta inhiboi lisäksi toista, vähemmän aktiivista isoentsyymiä (CA-I). Myös tämä metaboliitti kerääntyy punasoluihin, joissa se on pääasiassa CA-I-entsyymiin sitoutuneena. Dortsolamidi sitoutuu kohtalaisesti plasmaproteiineihin (n. 33 %). Dortsolamidi erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan; myös sen metaboliitti erittyy virtsaan. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, dortsolamidi poistuu punasoluista epälineaarisesti siten, että alkuvaiheen nopeata lääkeainepitoisuuden laskua seuraa hitaampi eliminaatiovaihe, jonka puoliintumisaika on noin neljä kuukautta.

Maksimaalista systeemistä altistusta dortsolamidille pitkäaikaisen paikallisen silmään annostelun 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 dortsolamidia annettiin paikallisesti.

Joillakin iäkkäillä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (arvioitu kreatiniinin poistuma 30–60 ml/min) dortsolamidin metaboliitin pitoisuus punasoluissa oli kuitenkin keskimääräistä korkeampi. Näillä potilailla ei kuitenkaan todettu merkitseviä poikkeamia hiilihappoanhydraasin inhibitoasteessa eikä mitään kliinisesti merkitseviä systeemisiä haittavaikutuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaitut peroraalisesti annetun dortsolamidihydrokloridin keskeiset vaikutukset johtuivat systeemisen hiilihappoanhydraasientsyymien estymisen farmakologisista vaikutuksista. Jotkin näistä olivat lajispesifisiä ja/tai johtuivat metabolisesta asidoosista. Kaniineilla, joille annettiin dortsolamidia annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle ja jotka aiheuttivat metabolista asidoosia, havaittiin nikamansolmujen 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 eläimillä tehdyissä tutkimuksissa todettuja vaikutuksia havaittaisiin potilailla, jotka saavat terapeuttisia dortsolamidiannoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksietyyliselluloosa
Mannitoli (E421)
Natriumsitraattidihydraatti
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta. Valmiste on käytettävä 28 päivän kuluessa pullon ensimmäisestä avaamiskerrasta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

5 ml liuosta valkoisessa läpinäkymättömässä 11 ml:n LDPE-pullossa. Pullossa on valkoinen HDPE-muovista ja silikonista valmistettu Novelia-suutin, jossa on valkoinen HDPE-korkki.

Pakkauskoost: 1, 3 tai 4 pulloa pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskoostja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42987

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vizidor 20 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 20 mg dorzolamid (som dorzolamidhydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös, lätt viskös, vattenlösning med ett pH mellan 5,0 och 6,0 samt osmolalitet på 270–310 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vizidor 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 en droppe dorzolamid i konjunktivalsäcken i det angripna ögat/ögonen tre gånger dagligen.

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

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

Om mer än ett topiskt oftalmiskt läkemedel används bör läkemedlen ges med minst 10 minuters mellanrum.

Patienterna bör instrueras att tvätta händerna före användande samt se till att flaskans 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.

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.

Vizidor är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel. Lösningen från flerdosbehållaren kan användas för administrering i det angripna ögat/ögonen i upp till 28 dagar efter första öppnande.

Pediatrisk population

Det finns begränsade kliniska data avseende behandling med dorzolamid (med konserveringsmedel) 3 gånger per dygn hos barn. (För information beträffande dosering hos barn, se avsnitt 5.1).

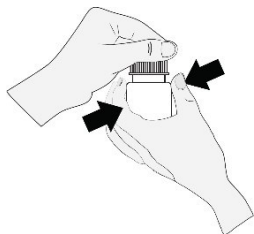
Administreringssätt

Innan administrering av ögondropparna:

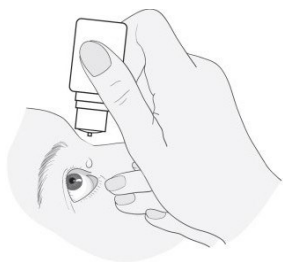
- Patienter bör instrueras att tvätta händerna innan flaskan öppnas.
- Patienter bör också instrueras att inte använda detta läkemedel om förseglingen på flaskans hals är bruten innan de använder den för första gången.
- Inför den första administreringen i ögat bör patienten öva på att använda droppflaskan, genom att långsamt trycka på flaskan för att droppa en droppe i luften, riktad bort från ögat.
- När patienten är säker på att droppa en droppe i taget ska patienten välja en ställning som känns bekvämast för att administrera dropparna (patienten kan sitta, ligga ner på rygg eller stå framför en spegel).

Administrering:

1. Flaskan bör hållas i direkt under korken och korken ska vridas för att öppna flaskan. För att undvika att lösningen kontamineras får inte flaskspetsen vidröra någonting.



2. Patienten ska luta huvudet bakåt och hålla flaskan ovanför ögat.



3. Patienten ska dra ner det nedre ögonlocket något, så att en ficka bildas mellan ögonlocket och ögat och titta uppåt. Flaskan ska tryckas försiktigt på mitten och en droppe ska tillåtas att falla i patientens öga. Observera att det kan vara en fördröjning på några sekunder från det att man trycker på flaskan tills droppen kommer ut. Tryck inte för hårt på flaskan.
4. Patienten ska applicera en droppe i det drabbade ögat/ögonen enligt läkarens anvisning och blinka några gånger så att droppen sprids över ögat. Patienter ska instrueras att fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om de är osäkra på hur detta läkemedel ska användas.

5. Patienten ska sluta ögat och trycka med ett finger i den inre ögonvrån i ungefär två minuter. Detta hjälper till att förhindra att läkemedlet kommer ut i resten av kroppen.
6. Upprepa anvisningarna 2-5 för att droppa en droppe i det andra ögat om nödvändigt. Patienten ska tydligt informeras om endast ett öga kräver behandling, och om så är fallet, vilket öga som är drabbat.



7. Efter användning och innan korken skruvas på, ska flaskan hållas upp-och-ned och skakas nedåt en gång, utan att röra vid droppspetsen, för att avlägsna all vätska som eventuellt blivit kvar på spetsen. Detta är nödvändigt för att följande droppar ska kunna droppas.
8. Efter att alla doser använts kommer det finnas lite Vizidor kvar i flaskan. Patienten ska inte vara orolig då en extra mängd Vizidor har lagts till och patienten kommer få all mängd Vizidor som läkaren skrivit ut. Patienten bör inte försöka använda den överflödiga mängden läkemedel som finns kvar i flaskan efter att patienten har fullföljt behandlingen.

Patienten ska inte använda ögondropparna mer än 28 dagar efter första öppnandet av flaskan.

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 som 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 topiskt, når systemcirkulationen. Samma typ av biverkningar som setts vid systembehandling med sulfonamider kan därför uppträda vid topikal behandling, inklusive svåra reaktioner som Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder, bör läkemedlet utsättas.

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av syra-bas-rubbningar, speciellt hos patienter med njursten i anamnesen. Även om inga syra-bas-rubbningar har observerats med dorzolamid har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom dorzolamid är en topikal 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 behandling med dorzolamid övervägas.

Eventuellt kan risk för en additiv effekt 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 dorzolamid flerdos (innehållande konserveringsmedel). Topikal användning med dorzolamid bör ske med försiktighet hos dessa patienter.

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

Patienter med kontaktallergi mot silver i anamnesen ska inte använda detta läkemedel eftersom dropparna kan innehålla spår av silver.

Vizidor har inte studerats hos patienter som använder kontaktlinser.

Pediatrik 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.

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, kalciumantagonister, 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 Vizidor 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 dubbelblind, multicenter-studie med upprepad dosering och aktiv jämförelsebehandling (dorzolamid multidos) under två crossover-perioder, hade dorzolamid utan konserveringsmedel en jämförbar säkerhetsprofil med den för dorzolamid multidos.

Multidos dorzolamid (innehållande konserveringsmedel) har utvärderats hos fler än 1 400 individer i kontrollerade och okontrollerade kliniska studier. I långtidsstudier inkluderande 1 108 patienter behandlade med dorzolamid som monoterapi eller som tilläggsterapi till betareceptorblockerare (ögondroppar), var den oftast förekommande orsaken till att behandlingen med dorzolamid avbröts (hos 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: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

System- organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nerv- systemet		Huvudvärk		Yrsel, parestesi	
Ögon	Brännande och stickande känsla	Ytlig punktatkeratit, ökat tårflöde, konjunktivit, ögonlocks- inflammation, ögonklåda, ögonlocks- irritation, dimsyn	Iridocyklit	Irritation med rodnad, smärta, beläggningar på ögonlocken, övergående myopi (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem, okulär hypotoni, koroideaavlossning efter filtrationskirurgi	Främmande kroppskänsla i ögat
Hjärtat					Hjärt- klappning, takykardi

System- organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl					Hypertoni
Andnings- vägar, bröstkorg och mediastinum				Epistaxis	Dyspné
Magtarm- kanalen		Illamående, bitter smak i munnen		Halsirritation, muntorrhet	
Hud och subkutan vävnad				Kontaktdermatit, Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
Njurar och urinvägar				Urolitiasis	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrere- ningsstället		Asteni/trötthet		Överkänslighets- reaktioner: tecken och symtom på lokala reaktioner (ögonlocksreaktioner) och allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria och klåda, hudutslag, andnöd och i sällsynta fall bronkospasm	

Undersökningar: dorzolamid var inte förenat med kliniskt betydelsefulla elektrolytrubbningar.

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. 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

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 topikal administrering: illamående, yrsel, huvudvärk, trötthet, onormala drömmar och dysfagi.

Behandling

Behandlingen bör vara symtomatisk och understödande. Elektrolytstörningar, utveckling av ett acidotiskt tillstånd och eventuellt centralnervösa effekter kan inträffa. Elektrolytnivåer i serum (speciellt kalium) och pH-nivåer 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 människor 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. Hämningen av karbanhydras i ögats ciliarprocesser minskar kammarvattensekretionen, vilket resulterar i en minskning av intraokulära trycket (IOP).

Vizidor innehåller dorzolamidhydroklorid, en potent hämmare av karbanhydras II hos människa. Vid topikal tillförsel reducerar dorzolamid ett förhöjt intraokulärt tryck vare sig det är förenat med glaukom eller inte. Ett förhöjt intraokulärt tryck är en stor 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.

Topikalt administrerade betaadrenerga blockerare reducerar också IOP genom att minska kammarvattensekretionen men med en annan verkningsmekanism. Studier har visat att när dorzolamid läggs till en topikal betareceptorblockerare ses en ökad reduktion av IOP. Detta överensstämmer med de additiva effekter som rapporterats för betareceptorblockerare och perorala karbanhydrashämmare.

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 oftalmiska betareceptorblockerare (utgångsvärde för IOP > 22 mmHg). 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 oftalmiska betareceptorblockerare sågs en ytterligare sänkning av IOP liknande den för pilokarpin 2 %, givet fyra gånger dagligen.

I en dubbelblind studie med aktiv jämförelsebehandling och upprepad dosering hos 152 patienter med ett förhöjt intraokulärt tryck (≥ 22 mmHg) i ena eller båda ögonen gav dorzolamid utan konserveringsmedel likvärdig trycksänkning som dorzolamid multidos. Säkerhetsprofilen för dorzolamid utan konserveringsmedel var jämförbar med den för dorzolamid multidos.

Pediatrisk population

En 3-månaders dubbelblind, multicenter-studie med aktiv jämförelsebehandling har utförts på 184 (varav 122 med 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 av dorzolamid (utan konserveringsmedel) givet topikalt 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 gelbildande lösning (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 ungefär 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 i dorzolamidhydroklorid, när det ges topikalt, sin effekt direkt i ögat vid påtagligt lägre doser och därmed med mindre systempåverkan. I kliniska studier resulterade detta i en reduktion av IOP utan störningar i syra-basbalansen eller elektrolytförändringar, något som karakteriserar perorala karbanhydrashämmare.

Efter topikal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systempåverkan efter topikal användning mättes koncentrationerna av den aktiva substansen 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 fri aktiv substans föreligger. Den aktiva modersubstansen bildar en N-desetylm metabolit, 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 topikalt i ögat, nåddes steady state inom 13 veckor. Vid steady state fanns så gott som ingen fri aktiv substans 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 långtidsanvändning av topikal 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 och inga 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 förmoder djuret 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 metabol acidosis eller serumelektrolytrubbningar, 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

Hydroxietylcellulosa,
Mannitol (E421),
Natriumcitrat dihydrat (E331),
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering),
Vatten för injektionsvätska.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader. Används inom 28 dagar efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml lösning i en vit ogenomskinlig 11 ml LDPE-flaska med vit Novelia-droppspets (HDPE och silikon) och en vit HDPE-kork.

Förpackningsstorlekar: 1, 3 eller 4 flaskor i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42987

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.02.2024