

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trusopt 20 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 22,26 mg dortsolamidihydrokloridia, mikä vastaa 20 mg:aa dortsolamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra silmätipalliuosta sisältää 0,075 mg bentsalkoniumkloridia, ja yksi tippa sisältää noin 0,002 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

Kirkas, väritön tai lähes väritön hiukan viskoosi liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trusopt-valmistetta käytetään

- yhdessä beetasalpaajahoidon kanssa
- yksin sellaisilla potilailla, joilla beetasalpaajahoito ei tehoa tai on vasta-aiheinen

silmänpaineen alentamiseen

- kohonneessa silmänpaineessa
- avokulmaglaukoomassa
- pseudoeksfiaatiivisessa 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 tulee olla vähintään 10 minuuttia.

Potilasta tulee neuvoa pesemään kätensä ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sen ympäristön koskettamista silmätipapullon kärjellä.

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

Potilaalle tulee antaa ohjeet siitä, miten pulloa käytetään oikein.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

1. Pese kädet.
2. Avaa pullo. Varo koskettamasta tiputinpullon kärjellä silmää, silmänympärysihoa tai sormiasi.
3. Taivuta päätäsi taaksepäin ja pidä pulloa ylösalaisin silmän yläpuolella.
4. Vedä alaluomea alaspäin ja katso ylöspäin. Purista pulloa kevyesti sen litteiltä sivuilta ja tiputa yksi tippa alaluomen ja silmän väliin.
5. Paina sormella nenänpuoleista silmäkulmaa tai pidä silmäluomet suljettuna kahden minuutin ajan. Tämä estää lääkettä pääsemästä muualle kehoon.
6. Jos lääkäri on määrännyt sinulle hoidon molempiin silmiin, toista vaiheet 3–5.
7. Pane korkki takaisin ja kierrä pullo tiukasti kiinni.

[Vain OCUMETER PLUS -pullot]

1. Kun avaat pullon ensimmäisen kerran, varmista, että pullon etupuolella oleva repäisynauha on ehjä. Avaamattomassa pullossa korkin ja pullon välissä on rako.
2. Pese ensin kädet ja irrota sitten repäisynauha.
3. Avatessasi pullon kierrä korkki auki korkin päällä olevien nuolten suuntaisesti. Älä vedä korkkia suoraan ylöspäin ja irti pullosta. Jos korkki vedetään suoraan irti, tiputusosa ei toimi moitteettomasti.
4. Taivuta päätäsi taaksepäin. Vedä alaluomea hiukan alaspäin siten, että silmäluomen ja silmän väliin muodostuu "tasku".
5. Käänä pullo ylösalaisin. Tiputa silmään lääkärin määräyksen mukainen annos eli yksi tippa puristamalla kevyesti peukalolla tai etusormella pullon kyljessä olevasta painamisalueesta. **ÄLÄ KOSKETA PULLON KÄRJELLÄ SILMÄÄ TAI SILMÄLUOMEA.**
6. Jos tiputtaminen on vaikeaa avattuasi pullon ensimmäisen kerran, laita korkki takaisin paikoilleen ja kierrä se kiinni (älä kierrä liikaa). Avaa sitten pullo uudelleen kiertämällä korkkia sen päällä olevien nuolten suuntaisesti.
7. Jos lääkäri on määrännyt sinulle hoidon molempiin silmiin, toista vaiheet 4 ja 5.
8. Tiputtamisen jälkeen kierrä korkki kiinni pullon reunaan asti. Pullo on oikein suljettu, kun korkin vasemmassa reunassa ja pullon etiketin vasemmassa reunassa olevat nuolet ovat samassa linjassa. Älä

kierrä korkkia liikaa, etteivät korkki ja pullo vahingoitu.

9. Tiputuskärki on suunniteltu tiputtamaan yksi tippa kerrallaan. Älä siis suurena tiputuskärjen reikää.
10. Kun kaikki hoitajakson tipat on käytetty, pulloon jää jäljelle jonkin verran lääkettä. Se on normaalia, koska pulloon on tarkoituksella pakattu lääkettä ylimäärin, jotta saat varmasti käyttöösi lääkärin määräämät täydet annokset. Älä yritä tyhjentää pulloa kokonaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dorsolamidia 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, dorsolamidi on kontraindikoitu näillä potilailla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Akuuttia sulkukulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoito edellyttää myös muita toimenpiteitä silmänpainetta alentavan lääkehoidon lisäksi. Dorsolamidia 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 tulee keskeyttää, 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 dorsolamidihoidon yhteydessä ei ole todettu happo-emästasapainon häiriöitä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska dorsolamidi on paikallinen hiilihappoanhydraasin estäjä, joka imeytyy myös systeemisesti, virtsakivitaudin vaara voi lisääntyä annettaessa dorsolamidia potilaille, joilla on aikaisemmin ollut munuaiskiviä.

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

Additiiviset hiilihappoanhydraasin inhibitiosta johtuvat systeemiset vaikutukset ovat mahdollisia potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti peroraalisella hiilihappoanhydraasin estäjällä ja dorsolamidilla. Dorsolamidin 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 Trusopt-valmisteen käytön aikana tehty silmäleikkaus. Paikallisesti käytettävää dorsolamidia tulisi käyttää varoen tällaisilla potilailla.

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

Bentsalkoniumkloridi

Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmisteita

kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut. Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

Piilolinssien käyttö

Trusopt-silmätipat sisältävät säilöntäaineena bentsalkoniumkloridia. Piilolinssit pitää poistaa ennen tippojen laittamista ja odottaa vähintään 15 minuuttia ennen kuin ne asetetaan jälleen paikoilleen.

Bentsalkoniumkloridi värjää pehmeitä piilolinssijä.

Pediatriset potilaat

Dorsolamiditutkimuksia ei ole tehty lapsille, jotka ovat syntyneet ennen 36:tta raskausviikkoa eikä alle 1 viikon ikäisille lapsille. Mahdollisen metabolisen asidoosin vaaran vuoksi dorsolamidia tulisi antaa vain huolellisen riski-hyöty-arvion jälkeen potilaille, joiden munuaistubulukset ovat huomattavan puutteellisesti kehittyneet.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dorsolamidilla ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa dorsolamidia on käytetty samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa ilman haitallisia yhteisvaikutuksia: timololisilmätipat, betaksololisilmätipat, systeemiset valmisteet mukaan lukien ACE-estäjät, kalsiuminestäjät, diureetit; ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet mukaan lukien asetyylisalisyylihappo ja hormonit (esim. estrogeeni, insuliini, tyroksiini).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dorsolamidi ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dorsolamidin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Trusopt-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kontrolloiduissa ja ei-kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Trusopt-valmistetta annettiin yhteensä yli 1 400 henkilölle. 1 108 potilasta sai pitkäkestoisissa tutkimuksissa Trusopt-valmistetta 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 joko kliinisissä tutkimuksissa tai lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön:

[hyvin yleiset: ($\geq 1/10$), yleiset: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)]

Hermosto

Yleiset: päänsärky

Harvinaiset: heitehuimaus, parestesiat

Silmät

Hyvin yleiset: pistely ja polttelu

Yleiset: pinnallinen pisteinen sarveiskalvontulehdus, kyynelvuoto, sidekalvontulehdus, luomitulehdus, silmien kutina, luomien ärtyminen, näön hämärtyminen

Melko harvinaiset: värikalvon ja sädekehän tulehdus

Harvinaiset: silmien ärsytys, myös punoitus, kipu, luomirupi, ohimenevä likinäköisyys (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus, alhainen silmänpaine, suonikalvon irtoaminen filtroivan silmäleikkauksen jälkeen

Tuntematon: roskan tunne silmässä

Sydän

Tuntematon: sydämentykytys

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: nenäverenvuoto

Tuntematon: hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: pahoinvointi, karvas maku suussa

Harvinaiset: nielun ärsytys, suun kuivuminen

Iho ja ihonalainen kudος

Harvinaiset: kosketusihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset: virtsakivitauti

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: voimattomuus/väsymys

Harvinaiset: yliherkkyys: paikallisten (silmluomireaktioiden) ja systeemisten allergisten reaktioiden merkit ja oireet, mm. angioedeema, nokkosihottuma, kutina, ihottuma, hengästyneisyys, harvoin bronkospasmi.

Tutkimukset

Dortsolamidin ei ole havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi elektrolyyttitasapainoon.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 yliannostuksesta ihmisillä on saatavilla vain vähän tietoa.

Oireet

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

Hoito

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

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.

Trusopt-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

Dortsolamidin teho potilaille, joilla on glaukooma tai kohonnut silmänpaine, on osoitettu laajoissa, pisimmillään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Näissä tutkimuksissa dortsolamidia annettiin monoterapiana kolme kertaa vuorokaudessa (potilaiden silmänpaineen lähtöarvo ≥ 23 mmHg) tai beetasalpaajia sisältävien silmälääkkeiden lisähoitona kaksi kertaa vuorokaudessa (potilaiden silmänpaineen lähtöarvo ≥ 22 mmHg). Dortsolamidin silmänpainetta alentava vaikutus, niin monoterapiana kuin lisähoitonakin, oli todettavissa koko vuorokauden ajan, ja vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Pitkäaikaisessa

monoterapiassa dortsolamidi oli tehokkuudeltaan samaa luokkaa kuin betaksololi ja hiukan heikompi kuin timololi. Yhdessä beetasalpaajia sisältävien silmälääkkeiden kanssa käytettynä dortsolamidi voimisti niiden silmänpainetta alentavaa vaikutusta yhtä paljon kuin neljästi vuorokaudessa annettu 2-prosenttinen pilokarpiiniliuos.

Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneeseen kaksoissokkoutettuun, aktiivihoidokontrolloituun monikeskustutkimukseen osallistui 184 (122 kuului dortsolamidiryhmään) 1 viikon – 6 vuoden ikäistä lapsipotilasta, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine (silmänpaineen lähtöarvo ≥ 22 mmHg). Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida Trusopt-valmisteen 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:

	Dortsolamidi 2 %	Timololi
Ikäryhmä < 2 vuotta	n = 56 ikävaihtelu: 1–23 kuukautta	Timololidepotsilmätipat 0,25 % n = 27 ikävaihtelu: 0,25–22 kuukautta
Ikäryhmä ≥ 2 – <6 vuotta	n = 66 ikävaihtelu: 2–6 vuotta	Timololi silmätipat 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 dortsolamidi-silmätippoja tai timololi-depotsilmätippoja annettiin monoterapiana, siirryttiin avoimeen hoitoon seuraavasti: 30 alle 2-vuotiasta potilasta siirrettiin hoitoryhmään, jolle annettiin samanaikaisesti 0,25-prosenttisia timololi-depotsilmätippoja kerran vuorokaudessa ja 2-prosenttisia dortsolamidi-silmätippoja kolme kertaa vuorokaudessa; 30 vähintään 2-vuotiasta potilasta siirrettiin hoitoryhmään, jolle annettiin 2-prosenttista dortsolamidia/0,5-prosenttista timololia yhdistelmävalmisteena kahdesti vuorokaudessa.

Tämä tutkimus ei tuonut esille erityisesti lapsia koskevia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Noin 26 %:lla (20 %:lla dortsolamidia 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 esiintyneen 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 Farmakokinetiikka

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 happoemästäsapainon 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-desetyloitunut 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 pääasiallisesti 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 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 vaikutuksien 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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Hydroksietyyliselluloosa
Mannitoli (E421)
Natriumsitraatti (E331)
Natriumhydroksidi (E524) pH:n säätämiseksi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avattu pullo on käytettävä 28 vuorokauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Trusopt-pullo sisältää 5 ml liuosta. Myynnissä voi olla kaksi vaihtoehtoista pulloa.

Valkoinen, läpinäkyvä polyeteenipullo (LDPE), jossa on läpinäkyvä LLDPE-tiputuskärki ja valkoinen polypropeenikorkki

tai

Läpinäkyvä polyeteenipullo (HDPE), jossa on suljettu tiputuskärki ja joustava uurrettu alue kyljessä, josta painamalla tippoja annostellaan, sekä kaksiosainen korkki. Kun pullo avataan ensimmäisen kerran, kaksiosainen korkkimekanismi lävistää suljetun tiputuskärjen ja korkin osat lukkiutuvat toisiinsa, jolloin käyttöön otetulle pullolle muodostuu yksiosainen korkki. Avaamattoman pullon etiketissä on repäisynauha.

Trusopt on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

1 x 5 ml (yksi 5 ml:n pullo)

3 x 5 ml (kolme 5 ml:n pulloa)

6 x 5 ml (kuusi 5 ml:n pulloa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy, Nüttyhaankatu 20, 33720 Tampere, Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11787

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. maaliskuuta 1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. marraskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trusopt 20 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 22,26 mg dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid.

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml ögondroppar, lösning innehåller 0,075 mg bensalkoniumklorid och en droppe innehåller cirka 0,002 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning

Klar, färglös till nästan färglös, lätt viskös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trusopt 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 administreringsätt

Dosering

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

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

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

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

Patienterna bör instrueras att tvätta händerna före 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.

Patienterna bör informeras om hur de ska använda flaskan.

Pediatrik population

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

Administreringssätt

1. Tvätta händerna.
2. Öppna flaskan. Se till att spetsen på flaskan inte vidrör ögat, huden runt ögat eller fingrarna.
3. Luta huvudet bakåt och håll flaskan upp och ner ovanför ögat.
4. Dra ner det undre ögonlocket och titta uppåt. Tryck lätt på de platta sidorna av flaskan och låt en droppe falla ner i utrymmet mellan det nedre ögonlocket och ögat.
5. Tryck med ett finger i ögonvrån vid näsan eller slut ögat i 2 minuter. Detta förhindrar att läkemedlet kommer ut i resten av kroppen.
6. Om läkaren ordinerat behandling av ditt andra öga, upprepa steg 3–5.
7. Skruva på hatten så att den sitter fast ordentligt.

[Endast OCUMETER PLUS-flaskan]

1. Se till att förseglingsremsan på framsidan av flaskan är obruten innan den används för första gången. En springa mellan flaskan och hatten är normalt för en oöppnad flaska.
2. Tvätta först händerna och dra därefter bort förseglingsremsan.
3. Öppna flaskan genom att skruva av hatten, vrid i pilarnas riktning. Dra inte hatten rakt upp från flaskan eftersom det kan försämra flaskspetsens funktion.
4. Luta huvudet bakåt och dra ner det undre ögonlocket så att en ficka bildas mellan ögonlock och öga.
5. Vänd flaskan upp och ner, och tryck lätt med tummen eller pekfingeret på ringen som finns på flaskans räfflade sida tills en droppe har droppats in i ögat, enligt läkarens anvisning. VIDRÖR INTE ÖGAT ELLER ÖGONLOCKET MED SPETSEN PÅ FLASKAN.
6. Om det är svårt att få ut droppar efter att ha öppnat flaskan första gången, sätt tillbaks hatten på flaskan (dra inte åt alltför hårt). Ta av hatten som vanligt genom att vrida den enligt pilarna.
7. Om läkaren ordinerat behandling av ditt andra öga, upprepa steg 4 och 5.

8. Skruva på hatten så att den sitter fast på flaskan. Pilen på hattens vänstra sida ska vara mitt för pilen på flaskans vänstra sida för att hatten ska sitta på ordentligt. Se till att inte skruva fast hatten alltför hårt eftersom det kan skada flaskan och hatten.
9. Hålet i flaskspetsen är utformat för att ge en enda droppe, försök därför inte själv göra hålet i flaskspetsen större.
10. När flaskan använts färdigt kommer det att finnas en viss mängd Trusopt kvar. Det är normalt eftersom en extra mängd av Trusopt har tillsatts. Det går ändå att få ut den mängd som läkaren har förskrivit. Försök inte att få ut överskottet av läkemedlet från 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 lokalt, 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 preparatet 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 ökning av de kända systemeffekter som utmärker karbanhydrashämning föreligga hos patienter som behandlas med perorala karbanhydrashämmare och dorzolamid. Samtidig användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Kornealödem och irreversibel korneal dekomensation har rapporterats hos patienter med existerande kroniska kornealdefekter och/eller anamnes på intraokulär kirurgi under användande av Trusopt. 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 kammarevattensekretionen.

Bensalkoniumklorid

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna. Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Användning av kontaktlinser

Trusopt innehåller bensalkoniumklorid som konserveringsmedel. Avlägsna kontaktlinserna innan indroppning och vänta minst 15 minuter före återinsättning. Bensalkoniumklorid är känt för att missfärga mjuka 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, kalcium-antagonister, diuretika, NSAID inklusive acetylsalicylsyra samt hormoner (t ex östrogen, insulin, tyroxin).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Det är okänt om dorzolamid/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att dorzolamid/metaboliter utsöndras i mjölk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Trusopt 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

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

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

[*Mycket vanlig: ($\geq 1/10$), Vanlig: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanlig: ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), Sällsynt: ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]*

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanlig: huvudvärk

Sällsynt: yrsel, parestesi

Ögon:

Mycket vanlig: brännande och stickande känsla

Vanlig: ytlig punktateratit, ökat tårflöde, konjunktivit, ögonlocksinflammation, ögonklåda, ögonlocksirritation, dimsyn

Mindre vanlig: iridocyklit

Sällsynt: irritation med rodnad, smärta, beläggningar på ögonlocken, övergående myopi (försvann vid utsättning av behandlingen), kornealödem, okulär hypotoni, koroideaavlossning efter filtrationskirurgi

Ingen känd frekvens: främmandekroppskänsla i ögat

Hjärtat:

Ingen känd frekvens: hjärtklappning

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Sällsynt: epistaxis

Ingen känd frekvens: dyspné

Magtarmkanalen:

Vanlig: illamående, bitter smak i munnen

Sällsynt: halsirritation, muntorrhet

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynt: kontaktdermatit, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys

Njurar och urinvägar:

Sällsynt: urolitiasis

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanlig: asteni/trötthet

Sällsynt: överkänslighetsreaktioner: 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 lokal 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. Elektrolytnivån i serum (speciellt kalium) och pH-nivåerna i blodet bör kontrolleras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom samt miotika, karbanhydrashämmare, dorzolamid.
ATC-kod: S01EC03

Verkningsmekanism

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

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

Lokala betareceptorblockerare reducerar också IOP genom att minska kammarvattensekretionen men med en annan verkningsmekanism. Studier har visat att när dorzolamid läggs till en lokal betareceptorblockerare ses en ökad reduktion av IOP. Detta överensstämmer med de ökade effekter som rapporterats när betareceptorblockerare och perorala karbanhydrashämmare givits samtidigt.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna

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

betareceptorblockerare sågs en ytterligare sänkning av IOP liknande den för pilokarpin 2 %, givet fyra gånger dagligen.

Pediatrisk population

En 3-månaders dubbel-blind, 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 då Trusopt gavs lokalt 3 gånger per dygn. Ungefär hälften av patienterna i de båda behandlingsgrupperna hade fått diagnosen medfött glaukom. Annan vanlig etiologi var Sturge-Webers syndrom, iridokorneal mesenkymal missbildning, afaki. Fördelningen mellan ålders- och behandlingsgrupper i monoterapifasen visas nedan:

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

*GS= gelbildande lösning

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, ögoneffekter 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 lokalt, 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 lokal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systempåverkan efter lokal användning mättes koncentrationerna av den aktiva substansen och dess metabolit i de röda blodkropparna och i plasma samt 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 lokalt 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 lokalt dorzolamid. Några äldre patienter med nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance 30-60 ml/min) hade emellertid högre koncentration av metaboliter i de röda blodkropparna, men inga betydelsefulla skillnader i karbanhydrashämning 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 metabolisk acidosis eller serumelektrolyt-rubbningar, något som kännetecknar systemisk karbanhydrashämning. De effekter som noterats i djurstudier förväntas därför inte uppträda hos patienter som fått terapeutiska doser av dorzolamid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Används ej längre än 28 dagar efter att flaskan har öppnats första gången.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Trusopt-flaskan innehåller 5 ml lösning. Två alternativa flaskor kan finnas tillgängliga.

Vit, genomskinlig flaska av lågdensitetspolyeten (LDPE) med en genomskinlig droppspets av linjär LDPE och en vit hatt av polypropen

eller

OCUMETER Plus flaskan består av en genomskinlig högdensitet-polyetenflaska med en förseglad droppspets. En sida är räfflad och elastisk och markerad med en ring som visar var man ska trycka fram dropparna. Hatten består av en yttre och en inre del. När flaskan öppnas första gången punkteras droppspetsen av den inre delen som sedan automatiskt hakas fast i ytterhatten, där den sitter fast under hela användningsperioden. En förseglingsremsa garanterar en obruten förpackning.

Trusopt finns tillgängligt i följande förpackningar:

1 x 5 ml (1 flaska à 5 ml)

3 x 5 ml (3 flaskor à 5 ml)

6 x 5 ml (6 flaskor à 5 ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santen Oy, Nüttyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11787

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 mars 1996

Datum för den senaste förnyelsen: 11 november 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.6.2021