

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cequa 0,9 mg/ml silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 0,9 mg siklosporiinia.

Kukin kerta-annospakkaus sisältää
0,25 ml lääkevalmistetta.

Näin ollen jokainen kerta-annospakkaus sisältää 0,225 mg siklosporiinia. Vastaavasti yksi silmätipa (noin 0,025 ml) sisältää 0,0225 mg siklosporiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tippa liuosta sisältää 0,159 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos kerta-annospakkaus.

Kirkas, väritön liuos, jonka pH on 6,5–7,2 ja osmolaliteetti 160–190 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean tai vaikean kuivasilmäisyyden (*keratoconjunctivitis sicca*) hoito aikuispotilailla, joilla keinokyynelehoito ei ole tehonnut riittävästi (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain silmälääkäri tai silmätautien erikoislääkäri tai silmätauteihin perehtynyt terveydenhuollon ammattilainen. Hoitovaste on arvioitava uudelleen vähintään 3 kuukauden välein.

Annostus

Suosittelun annos on yksi tippa tätä lääkettä kahdesti vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein) sairastuneeseen silmään (sairastuneisiin silmiin).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden ja nuorempien aikuispotilaiden välillä ei ole havaittu yleisiä eroja turvallisuudessa tai tehossa. Annoksen sovittamista ei tarvita.

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Tämän lääkkeen vaikutusta ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Tämän lääkkeen käyttöön liittyvä systeeminen altistuminen siklosporiinille on kuitenkin hyvin vähäistä (ks. kohta 5.2), eikä näiden väestöryhmien kohdalla tarvita erityistä harkintaa.

Pediatriset potilaat

Tämän lääkkeen vaikutusta ei ole tutkittu lapsilla. Ei ole asianmukaista käyttää tätä lääkettä keskivaikean tai vaikean kuivasilmäisyyden oireiden hoidossa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Antotapa

Silmän pinnalle.

Ennen lääkkeen antoa huomioon otettavat varotoimet

Potilaita on neuvottava pesemään ensin kätensä.

Kukin Cequan kerta-annospakkaus on tarkoitettu käytettäväksi vain yhden potilaan molempiin silmiin.

Potilaita on neuvottava painamaan sormella silmän sisänurkkaa ja sulkemaan silmät 2 minuutiksi tiputtamisen jälkeen systeemisen imeytymisen vähentämiseksi. Tämä voi lisätä paikallista vaikutusta ja vähentää systeemisiä haittavaikutuksia.

Cequaa voidaan käyttää samanaikaisesti keinokyyneleiden kanssa niin että valmisteiden välillä on 15 minuutin väli. Kerta-annospakkaus hävitetään heti kun sitä on käytetty molempiin silmiin.

Silmävamman ja kontaminaation mahdollisuuden välttämiseksi neuvo potilaita välttämään koskettamasta kerta-annospakkauksen kärjellä silmää tai muita pintoja.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Silmän tai silmänympäryksen pahanlaatuiset kasvaimet tai niitä edeltävät tilat.

Aktiivinen tai epäilty silmän tai silmänympäryksen infektio (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttö piilolinssien kanssa

Cequaa ei ole tutkittu potilailla, jotka käyttävät piilolinssijä. Jos piilolinssijä käytetään, ne on poistettava ennen liuoksen antamista. Linssit voidaan asettaa takaisin 15 minuutin kuluttua tämän lääkevalmisteen annostelusta.

Samanaikainen hoito

Kokemukset glaukoomapotilaiden siklosporiinihoidosta ovat rajalliset. Kun näitä potilaita hoidetaan samanaikaisesti tällä lääkkeellä, suositellaan säännöllistä kliinistä seurantaa, erityisesti käytettäessä beetasalpaajia, joiden tiedetään vähentävän kyynelnesteen eritystä.

Infektiot

Olemassa olevat tai epäillyt silmän tai silmänympäryksen infektiot hoidetaan ennen Cequa-hoidon aloittamista. Jos infektio ilmenee hoidon aikana, tämän lääkkeen käyttö on keskeytettävä väliaikaisesti, kunnes infektio on parantunut.

Vaikutukset immuunijärjestelmään

Silmälääkkeet, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään, mukaan lukien siklosporiini, voivat vaikuttaa isännän puolustuskykyyn paikallisia infektoita ja pahanlaatuisia kasvaimia vastaan. Silmän (silmien) säännöllistä tutkimista suositellaan.

Fosfaattipitoisuus

Cequa sisältää fosfaatteja. Fosfaatit voivat hyvin harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa sarveiskalvolla samentumia, joka johtuu kalsiumin kertymisestä hoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty tällä lääkkeellä.

Yhdistelmä muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Siklosporiinin ja kortikosteroideja sisältävien silmätippojen samanaikainen anto voi voimistaa siklosporiinin vaikutuksia immuunijärjestelmään (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy naisille

Cequaa ei suositella käytettäväksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

Raskaus

Cequan käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta siklosporiinin systeemisen annostelun jälkeen altistuksella, jonka katsotaan ylittävän selvästi ihmisen enimmäisaltistuksen, mikä viittaa vähäiseen merkitykseen tämän lääkkeen kliinisen käytön kannalta.

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei äidille mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imetys

Tietoa siklosporiinin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imetettäviin vauvoihin on hyvin vähän; kun otetaan huomioon silmätippojen sisältämät siklosporiinin terapeuttiset annokset, on epätodennäköistä, että rintamaidossa olisi riittäviä määriä. Sen vuoksi haittavaikutuksia imetetettäviin vauvoihin ei odoteta, koska mahdollinen altistuminen on vähäistä, mutta niitä ei voida sulkea pois. Imetyksen kehitys- ja terveyshyödyt on punnittava yhdessä äidin kliinisen siklosporiinin tarpeen ja siklosporiinin mahdollisten imetetettäviin vauvoihin aiheuttamien haittavaikutusten kanssa.

Hedelmällisyys

Siklosporiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

Eläimillä, jotka ovat saaneet suuria annoksia siklosporiinia laskimoon tai suun kautta, ei ole raportoitu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Silmätipat voivat aiheuttaa tilapäistä näön hämärtymistä ja vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, kunnes heidän näkönsä on selkiytynyt.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tämän lääkkeen turvallisuuden ensisijainen arviointi perustuu vehikkelikontrolloituihin tutkimuksiin. Turvallisuutta tukevia tietoja saadaan yhden pitkäaikaiskäyttöä koskevan tutkimuksen kontrolloimattomasta turvallisuusseurannan pidennyksestä, ja terveillä vapaaehtoisilla tehdystä vaiheen 1 tutkimuksesta. Vehikkelikontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa yli 520 potilasta hoidettiin tällä lääkkeellä. Yleisimmät haittavaikutukset ovat tiputuskohtan kipu (21,6 % vs. 3,8 % vehikkeliryhmässä), joka havaittiin välittömästi tämän lääkkeen antamisen jälkeen, sidekalvon hyperemia (5,7 % vs. 3,6 % vehikkeliryhmässä) ja silmien ärsytys (1,1 % vs. 0,2 % vehikkeliryhmässä).

Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa tämän lääkkeen käytön yhteydessä raportoiduista haittavaikutuksista oli silmään kohdistuvia ja voimakkuudeltaan pääasiassa lieviä (molemmissa hoitoryhmissä noin 70 % haittavaikutuksista oli lieviä), ja useimmissa tapauksissa ne korjaantuivat ilman hoitoa tai jälkiseurauksia. Vaikea-asteiset haittavaikutukset olivat melko harvinaisia.

Tutkimuslääkkeen käytön keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia (4,2 % vs. 1,7 %) oli vähän OTX-101- ja vehikkeli-ryhmissä.

Pitkäaikaisia (9- \geq 12 kuukauden altistus) turvallisuustietoja oli saatavilla 220 potilaasta. Näillä potilailla ei havaittu uusia haittavaikutuksia.

Seuraavia alla lueteltuja haittavaikutuksia havaittiin kliinisissä tutkimuksissa. Ne on järjestetty elinjärjestelmän mukaan ja luokiteltu seuraavan käytännön mukaisesti: 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), hyvin harvinainen ($<$ 1/10 000) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

b. Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Silmät	Yleinen	Sidekalvon hyperemia, silmien ärsytys
	Melko harvinainen	Lisääntynyt kyynelehtiminen, pistemäinen keratiitti, valonarkuus, silmäkipu, sidekalvon turvotus, luomitulehdus, silmän ja silmänympäryksen infektiot
	Hyvin harvinainen	Sarveiskalvon kalkkeutumista on raportoitu hyvin harvoin fosfaattipitoisten silmätippojen käytön yhteydessä joillakin potilailla, joiden sarveiskalvot ovat merkittävästi vaurioituneet.
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Tiputuspaikan kipu*
	Yleinen	Tiputuspaikan reaktio Tiputuspaikan kyynelvuoto
	Melko harvinainen	Tiputuspaikan kuivuus, tiputuspaikan kutina, päänsärky ja nielun ärsytys

* Ks. kohta 4.8 c

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tiputuspaikan kipu

Cequan käyttäjillä havaittiin hyvin yleisesti kipua tiputuspaikassa. Tyypillisesti kipu ilmenee välittömästi tiputtamisen jälkeen, mutta se on lyhytkestoista (sekunneista muutamaan minuuttiin) ja häviää ilman jatkotoimenpiteitä.

Tiputuspaikan kipu oli pääasiassa lievä: 21,6 %:sta potilaita, joilla oli kipua tiputuspaikassa, 17,8 %:lla kipu oli lievä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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

Paikallinen yliannostus on epätodennäköistä silmään annostelun jälkeen. Jos tapahtuu lääkkeen yliannostus, hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, muut silmätautien lääkkeet, ATC-koodi: S01XA18

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Siklosporiini on kalsineuriinin estäjä, jolla on immunosuppressiivinen ja anti-inflammatorinen vaikutus. Se estää T-solujen aktivoitumiseen ja tulehdussytokiinin tuotantoon tarvittavien transkriptiotekijöiden, kuten interleukiini 2:n (IL-2) ja T-solujen kasvutekijän (TCGF), aktivoitumista. Se voi myös säädellä tulehdusta ehkäisevien sytokiinin vapautumista.

Kuivasilmäisyydessä (Dry Eye Disease, DED), johon liittyy tulehduksellinen mekanismi, silmän pinnalla oleviin T-lymfosyytteihin imeytyvä siklosporiini inaktivoi kalsineuriinifosfataasia ja estää siten pro-inflammatoristen sytokiinin, kuten IL-2:n, vapautumisen.

Kliininen teho

Kliiniset tutkimukset

Cequan teho ja turvallisuus osoitettiin kahdessa erillisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vehikkelikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1200 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea kuivasilmäisyys (Dry Eye Disease, DED) (SANDE-pistemäärä ≥ 40) ja joiden oireet olivat jatkuneet vähintään 6 kuukautta. Näistä yhteensä 524 potilasta hoidettiin Cequa-valmisteella ja 525 potilasta vehikkelillä. Tehotutkimuksissa potilaita hoidettiin 2 kertaa vuorokaudessa 12 viikon ajan. Potilailta edellytettiin myös, että heillä oli molemminpuolinen DED, jonka osoitti sidekalvon lissamiinivihreällä värjäytymisen pisteitys $\geq 3 - \leq 9$ 12:sta (NEI-asteikko).

Näiden tutkimusten tulokset olivat yhdenmukaisia, ja niistä on yhteenveto taulukossa 1.

Taulukko 1 Yhteenveto tärkeimmistä tehokkuustuloksista

Parametri		OTX-101-2014-001 ¹			OTX-101-2016-001		
		OTX-101	Vehikkeli	P-arvo	OTX-101	Vehikkeli	P-arvo
N ² (Ilmoittautuneet/loppuun saakka mukana olleet)		152/140	152/144		372/347	373/361	
Schirmerin testin lisäys ≥ 10 mm (%)³							
Kaikkiaan		16,8 %	8,6 %	0,0021	16,6 %	9,2 %	0,0001
B/L <5 mm		20,8	8,9		20,4	10,2	
B/L 5 – 9 mm		18,8	10,8		17,3	10,1	
B/L ≥ 10 mm		13,9	6,8		14,8	8,5	
Schirmerin testin keskiarvo (mm)							
Keskiarvo (SD)	B/L	12,3 (8,67)	12,2 (8,25)		11,89 (7,77)	12,09 (7,73)	
LS keskiarvo (SE)	Δ	3,5	0,4	0,0003	2,80	0,99	<0,0001
	B/L	(0,61)	(0,60)		(0,28)	(0,27)	
LGS yhteensä (Maksimipisteet = 12)							
Keskiarvo (SD)	B/L	5,40	5,52		5,42	5,52	

LS keskiarvo (SE)		(1,75)	(1,665)		(1,714)	(1,767)	0,0007
	Δ B/L	-1,57 (0,133)	-0,83 (0,131)	<0,0001	-1,54 (0,082)	-1,15	
LGS Temporaalinen alue (Maksimaalinen pistemäärä = 4)							
Keskiarvo (SD)	B/L	0,92 (0,612)	0,90 (0,627)		0,92 (0,639)	1,00 (0,666)	
LS keskiarvo (SE)	Δ	-0,34 (0,042)	-0,11 (0,041)	0,0001	-0,33 (0,027)	-0,21 (0,027)	0,0030
	B/L						
LGS Täydellinen puhdistuminen (Temporaalinen alue)³							
		55,4 %	37,2 %	$\leq 0,0001$	52,9 %	45,6 %	0,0049
CFS kokonaispistemäärä (Maksimaalinen pistemäärä = 20)							
Keskiarvo (SD)	B/L	4,40 (2,847)	4,42 (2,636)		4,06 (2,374)	4,30 (2,650)	
LS keskiarvo (SE)	Δ	-1,33 (0,149)	-0,43 (0,147)	$<0,0001$	-1,47 (0,075)	-1,11 (0,074)	0,0007
	B/L						
CFS keskialueen pistemäärä (Maksimaalinen pistemäärä = 4)							
Keskiarvo (SD)	B/L	0,76 (0,708)	0,75 (0,704)		0,60 (0,597)	0,69 (0,705)	
LS keskiarvo (SE)	Δ	-0,28 (0,039)	-0,09 (0,039)	0,0005	-0,30 (0,019)	-0,24 (0,019)	0,0159
	B/L						
CFS Täydellinen keskialueen puhdistuminen (%)³							
		50,7 %	43,8 %	0,0777	65,0 %	56,9 %	0,0022

B/L = lähtötaso; Δ B/L = muutos lähtötasosta; LGS = värjäys lissamiinivihreällä (sidekalvo), CFS = sarveiskalvon värjäys fluoreseiinilla

- 1 Analysoitu uudelleen vertailun helpottamiseksi OTX-101-2016-001:n kanssa.
- 2 N= Intent to Treat -populaatio
- 3 n = niiden koehenkilöiden lukumäärä, joilla hoidettiin vain yksi silmä + 2 kertaa niiden koehenkilöiden lukumäärä, joilla molemmat silmät hoidettiin. Nimittäjä on 2 kertaa koehenkilöiden lukumäärä.

OTX-101-2014-001 oli annoskartoitustutkimus, jossa oli kaksi ensisijaista tehoa mittaavaa päätetapahtumaa: keskimääräinen muutos lähtötilanteesta päivänä 84 sidekalvon värjäytymisen kokonaispisteytyksessä nimetyssä tutkimussilmässä ja kokonais-SANDE-oirepisteytyksessä. OTX-101-2016-001-tutkimuksessa ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden Schirmerin testin pistemäärä oli suurentunut päivänä 84 ≥ 10 mm lähtötilanteesta molempien silmien tietojen perusteella. Muita keskeisiä toissijaisia ja täydentäviä tehoa kuvaavia muuttujia olivat Schirmerin testin pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, sidekalvon lissamiinivihreävärjäyksen kokonaispistemäärän ja temporaalisen sidekalvon lissamiinivihreävärjäyksen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, lissamiinivihreävärjäyksen temporaalinen puhdistuminen, sarveiskalvon fluoreseiinivärjäyksen kokonaispistemäärän ja sarveiskalvon keskialueen värjäytymispistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ja sarveiskalvon keskialueen värjäytymisen puhdistuminen.

Kummankin kliinisen tutkimuksen tulokset olivat yhdenmukaisia (ks. taulukko 1). Cequa lisäsi kyyneltuotantoa paremmin kuin sen vehikkeli: suuremmalla osalla Cequa-valmisteella hoidetuista koehenkilöistä Schirmerin testi suureni ≥ 10 mm verrattuna vehikkelillä hoidettuihin koehenkilöihin, ja Schirmerin testin (LS keskiarvo) tulokset suurensivat enemmän Cequa-valmisteella hoidetussa ryhmässä. Cequa-valmisteella hoidetuilla potilailla sarveiskalvon vaurioiden paraneminen fluoreseiinivärjäystä käyttäen oli parempi (CFS:n kokonaispistemäärän [LS keskiarvo] lasku, CFS:n puhdistuminen sarveiskalvon keskiosassa ja CFS-pistemäärän [LS keskiarvo] väheneminen keskiosassa) kuin vehikkelillä hoidetuilla potilailla. Sidekalvovauriot (lissamiinivihreä-värjäyksellä) vähenivät Cequa-valmistetta saaneessa ryhmässä merkitsevämmän kuin vehikkelillä hoidetussa ryhmässä, kuten keskimääräisten LGS-pisteiden (LS keskiarvo) vertailu sidekalvon kokonaispisteiden ja temporaalisen alueen osalta osoitti sekä LGS:n puhdistuminen temporaalisella alueella. Silmän

pinnan paraneminen (sekä sarveiskalvon että sidekalvon värjäytyminen) havaittiin 28 päivän kuluessa ja se säilyi tutkimusten ajan.

Sekä Cequa että sen vehikkeli paransivat oireita (SANDE-pistemäärä) noin 30 %, eikä niiden välillä ollut tilastollista eroa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Cequa-valmisteen käytöstä kuivasilmäisyyden hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveille koehenkilöille annosteltiin Cequa-tippoja kahdesti päivässä kumpaankin silmään enintään 7 päivän ajan ja kerran 8. päivänä. Paikallisen annostelun jälkeen veren siklosporiinipitoisuudet eivät olleet havaittavissa tai ne olivat marginaalisesti yli määritysmenetelmän alarajan, joka oli 0,100 ng/ml (vaihteluväli 0,101–0,195 ng/ml), jopa 2 tunnin ajan kerta-annoksen jälkeen ja 4 tunnin ajan useamman kerta-annoksen jälkeen. Veren siklosporiinipitoisuudet pysyivät paljon terapeuttisia/toksisia pitoisuuksia alempana eivätkä koskaan ylittäneet pitoisuutta 0,2 ng/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti
Oktoksinoli-40
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti (E339)
Dinatriumfosfaatti (E339)
Natriumkloridi
Povidoni (E1201)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön) (E507)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön) (E524)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Kesto aika: 18 kuukautta

Kesto aika alumiinipussin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 5 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa. Ei saa jäätyä. Säilytä kerta-annospakkaukset polyfolio-alumiinipussissa. Avatut yksittäiset kerta-annospakkaukset, joissa on jäljellä liuosta, on hävitettävä välittömästi käytön jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Cequa 0,9 mg/ml silmätipat, liuos, on pakattu matalatiheyspolyeteenistä (LDPE) valmistettuihin kerta-annospakkauksiin. Yksi kerta-annospakkaus sisältää 0,25 ml liuosta.

Cequa-kerta-annospakkaukset on pakattu 60 tai 180 kerta-annospakkauksen pahvipakkauksiin: 10 kerta-annospakkausta (2 koteloa, joissa on 5 kerta-annospakkausta) on pakattu polyfolio-alumiinipussiin; 6 pussia (60 kpl) tai 18 pussia (180 kpl) on pakattu pahvikoteloihin.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41696

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.11.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cequa 0,9 mg/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 0,9 mg ciklosporin

Varje endosbehållare innehåller
0,25 ml lösning.

Varje endosbehållare innehåller 0,225 mg ciklosporin. Följaktligen innehåller en ögondroppe (cirka 0,025 ml) 0,0225 mg ciklosporin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

1 droppe lösning innehåller 0,159 mg fosfater. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

Klar, färglös lösning med ett pH på 6,5 till 7,2 och osmolalitet på 160-190 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttligt till svårt torra ögon (*keratoconjunctivitis sicca*) hos vuxna patienter som inte har svarat tillräckligt på tårsubstitut (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste initieras av en ögonläkare eller hälso- och sjukvårdspersonal som är kvalificerad inom oftalmologi. Behandlingssvaret ska utvärderas på nytt minst var 3:e månad.

Dosering

Rekommenderad dos är en droppe två gånger dagligen (med cirka 12 timmars mellanrum) i det påverkade ögat/ögonen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt har observerats mellan äldre och yngre vuxna patienter. Ingen dosjustering krävs.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Effekten av detta läkemedel har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Den systemiska exponeringen för ciklosporin i samband med användning av detta läkemedel är dock mycket låg (se avsnitt 5.2) och inga särskilda överväganden behöver göras i dessa populationer.

Pediatrisk population

Effekten av detta läkemedel har inte studerats hos barn. Det finns ingen relevant användning av detta läkemedel för behandling av tecken på måttliga till svårt torra ögon hos barn och ungdomar under 18 år.

Administreringsätt

För okulär användning.

Försiktighetsåtgärder före administrering av läkemedlet

Patienterna ska instrueras att först tvätta händerna.

Varje endosbehållare av Cequa är avsedd för engångsbruk för båda ögonen hos en och samma patient.

Patienterna ska instrueras att använda nasolakrimal ocklusion och att stänga ögonlocken i 2 minuter efter tillförsel för att minska den systemiska absorptionen. Detta kan leda till en ökning av lokal aktivitet och en minskning av systemiska biverkningar.

Cequa kan användas samtidigt med tårsubstytut, med ett intervall på 15 minuter mellan produkterna. Kassera endosbehållaren omedelbart efter användning i båda ögonen.

För att undvika risken för ögonskador och kontaminering ska patienterna rådas att inte låta endosbehållarens spets vidröra ögat eller andra ytor.

4.3 Kontraindikationer

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

Okulära eller periokulära maligniteter eller premaligna tillstånd. Aktiv eller misstänkt okulär eller periokulär infektion (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Användning med kontaktlinser

Cequa har inte studerats hos patienter som använder kontaktlinser. Om kontaktlinser bärs ska de avlägsnas innan lösningen administreras. Linserna kan sättas in igen 15 minuter efter administrering av detta läkemedel.

Samtidig behandling

Erfarenheten av behandling med ciklosporin hos patienter med glaukom är begränsad. När dessa patienter samtidigt behandlas med detta läkemedel rekommenderas regelbunden klinisk övervakning, särskilt vid behandling med betablockerare som är kända för att minska tårsekretionen.

Infektioner

Befintliga eller misstänkta okulära eller periokulära infektioner ska vara utläkta innan behandling med Cequa påbörjas. Om en infektion uppstår under behandlingen ska tillfälligt uppehåll med detta läkemedel göras tills infektionen har läkt ut.

Effekter på immunförsvaret

Oftalmologiska läkemedel som påverkar immunsystemet, inklusive ciklosporin, kan påverka patientens försvar mot lokala infektioner och maligniteter. En regelbunden undersökning av ögat/ögonen rekommenderas.

Innehåll av fosfater

Cequa innehåller fosfater. Fosfater kan i mycket sällsynta fall orsaka grumliga fläckar på hornhinnan på grund av kalciumuppsamling under behandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med detta läkemedel.

I kombination med andra läkemedel som påverkar immunsystemet

Samtidig administrering av ciklosporin och ögondroppar innehållande kortikosteroider kan förstärka effekten av ciklosporin på immunsystemet (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetoder hos kvinnor.

Cequa rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmetoder.

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av administrering av Cequa till gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk administrering av ciklosporin vid exponering som anses vara tillräckligt mycket högre än den maximala exponeringen hos människa, vilket tyder på liten relevans för den kliniska användningen av detta läkemedel.

Detta läkemedel rekommenderas inte under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Information om effekterna av ciklosporin på nyfödda/spädbarn är mycket begränsad. Med tanke på de terapeutiska doserna av ciklosporin i ögondroppar är det osannolikt att tillräckliga mängder skulle finnas i bröstmjölk. Negativa effekter hos spädbarn som ammas förväntas därför inte med tanke på den låga nivån av potentiell exponering, men kan inte uteslutas. Utvecklings- och hälsofördelarna med amning bör övervägas tillsammans med moderns kliniska behov av ciklosporin och eventuella negativa effekter av ciklosporin på det ammade barnet.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av ciklosporin på fertilitet hos människa.

Ingen försämring av fertiliteten har rapporterats hos djur som får intravenöst ciklosporin eller oralt ciklosporin upp till höga doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ögondroppar kan framkalla tillfällig dimsyn och påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner tills synen åter är klar.

4.8 Biverkningar

a. Summering av säkerhetsprofilen

Den primära säkerhetsbedömningen av detta läkemedel baseras på vehikelkontrollerade studier. Stödande säkerhetsdata tillhandahålls genom den studie, utan kontrollgrupp, som förlängts för att titta på långtidsanvändning och en fas 1-studie på friska frivilliga. I de vehikelkontrollerade kliniska studierna behandlades över 520 patienter med detta läkemedel. De vanligaste biverkningarna är smärta vid tillförelsetället (21,6 % jämfört med 3,8 % av patienterna i vehikelgruppen), observerade omedelbart efter administrering av detta läkemedel, konjunktival hyperemi (5,7 % jämfört med 3,6 % i vehikelgruppen) och ögonirritation (1,1 % jämfört med 0,2 % i vehikelgruppen).

Majoriteten av biverkningarna som rapporterades i kliniska studier vid användning av detta läkemedel var okulära och övervägande lindriga i intensitet (cirka 70 % av biverkningarna i båda behandlingsgrupperna var lindriga) och försvann i de flesta fall utan behandling eller följsjukdomar. Allvarliga biverkningar var mindre vanliga.

Biverkningar som ledde till utsättning av studieläkemedlet (4,2 % jämfört med 1,7 %) var låga i OTX-101- och vehikelgrupperna.

Långtidsdata (9 till ≥ 12 månaders exponering) fanns tillgängliga från 220 patienter. Inga nya biverkningar identifierades hos dessa patienter.

Följande biverkningar listade nedan har observerats i kliniska studier. De är rangordnade efter organsystem och klassificerade enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

b. Lista över biverkningar i tabellform

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Ögon	Vanliga	Konjunktival hyperemi, ögonirritation
	Mindre vanliga	Ökat tårflöde, punktuell keratit, fotofobi, ögonsmärta, bindhinneödem, blefarit, ögon- och periokulära infektioner
	Mycket sällsynta	Fall av hornhinneförkalkning har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av fosfatinnehållande ögondroppar hos vissa patienter med signifikant skadade hornhinnor.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Smärta vid instillationsstället*
	Vanliga	Reaktion vid instillationsstället Tårflöde vid instillationsstället
	Mindre vanliga	Torrhet vid instillationsstället, klåda vid instillationsstället, huvudvärk och irritation i halsen

* Se avsnitt 4.8c

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Smärta vid instillationsstället

Smärta vid instillationsstället var mycket vanligt och observerades hos användare av Cequa. Vanligtvis inträffar det omedelbart efter instillation men har en kort varaktighet (sekunder till några minuter) och löser sig utan att ytterligare åtgärder krävs.

Av de 21,6 % av patienterna med smärta vid instillationsstället upplevde 17,8 % lindrig smärta vid instillationsstället

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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det är osannolikt att en topikal överdosering inträffar efter okulär administrering. Om överdosering med detta läkemedel inträffar ska behandlingen vara symtomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, övriga medel vid ögonsjukdomar,
ATC-kod: S01XA18

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Ciklosporin är en kalcineurinhämmare med immunsuppressiv och antiinflammatorisk aktivitet. Det hämmar aktiveringen av transkriptionsfaktorer som krävs för T-cellsaktivering och inflammatorisk cytokinproduktion, inklusive interleukin 2 (IL-2) och T-cellstillväxtfaktor (TCGF). Det kan också uppreglara frisättningen av antiinflammatoriska cytokiner.

Vid torra ögon (DED), som involverar en inflammatorisk mekanism, inaktiverar ciklosporin som absorberas i T-lymfocyter i ögonytan kalcineurinfosfat, vilket blockerar frisättningen av proinflammatoriska cytokiner, såsom IL-2.

Klinisk effekt

Kliniska prövningar

Effekt och säkerhet för Cequa fastställdes i två separata, randomiserade, dubbelmaskerade, vehikelkontrollerade, kliniska prövningar med totalt 1 200 vuxna patienter med måttlig till svår DED (SANDE-poäng ≥ 40) och symtom som förekom i 6 månader eller längre. Av dessa behandlades totalt 524 patienter med Cequa, 525 med vehikel. I effektstudierna behandlades patienterna 2 gånger dagligen i 12 veckor. Patienterna var också tvungna att ha bilateral DED som stöddes av närvaron av lissamingrön konjunktival färgningspoäng på ≥ 3 till ≤ 9 av 12 (NEI-skalan).

Resultaten av dessa studier var samstämmiga och sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1 Sammanfattning av viktiga effektresultat

Parameter		OTX-101-2014-0011	OTX-101-2016-001
-----------	--	-------------------	------------------

		OTX-101	Fordon	P-värde	OTX-101	Fordon	p-värde
N2 (Inskriften/avslutad)		152/140	152/144		372/347	373/361	
Schirmer-ökning ≥ 10mm (%)³							
Totalt		16,8%	8,6%	0,0021	16,6%	9,2%	0,0001
Svart/V <5mm		20,8	8,9		20,4	10,2	
Svart/F 5 - 9mm		18,8	10,8		17,3	10,1	
B/L ≥ 10 mm		13,9	6,8		14,8	8,5	
Medelvärde Schirmer-test (mm)							
Medelvärde (SD)	B/L	12,3 (8,67)	12,2 (8,25)		11,89 (7,77)	12,09 (7,73)	
LS Medelvärde (SE)	Δ	3,5	0,4	0,0003	2,80	0,99	<0,0001
	B/L	(0,61)	(0,60)		(0,28)	(0,27)	
LGS Totalt (maxpoäng = 12)							
Medelvärde (SD)	B/L	5,40 (1,75)	5,52 (1,665)		5,42 (1,714)	5,52 (1,767)	
LS medelvärde (SE)	Δ	-1,57	-0,83	<0,0001	-1,54	-1,15	0,0007
	B/L	(0,133)	(0,131)		(0,082)		
LGS temporal zon (maxpoäng = 4)							
Medelvärde (SD)	B/L	0,92 (0,612)	0,90 (0,627)		0,92 (0,639)	1,00 (0,666)	
LS medelvärde (SE)	Δ	-0,34	-0,11	0,0001	-0,33	-0,21	0,0030
	B/L	(0,042)	(0,041)		(0,027)	(0,027)	
LGS Fullständig rensning (temporal zon)³							
		55,4%	37,2%	$\leq 0,0001$	52,9%	45,6%	0,0049
CFS-poäng totalt (maxpoäng = 20)							
Medelvärde (SD)	B/L	4,40 (2,847)	4,42 (2,636)		4,06 (2,374)	4,30 (2,650)	
LS medelvärde (SE)	Δ	-1,33	-0,43	<0,0001	-1,47	-1,11	0,0007
	B/L	(0,149)	(0,147)		(0,075)	(0,074)	
CFS-poäng centralt (maxpoäng =4)							
Medelvärde (SD)	B/L	0,76 (0,708)	0,75 (0,704)		0,60 (0,597)	0,69 (0,705)	
LS medelvärde (SE)	Δ	-0,28	-0,09	0,0005	-0,30	-0,24	0,0159
	B/L	(0,039)	(0,039)		(0,019)	(0,019)	
Fullständig rensning central för CFS (%)³							
		50,7%	43,8%	0,0777	65,0%	56,9%	0,0022

B / L = Baslinje; Δ B/L = Förändring från baslinjen; LGS = Lissamingrönfärgning (Konjunktiva), CFS = Fluoresceinfärgning av hornhinnan

1 Omanalyserad för att underlätta jämförelse med OTX-101-2016-001.

2 N= Population avsedd att behandlas (Intent to Treat population)

3 n = antal försökspersoner med endast ett öga + 2 gånger antalet försökspersoner där båda ögonen svarar. Nämnaren är 2 gånger antalet försökspersoner.

OTX-101-2014-001, var en dosfinnande studie med 2 co-primära effektmått på genomsnittlig förändring från baslinjen vid dag 84 för total konjunktival färgningspoäng i det utsedda studieögat och Global SANDE symtompöäng. I OTX-101-2016-001 var det primära effektmåttet andelen patienter med en ökning på ≥ 10 mm från baslinjen i Schirmers testresultat vid dag 84 baserat på data för båda ögonen. Andra viktiga sekundära och ytterligare effektvariabler inkluderade genomsnittlig förändring

från baslinjen i Schirmers testresultat, genomsnittlig förändring från baslinjen i total och temporal lissamingrön konjunktival färgningspoäng, rensning av temporal lissamingrön färgning, genomsnittlig förändring från baslinjen i total och central hornhinnefluoresceinfärgning och rensning av central hornhinnefärgning.

Resultaten från båda kliniska studierna var samstämmiga (se tabell 1). Cequa var överlägsen sin vehikel med avseende på ökad tårproduktion: en högre andel av försökspersonerna som behandlades med Cequa svarade med en ökning av Schirmers test med ≥ 10 mm jämfört med vehikelbehandlade försökspersoner, och ökningen av LS-medelvärdet Schirmers resultat var högre i den grupp som behandlades med Cequa. Patienter som behandlades med Cequa visade överlägsen förbättring av hornhineskador med hjälp av fluoresceinfärgning (minskning av LS-medelvärdet för total CFS-poäng, eliminering av CFS i den centrala delen av hornhinnan och minskning av LS-medelvärdet för CFS-poäng för den centrala regionen) jämfört med patienter som behandlades med vehikel. Konjunktival skada (med lissamingröninfärgning) i den Cequa-behandlade gruppen minskade mer signifikant än i den vehikelbehandlade gruppen, vilket visades genom jämförelse av LS-medelvärdet för LGS-poäng för den totala och för den temporal regionen av bindhinnan, och av rensning av LGS i den temporal regionen. Den effekt som noterades för förbättring av ögonytan (både hornhinne- och konjunktivalfärgning) noterades inom 28 dagar och bibehölls genomgående i studierna.

Både Cequa och dess vehikel förbättrade symtomen (SANDE-poäng) med cirka 30 % utan statistisk skillnad mellan dem.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Cequa för alla grupper av den pediatrika populationen för torra ögon (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Blodkoncentrationerna av ciklosporin efter topikal okulär administrering av Cequa två gånger dagligen i varje öga hos friska försökspersoner i upp till 7 dagar, och en gång dag 8, var antingen inte detekterbara eller låg marginellt över den nedre gränsen för analyskvantifiering på 0,100 ng/ml (intervall 0,101 till 0,195 ng/ml) i upp till 2 timmar efter en engångsdos, och upp till 4 timmar efter upprepade doser. Ciklosporinnivåerna i blodet förblev mycket lägre än terapeutiska/toxiska nivåer och översteg aldrig 0,2 ng/ml

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogen potential, reproduktionstoxicitet och utveckling.

Effekter i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt högre än den maximala exponeringen för människa, vilket tyder på liten relevans vid klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogolglycerolhydroxistearat
Octoxynol-40
Natriumdivätefosfatdihydrat (E339)
Dinatriumfosfat (E339)
Natriumklorid

Povidon (E1201)
Saltsyra (för pH-justering) (E507)
Natriumhydroxid (för pH-justering) (E524)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet: 18 månader
Hållbarhet i öppnad aluminiumpåse: 5 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas. Förvara endosbehållarna i aluminiumpåsen.

Öppnad endosbehållare med eventuell kvarvarande lösning ska kasseras omedelbart efter användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cequa 0,9 mg/ml ögondroppar, lösning, är förpackade i endosbehållare av polyeten med låg densitet (LDPE). Varje endosbehållare innehåller 0,25 ml av lösningen.

Cequa endosbehållare är förpackade i kartonger med 60 eller 180 endosbehållare: 10 endosbehållare (2 kartor med 5 endosbehållare) är förpackade i en påse av aluminiumlaminat; 6 påsar (60) eller 18 påsar (180) är förpackade i kartongerna.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries BV
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp,
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

I Finland: 41696, i Sverige: 63916

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

I Finland: 28.11.2024, i Sverige: 18.11.2024