

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Itoco 20 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Jokainen tippa (noin 35 µl) sisältää 0,70 mg dortsolamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos (silmätipat)

Kirkas, väritön, viskoosi liuos

pH 5,0–6,0

Osmolaliteetti: 260– 310 mOsmol/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Itoco-valmistetta 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 tulee olla vähintään 10 minuuttia. Silmävoidetta tulee käyttää viimeisenä.

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

Itoco on steriili liuos, joka ei sisällä säilöntäainetta.

Pullossa olevaa liuosta (5 ml) voidaan käyttää enintään 60 päivän ajan ensimmäisen avaamisen jälkeen annostettavaksi sairaaseen silmään.

Pullossa olevaa liuosta (10 ml) voidaan käyttää enintään 90 päivän ajan ensimmäisen avaamisen jälkeen annostettavaksi sairaaseen silmään.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Silmäkäyttö.

Ennen silmätippojen tiputtamista

- Ensimmäistä kertaa käytettäessä, ennen kuin potilas antaa pisaran silmään, hänen on ensin harjoiteltava tippapullon käyttöä puristamalla siitä hitaasti yhden pisaran ilmaan, muualle kuin silmään.
- Kun potilas on varma, että pystyy annostelevaan yhden pisaran kerrallaan, hänen tulee valita asento, joka on mukavin pisaroiden tiputtamista varten (voi istua, maata selällään tai seistä peilin edessä).

Käyttöohjeet

1. Potilan tulee pestä kätensä huolellisesti ennen tämän lääkkeen käyttöä.
2. Jos pakkaus tai pullo on vahingoittunut, lääkettä ei tule käyttää.
3. Kun lääkettä käytetään ensimmäistä kertaa, korkki on kierrettävä irti sen jälkeen, kun on varmistettu, että korkin sinettirengas ei ole rikkoutunut. Potilaan pitäisi tuntea pientä vastusta, kunnes tämä varmuussuljettu rengas irtoaa.
4. Jos varmuussuojarengas on löysä, se tulee heittää pois, koska se voi pudota silmään ja aiheuttaa vammoja.
5. Potilaan tulee kallista päätään taaksepäin ja vetää alaluomeaan varovasti alaspäin, jotta silmän ja silmäluomen väliin muodostuu pussi. Pullon kärjen kosketusta silmiin, silmäluomiin tai sormiin tulee välttää luoksen kontaminoitumisen estämiseksi.
6. Yksi tippa tiputetaan pussiin painamalla hitaasti pulloa. Potilaan tulee purista pulloa kevyesti keskeltä ja antaa tipan tippua silmään. Puristamisen ja tipan ulos tulemisen välillä saattaa olla muutaman sekunnin viive. Potilaan ei tule purista liian kovaa. Jos hän ei ole varma, miten lääkettä annostellaan, hänen tulee kysyä lääkäriltä, apteekkarilta tai sairaanhoitajalta.
7. Potilaan tulee sulkea silmänsä ja painaa sormella silmän sisäkulmaa noin kahden minuutin ajan. Tämä estää lääkettä pääsemästä muualle kehoon.
8. Potilaan tulee toista vaiheet 5, 6 ja 7 toiseen silmään, jos lääkäri on määrännyt tekemään niin.
9. Käytön jälkeen ja ennen uudelleenkorjauksia pulloa on ravistettava kerran alaspäin koskematta tippakärkeen, jotta tippakärkeen jäänyt neste saadaan poistettua. Tämä on tarpeen, jotta voidaan varmistaa seuraavien pisaroiden toimittaminen. Tiputuksen jälkeen pullon korkki tulee kiertää kiinni.

Jos tippa ei mene potilaan silmään, hänen tulee yrittää uudelleen.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dortsolamia 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. Dortsolamia ei ole tutkittu akuuttia sulkukulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Dortsolamidi sisältää sulfonamidiryhmän, joka on myös sulfonamideissa. Vaikka dortsolamidi annetaan paikallisesti, se imeytyy myös systeemiseen verenkiertoon. Näin ollen paikallisessa käytössä voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin sulfonamideilla yleensä, mukaan lukien vaikeat reaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Valmisteen käyttö tulee keskeyttää, jos havaitaan merkkejä vakavista reaktioista tai yliherkkydestä.

Oraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt happoemästasapainon häiriöiden seurauksena virtsakivitautia erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut munuaiskiviä. Vaikka dortsolamidihoidon yhteydessä ei ole todettu happoemästasapainon häiriöitä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska dortsolamidi on paikallinen hiilihappoanhydraasin estäjä, joka imeytyy myös systeemisesti, virtsakivitaudin vaara voi lisääntyä annettaessa dortsolamia potilaille, joilla on aikaisemmin ollut munuaiskiviä.

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

Additiiviset hiilihappoanhydraasin inhibiitoriosta 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 dortsolamia käytön aikana tehty silmäleikkaus. Paikallisesti käytettävää dortsolamia 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.

Itoco-valmistetta ei ole tutkittu piilolinssejä käyttävillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Dortsolamiditutkimuksia ei ole tehty lapsille, jotka ovat syntyneet ennen 36:ttä raskausviikkoa eikä alle 1 viikon ikäisille lapsille. Mahdollisen metabolisen asidoosin vaaran vuoksi dortsolamia 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 Itoco-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

Useita annoksia sisältävässä, kaksoisnaamioisessa, aktiivisella hoidolla (dorsolamidi moniannos) kontrolloidussa, kahden jakson risteyttävässä monikliinisessä tutkimuksessa dorsolamidin säilöntäaineenvapaan turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin dorsolamidin moniannoksen.

Kontrolloidussa ja ei-kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa dorsolamidia annettiin yhteensä yli 1 400 henkilölle. 1 108 potilasta sai pitkäkestoisissa tutkimuksissa dorsolamidia 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 dorsolamidin käytön yhteydessä joko kliinisissä tutkimuksissa tai lääkkeen markkinoille tulon 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 arviointiin)]

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Harvinainen: heitehuimaus, parestesiat

Silmät

Hyvin yleinen: pistely ja polttelu

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

Melko harvinainen: värikanalon ja sädekehän tulehdus

Harvinainen: 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: sydämentykytyks, takykardia

Verisuonisto

Tuntematon: hypertensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: nenäverenvuoto

Tuntematon: hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, karvas maku suussa

Harvinainen: nielun ärsytys, suun kuivuminen

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinainen: virtsakivitauti

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: voimattomuus/väsymys

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

Tutkimukset

Dorsolamidin ei ole havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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, epänormaali 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.

Itoco-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.

Useita annoksia sisältävässä, kaksoisnaamioisessa, aktiivisella hoidolla (dortsolamidi säilöntäaineella) kontrolloidussa, kahden jakson risteyttävässä monikliinisessä tutkimuksessa 152 potilaalla, joilla oli kohonnut silmäpaine (potilaiden silmänpaineen lähtöarvo ≥ 22 mmHg) yhdessä tai molemmissa silmissä säilöntäainevapaalla dortsolamidilla oli silmänpainetta alentava vaikutus, joka vastaa säilöntäainetta sisältävän dortsolamidin vaikutusta. Dortsolamidin turvallisuusprofiili ilman säilöntäainetta oli samanlainen kuin säilöntäainetta sisältävän dortsolamidin.

Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneeseen kaksoissokkoutettuun, aktiivihoidonkontrolloituun 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 dortsolamidin (säilöntäaineella) turvallisuutta, kun sitä annettiin paikallisesti kolme kertaa vuorokaudessa. Noin puolella molempien hoitoryhmien potilaista oli synnyntäinen glaukooma. Muita yleisiä taudinsyitä olivat Sturge-Weberin oireyhtymä, kammiokulman mesenkymaalinen epämuodostuma ja mykiön puuttuminen.

Jakauma iän ja hoidon perusteella monoterapiavaiheessa on esitetty alla:

	Dortsolamidi 2 %	Timololi
Ikäryhmä < 2 vuotta	n = 56 ikävaihtelu: 1–23 kuukautta	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 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 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-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 käytön jälkeen on tutkittu antamalla dortsolamidia peroraalisesti. Tällöin vakaa tila saavutettiin 13 viikossa. Vakaassa tilassa plasmassa ei ollut juuri lainkaan vapaata lääkeainetta tai sen metaboliittia. Dortsolamidin hiilihappoanhydraasia estävä vaikutus punasoluissa oli vähäisempi kuin mitä oletetaan tarvittavan farmakologisten vaikutusten aikaansaamiseksi munuaisten toiminnassa tai hengityksessä. Samanlaiset farmakokineettiset tulokset saatiin pitkäaikaistutkimuksessa, jossa 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 inhibioasteesta 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 metabolistaa 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 terapeutisia dortsolamidiannoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksietyyliselluloosa
Mannitoli (E421)

Natriumsitraatti (E331)
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätämistä varten)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Säilytä avaamisen jälkeen alle 30 °C.

Pullo 5 ml
Hävitä 60 päivän kuluttua pullon ensimmäisestä avaamisesta.

Pullo 10 ml
Hävitä 90 päivän kuluttua pullon ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Pakkaus koostuu valkoisista LDPE-pulloista, joissa on silikoni venttiilillä ja peukaloinnin suojattu HDPE-kierrekorkki moniannos HDPE-pisara-applikaattorilla sekä pahvilaatikko.

1 pullo x 5 ml
3 pulloa x 5 ml
1 pullo x 10 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Puola

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39509

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.09.2022

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Itoco 20 mg/ml, ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid.

Varje droppe (cirka 35 µl) innehåller 0,70 mg dorzolamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning (ögondroppar)

Klar, färglös, trögflytande lösning.

pH: 5.0 - 6.0

Osmolalitet: 260 – 310 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Itoco 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. Ögonsalvor ska administreras sist.

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

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

Itoco i endosbehållare är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel.

Lösningen från flaskan (5 ml) kan användas i upp till 60 dagar efter första öppnandet för administrering till det drabbade ögat.

Lösningen från flaskan (10 ml) kan användas i upp till 90 dagar efter första öppning för administrering till det drabbade ögat.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Okulär användning.

Innan ögondropparna används

- Innan patienten ska droppa en droppe i ögat för första gången, bör han/hon först och främst öva på att använda droppflaskan genom att klämma ihop den långsamt så att en droppe trycks ut i luften, bort från ögat.
- När patienten är säker på att han/hon kan trycka ut en droppe i taget bör patienten välja den position som han/hon tycker är mest bekväm för att droppa i en droppe (patienten kan sitta ner, ligga på rygg eller stå framför en spegel).

Bruksanvisning

1. Patienten ska tvätta händerna noggrant innan han/hon använder detta läkemedel.
2. Om förpackningen eller flaskan är skadad ska patienten inte använda läkemedlet.
3. När patienten använder läkemedlet för första gången ska patienten skruva av locket efter att ha kontrollerat att den förseglade ringen på locket inte har brutits. Patienten bör känna ett lätt motstånd tills den säkerhetsförseglade ringen bryts av.
4. Om den säkerhetsförseglade ringen är lös, ska patienten kasta den eftersom den kan falla ner i ögat och orsaka skador.
5. Patienten ska luta huvudet bakåt och dra försiktigt ner det nedre ögonlocket för att bilda en ficka mellan ögat och ögonlocket. Kontakt mellan flaskans spets och ögat, ögonlock eller fingrar ska undvikas.
6. En droppe ska droppas i fickan genom att trycka långsamt på flaskan. Patienten ska trycka försiktigt i mitten av flaskan och låta en droppe falla ner i ögat. Det kan vara några sekunders fördröjning från det att man trycker på flaskan tills droppen kommer ut. Patienten ska inte trycka för hårt. Om patienten inte är säker på hur han/hon ska droppa i medicinen, ska patienten fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
7. Patienten ska sluta ögat och trycka på den inre ögonvrån med fingret i cirka två minuter. Detta förhindrar att läkemedlet kommer ut i resten av kroppen.
8. Patienten ska upprepa steg 5, 6 och 7 i andra ögat om läkaren har sagt till att göra detta.
9. Efter användning och innan korken åter sätts på ska flaskan skakas en gång i nedåtgående riktning, utan att vidröra droppspetsen. Detta för att avlägsna eventuell kvarvarande vätska på spetsen. Detta är nödvändigt för att säkerställa att efterföljande droppar kan droppas. Skruva sedan på flaskans kork.

Om en droppe kommer utanför patientens öga ska han/hon försök igen.

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.

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.

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

Dorzolamid innehåller en sulfonamidgrupp, som också finns i sulfonamider och som, trots att den ges lokalt, når systemcirkulationen. Därför kan samma typ av biverkningar tillskrivna sulfonamider uppträda vid lokal användning, inklusive svåra reaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Om tecken på svåra reaktioner eller överkänslighet uppträder, bör preparatet utsättas.

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

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

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

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

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

Itoco har inte studerats hos patienter som bär kontaktlinser.

Pediatrisk population

Dorzolamid har inte studerats hos patienter yngre än 36 veckors gestationsålder och yngre än en veckas ålder. Patienter med signifikant omogna njurtubuli bör endast efter noggrant risk/nytta övervägande ges dorzolamid, detta på grund av 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 Itoco efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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, i monoterapi eller som tilläggsterapi till betablockerare (ögondroppar), var den oftast förekommande orsaken till att behandlingen avbröts (ca 3 %) läkemedelsrelaterade ögonbiverkningar, framför allt konjunktivit och ögonlocksreaktioner.

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

[Mycket vanliga: ($\geq 1/10$), Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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)]

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: huvudvärk

Sällsynta: yrsel, parestesi

Ögon:

Mycket vanliga: brännande och stickande känsla

Vanliga: yttlig punktateratit, ökat tårflöde, konjunktivit, ögonlocksinflammation, ögonklåda, ögonlocksirritation, dimsyn

Mindre vanliga: iridocyklit

Sällsynta: 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, takykardi

Vaskulära sjukdomar:

Ingen känd frekvens: hypertoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Sällsynta: epistaxis

Ingen känd frekvens: dyspné

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående, bitter smak i munnen

Sällsynta: halsirritation, muntorrhet

Hud och subkutan vävnad:

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

Njurar och urinvägar:

Sällsynta: urolitiasis

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: asteni/trötthet

Sällsynta: 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.

Pediatrisk 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 (eng. intra-ocular pressure (IOP)).

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

Lokala betareceptorblockerare reducerar också det intraokulära trycket 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 det intraokulära trycket. 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 intraokulära trycket ≥ 23 mmHg) eller två gånger dagligen som tilläggsterapi till lokala betareceptorblockerare (utgångsvärde för det intraokulära trycket ≥ 22 mmHg). Den intraokulära trycksänkningen av dorzolamid vid monoterapi och tilläggsterapi visades kvarstå hela dygnet och bibehölls vid långtidsbehandling. Effekten vid längre tids monoterapi liknade den för betaxolol och var något sämre än för timolol.

När dorzolamide gavs som tilläggsterapi till lokala betareceptorblockerare sågs en ytterligare sänkning av det intraokulära trycket liknande den för pilokarpin 2 %, givet fyra gånger dagligen.

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

Pediatrisk population

En 3-månaders dubbel-blind, multicenter-studie med aktiv jämförelsebehandling har utförts på 184 (varav 122 fick dorzolamid) barn, från en veckas ålder till < 6 års ålder med glaukom eller förhöjt intraokulärt tryck (utgångsvärde för intraokulärt tryck ≥ 22 mmHg), för att undersöka säkerheten då

dorzolamid (med konserveringsmedel) gavs lokalt 3 gånger per dygn. Ungefär hälften av patienterna i de båda behandlingsgrupperna hade fått diagnosen medfött glaukom. Annan vanlig etiologi var Sturge-Webers syndrom, iridokorneal mesenkymal missbildning, afaki. Fördelningen mellan ålders- och behandlingsgrupper i monoterapifasen visas nedan:

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

*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 det intraokulära trycket gick patienterna över till en öppen behandling enligt följande: 30 patienter < 2 år fick samtidig behandling med timolol 0,25 % gelbildande lösning dagligen och dorzolamid 2 % 3 gånger per dygn, 30 patienter ≥ 2 år fick kombinationsläkemedel innehållande 2 % dorzolamid och 0,5 % timolol 2 gånger per dygn.

Sammantaget påvisades inte några ytterligare säkerhetsrisker hos barn: hos cirka 26 % (20 % med dorzolamid monoterapi) av patienterna sågs läkemedelsrelaterade biverkningar. De flesta var lokala, inte allvarliga, ögon effekter som brännande och stickande känsla, hyperemi och ögonsmärta. Hos en liten andel < 4 % sågs ödem eller grumlingar i kornea. Lokala biverkningar förekom med samma frekvens som i jämförelsegruppen. Efter godkännande har metabolisk acidosis rapporterats hos mycket unga barn, särskilt de med omogna njurar eller nedsatt njurfunktion.

Effektresultat hos barn antyder att den genomsnittliga minskningen i det intraokulära trycket 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 peroral karbanhydrashämmare utövar den aktiva substansen dorzolamidhydroklorid, när den ges lokalt, sin effekt direkt i ögat vid påtagligt lägre doser och därmed med mindre systempåverkan. I kliniska studier med dorzolamid resulterade detta i en reduktion av det intraokulära trycket utan störningar i syra-basbalansen eller elektrolytförändringar, något som karakteriserar peroral karbanhydrashämmare.

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De huvudsakliga fynden i djurstudier där dorzolamidhydroklorid gavs peroralt var relaterade till de farmakologiska effekterna vid systemisk karbanhydrashämning. Några av dessa fynd var artspecifika och/eller en följd av metabolisk acidosis. Hos kanin var dorzolamid, som gavs i 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 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 (E331)
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

När den öppnats, förvara vid högst 30 °C.

Flaska 5 ml
Kassera 60 dagar efter första öppnandet av flaskan.

Flaska 10 ml
Kassera 90 dagar efter första öppnandet av flaskan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Detta läkemedel är tillgängligt i vita LDPE-flaskor med flerdos-HDPE-droppapplikator med silikonventil och med manipuleringsäkert HDPE skruvlock, och kartong.

Förpackningsstorlekar:

1 flaska x 5 ml

3 flaskor x 5 ml

1 flaska x 10 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39509

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08.09.2022

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.06.2023