

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST 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 Ceqa 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.

Ceqa kan användas samtidigt med tårsubstitut 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

Ceqa 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 kalciumuppbbyggnad 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 bröstmjolk. 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 vehikel-kontrollerade kliniska studierna behandlades över 520 patienter med detta läkemedel. De vanligaste biverkningarna är smärta vid tillförselstället (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).

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 symptomatisk 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 uppreglera frisättningen av antiinflammatoriska cytokiner.

Vid torra ögon (DED), som involverar en inflammatorisk mekanism, inaktiverar ciklosporin som absorberas i T-lymfocyter i ögonytan kalcineurinfosfatas, 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 $\geq 10\text{mm}$ (%) 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 $\geq 10\text{mm}$		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 symtompoäng. 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-medelvärde Schirmers resultat var högre i den grupp som behandlades med Cequa. Patienter som behandlades med Cequa visade överlägsen förbättring av hornhinneskador med hjälp av fluoresceinfärgning (minskning av LS-medelvärde för total CFS-poäng, eliminering av CFS i den centrala delen av hornhinnan och minskning av LS-medelvärde 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-medelvärde för LGS-poäng för den totala och för den temporala regionen av bindhinnan, och av rensning av LGS i den temporala 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.

Pediatrisk 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: 2 år
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 kartonger eller multipack innehållande 180 (3 förpackningar om 60 endosbehållare).

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

63916

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<Datum för det första godkännandet: 2024-09-27
<Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<[Kompletteras nationellt]>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-18

<[Kompletteras nationellt]>