

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Odyral 20 mg/ml, ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid.

Varje droppe innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 0,95 mg dorzolamid.

Hjälpämnen med känd effekt: Detta läkemedel innehåller 0,0144 mg forfater i varje endosbehållare, motsvarande 0,072 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

Klar, färglös till svagt guldfärgad lösning.

pH: 5,0–6,0. Osmolalitet: 270–330 mOsm/kg H₂O.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Odyral är indicerat:

- som tilläggsterapi till betareceptorblockerare
- som monoterapi hos patienter vilka inte svarar på betareceptorblockerare, eller till patienter där betareceptorblockerare är kontraindicerade för behandling av förhöjt intraokulärt tryck vid:
 - okulär hypertension
 - glaukom med öppen kammarvinkel
 - pseudoexfoliativt glaukom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

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

Patienterna bör instrueras att tvätta händerna före 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.

Odyral är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel. Lösningen i endosbehållaren ska användas omedelbart efter att behållaren har öppnats. Eftersom steriliteten inte kan bibehållas när endosbehållaren öppnats, ska eventuell kvarvarande lösning kastas direkt efter användning. Innehållet i en endosbehållare räcker till båda ögonen.

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).

Administreringsätt

För okulär användning.

Det rekommenderas att minska systemisk absorption av läkemedlet genom att trycka på tårkörtlarna i ögonvråerna (nasolakrimal ocklusion) i cirka 2 minuter. Detta görs omedelbart efter att lösningen droppats i ögat. Lösning som rinner över ska omedelbart torkas bort från ansiktet.

Genom att använda nasolakrimal ocklusion eller genom att blunda i 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.

Omhändertagande 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 dorzolamidhydroklorid ögondroppar i flerdosflaska (innehållande konserveringsmedel). Lokal användning av dorzolamid bör ske med försiktighet hos dessa patienter.

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

Odyral 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 pga en möjlig risk för metabolisk acidosis.

Odyral innehåller fosfater

Detta läkemedel innehåller 0,0144 mg fosfater per endosbehållare, motsvarande 0,072 mg/ml. Inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfat innehållande ögondroppar såsom Odyral, varvid hornhinnetransplantation har krävts för återställande av synen. Vid minsta tecken på kalciuminlagring i hornhinnan ska läkemedlet sättas ut och patienten ska övergå till en fosfatfri beredning.

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 bröstmjolk. 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 Odyral 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 studie med aktiv behandling (multipeldos, dubbelblind, två perioders cross-over, multicenter), där dorzolamidhydroklorid utan konserveringsmedel och dorzolamidhydroklorid med konserveringsmedel jämfördes, var säkerhetsprofilen för de två beredningsformerna likvärdig.

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar i flerdosflaska (innehållande konserveringsmedel), har utvärderats hos fler än 1 400 individer i kontrollerade och okontrollerade kliniska studier. I långtidsstudier inkluderande 1 108 patienter behandlade med dorzolamidhydroklorid ögondroppar i flerdosflaska, 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: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga: ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), Sällsynta: ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Centrala och perifer nervsystemet:		huvudvärk		yrsel, paraestesi	
Ögon:	brännande och stickande känsla	ytlig punktatkeratit, ökat tårflöde, konjunktivit, ögonlocks-inflammation, ögonklåda, ögonlocks-irritation, dimsyn	iridocyklit	irritation med rodnad, smärta, beläggningar på ögonlocken, övergående myopi (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem, okulär hypotoni, koroidea-avlossning efter filtrationskirurgi	Främmande-kroppskänsla i ögat, fotofobi
Hjärtat:					Hjärtklappning, takykardi
Blodkärler:					hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:				epistaxis	dyspné

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen:		illamående, bitter smak i munnen		halsirritation, muntorrhet	
Hud och subkutan vävnad:				kontaktdermatit, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
Njurar och urinvägar:				urolitiasis	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:		asteni/trötthet		Överkänslighetsreaktioner: tecken och symtom på lokala reaktioner (ögonlocksreaktioner) och allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria och klåda, hudutslag, andnöd och i sällsynta fall bronkospasm.	

Undersökningar och provtagningar:

Dorzolamid var inte förenat med kliniskt betydelsefulla elektrolytrubbningar.

Mycket sällsynta fall av inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med allvarligt skadad hornhinna.

Pediatrik population

Se avsnitt 5.1.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
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 understödjande. Elektrolytstörningar, utveckling av ett acidotiskt tillstånd och eventuellt centralnervösa effekter kan inträffa. Elektrolytnivån i serum (speciellt kalium) och pH-nivåerna i blodet bör kontrolleras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna

Hos patienter med glaukom eller okulär hypertension påvisades effekten av dorzolamid i stora kliniska studier på upp till ett år, antingen givet tre gånger dagligen som monoterapi (utgångsvärde för IOP ≥ 23 mmHg) eller två gånger dagligen som tilläggsterapi till lokala betareceptorblockerare (utgångsvärde för IOP ≥ 22 mmHg). 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 dorzolamid gavs som tilläggsterapi till lokala betareceptorblockerare sågs en ytterligare sänkning av IOP liknande den för pilokarpin 2 %, givet fyra gånger dagligen.

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

Pediatrik 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 IOP > 22 mmHg), för att undersöka säkerheten då dorzolamidhydroklorid (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

I båda åldersgrupperna fick ca 70 patienter behandling i minst 61 dagar och ca 50 patienter fick 81-100 dagars behandling.

Om monoterapi med dorzolamid eller timolol gelbildande lösning gav otillräcklig sänkning av IOP gick patienterna över till en öppen behandling enligt följande: 30 patienter < 2 år fick samtidig behandling med timolol 0,25 % gelbildande lösning dagligen och dorzolamid 2 % 3 gånger per dygn, 30 patienter > 2 år fick kombinationsläkemedel innehållande 2 % dorzolamid och 0,5 % timolol 2 gånger per dygn.

Sammantaget påvisades inte några ytterligare säkerhetsrisker hos barn: hos 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 IOP som sågs i dorzolamidgruppen var jämförbar med den i timololgruppen, även om en liten numerisk skillnad till fördel för timolol sågs. Långtidsstudier (> 12 veckor) avseende effekt saknas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Till skillnad från 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 IOP 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 föreligger. Den aktiva modersubstansen bildar en N-desetylm metabolit, som är en mindre potent hämmare av karbanhydras II än den aktiva modersubstansen men som också hämmar ett mindre aktivt isoenzym (karbanhydras I). Metaboliten ackumuleras också i de röda blodkropparna där det binds huvudsakligen till karbanhydras I. Dorzolamid binds måttligt till plasmaproteiner (cirka 33 %). Dorzolamid utsöndras huvudsakligen oförändrat via urinen. Metaboliten utsöndras också i urinen. Efter avslutad behandling elimineras dorzolamid icke-linjärt från de röda blodkropparna med en snabb, initial minskning i koncentrationen av den aktiva substansen, följt av en långsammare eliminationsfas med en halveringstid på cirka fyra månader.

När dorzolamid gavs peroralt för att simulera maximal systempåverkan efter långtidsanvändning lokalt i ögat, nåddes steady state inom 13 veckor. Vid steady-state fanns så gott som ingen fri aktiv substans eller 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 för moderdjuret 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

Mannitol (E421)
Natriumcitrat (E331)
Hydroxietylcellulosa (E1525)
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Saltsyra (E507) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter första öppnandet av kuvertet: 30 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara endosbehållarna i kuvertet. Ljuskänsligt.

Efter första öppnandet av kuvertet: förvara endosbehållarna i kuvertet i upp till 30 dagar.

Efter öppnande av endosbehållaren: använd endosbehållaren omedelbart och kassera efter användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare (LDPE) med 0,2 ml lösning. Behållarna är förpackade i kuvert av polyetylentereftalat/aluminium/polyetylen med 5, 10 eller 15 endosbehållare i varje. Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 60, 90, 100 eller 120 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65069

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-01-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-24