

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Odyralduo 20 mg/ml + 5 mg/ml, ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid samt timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

En droppe innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 0,62 mg dorzolamid samt timololmaleat motsvarande 0,16 mg timolol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSTFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

Klar, färglös till nästan färglös, lätt viskös lösning.
pH: 5,0–6,0; Osmolalitet: 260–340 mOsmol/kg H₂O.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Odyralduo är indicerat vid behandling av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom eller pseudoexfoliativt glaukom när monoterapi med lokal betareceptorblockerare inte är tillräcklig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen är 1 droppe Odyralduo (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

Pediatrisk population

Effekt för barn har inte fastställts.

Säkerhet för barn under 2 år har inte fastställts.

Tillgänglig information rörande barn i åldern 2 till 6 år finns i avsnitt 5.1.

Administreringsätt

För okulär användning.

Om Odyralduo används tillsammans med andra ögondroppar bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum.

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel. Lösningen i en enskild endosbehållare ska användas omedelbart efter öppnandet och administreras i det öga som ska behandlas. Eftersom steriliteten inte kan bibehållas när endosbehållaren öppnats, ska eventuell kvarvarande lösning kastas direkt efter användning.

Patienter bör instrueras att tvätta händerna före användning och att se till att endosbehållaren inte

kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden då detta kan skada ögat.

Patienter 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.

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.

Anvisningar om användning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Odyrduo är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den ena eller båda aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- reaktiv luftvägssjukdom inklusive pågående eller tidigare bronkialastma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- sinusbradykardi, sick-sinus-syndrom, sinoatriellt block, AV-block av grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock
- gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hyperkloremisk acidosis

Ovan nämnda kontraindikationer är baserade på komponenterna och är inte unika för kombinationen.

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat absorberas timolol systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma typer av kardiovaskulära, lung- och andra biverkningar som ses med systemiska betaadrenerga blockerare förekomma. Incidensen av systemiska biverkningar efter lokal okulär administrering är lägre än för systemisk administrering. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtsjukdomar

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t ex kranskärlsjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotension bör behandling med betareceptorblockerare bedömas noggrant och behandling med andra läkemedel beaktas. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar bör övervakas avseende tecken på försämring av dessa sjukdomar samt biverkningar.

På grund av deras negativa effekt på överledningstid bör betareceptorblockerare endast ges med försiktighet till patienter med AV-block grad I.

Kärlsjukdomar

Patienter med svåra perifera cirkulationsrubbnings/sjukdomar (såsom svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

Sjukdomar i andningsvägarna

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betareceptorblockerare.

Odyrduo bör användas med försiktighet hos patienter med mild/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Nedsatt leverfunktion

Kombinationen dorzolamidhydroklorid och timolol har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och Odyrduo bör därför användas med försiktighet hos denna patientgrupp.

Immunologi och överkänslighet

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat kan detta läkemedel absorberas systemiskt. Dorzolamid innehåller en sulfonamidgrupp, som också finns i sulfonamider. Samma typ av biverkningar som setts vid systembehandling med sulfonamider kan därför uppträda vid lokal behandling, inklusive svåra reaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder bör preparatet utsättas.

Lokala ögonbiverkningar, liknande dem som observerats med dorzolamidhydrokloridinnehållande ögondroppar, har setts med detta läkemedel. Om sådana reaktioner uppträder bör utsättande av Odyralduo övervägas.

Under behandling med betareceptorblockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på de vanliga doserna av adrenalin som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Samtidig behandling

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna av systemisk betareceptorblockad kan potentieras när timolol ges till patienter som redan får en systemisk betareceptorblockerare. Behandlingssvaret hos dessa patienter bör observeras noggrant. Samtidig användning av två lokalt administrerade betaadrenerg blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Utsättande av behandling

Om utsättning av timolol för lokalt bruk är nödvändigt hos patienter med hjärt-kärlsjukdom bör behandlingen, i likhet med betareceptorblockerare för systembehandling, utsättas gradvis.

Ytterligare effekter av betareceptorblockad

Hypoglykemi/diabetes

Betareceptorblockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi eller till patienter med instabil diabetes, eftersom betareceptorblockerare kan dölja tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betareceptorblockerare kan även dölja symtom på hypertyreoidism. Abrupt utsättande av behandling med betareceptorblockerare kan påskynda en försämring av symtomen.

Sjukdomar i hornhinnan

Oftalmiska betareceptorblockerare kan orsaka torrhet i ögon. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Kirurgisk anestesi

Betareceptorblockerande ögonprodukter kan blockera systemiska betaagonistiska effekter, t ex av adrenalin. Narkosläkaren bör informeras när patienten behandlas med timolol.

Behandling med betareceptorblockerare kan förvärra symtom på myastenia gravis.

Ytterligare effekter av karbanhydrashämning

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av syrabas-rubbningar, speciellt hos patienter med njursten i anamnesen. Även om inga syra-bas-rubbningar har observerats med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom Odyralduo innehåller en topisk karbanhydrashämmare, som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med detta läkemedel.

Övrigt

Omhändertagandet av patienter med akut trångvinkelglaukom kräver terapeutiska åtgärder som tillägg till ögontryckssänkande läkemedel. Detta läkemedel har inte studerats hos patienter med akut trångvinkelglaukom.

Kornealödem och irreversibel korneal dekomensation har rapporterats hos patienter med existerande kroniska kornealdefekter och/eller anamnes på intraokulär kirurgi i samband med användning av dorzolamid. Det finns en ökad risk för att utveckla kornealödem hos patienter med lågt antal endotelceller. Försiktighetsåtgärder bör vidtas vid förskrivning av Odyrduo till denna grupp av patienter.

Koroidalavlossning har rapporterats vid behandling med ögontryckssänkande medel (som timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

Som vid användning av andra glaukomläkemedel har minskat svar på behandling med timololmaleat ögondroppar vid långtidsbehandling rapporterats hos några patienter. I kliniska studier där 164 patienter följts i minst tre år sågs emellertid ingen signifikant skillnad i genomsnittligt intraokulärt tryck efter initial stabilisering.

Användning av kontaktlinser

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter som använder kontaktlinser.

Pediatrisk population

Se avsnitt 5.1.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat.

I en klinisk studie användes detta läkemedel tillsammans med följande läkemedel för systemisk behandling utan tecken på interaktion: ACE-hämmare, kalciumblockerare, diuretika, NSAID inklusive acetylsalicylsyra samt hormoner (t ex östrogen, insulin, tyroxin).

Det finns risk för additiva effekter resulterande i hypotension och/eller uttalad bradykardi när ögondroppar med betareceptorblockerare administreras samtidigt med perorala kalciumblockerare, läkemedel som tömmer katekolamindepåer eller betareceptorblockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin, narkotiska medel samt monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

Förstärkt systemisk betareceptorblockad (t ex minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med hämmare av enzym CYP2D6 (kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Även om enbart kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) har ringa eller ingen effekt på pupillstorleken har mydriasis, som följd av samtidig användning av ögondroppar med betareceptorblockerare och adrenalin (epinefrin), rapporterats vid enstaka tillfällen.

Betareceptorblockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av diabetesmedel.

Perorala betareceptorblockerande medel kan förstärka den hypertensiva rebound-reaktion som kan följa vid utsättning av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Odyrduo bör inte användas under graviditet.

Dorzolamid

Det finns inga adekvata kliniska data om exponering under graviditet. Hos kanin orsakade dorzolamid teratogen effekt vid doser som var toxiska för moderdjuret (se avsnitt 5.3).

Timolol

Det finns inga tillämpliga data för användning av timolol hos gravida kvinnor. Timolol bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte påvisat missbildande effekter men visar en risk för intrauterin tillväxthämning när betareceptorblockerare administreras peroralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (som bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda barn när betareceptorblockerare givits fram till förlossningen. Om detta läkemedel ges fram till förlossningen, bör det nyfödda barnet övervakas noggrant under de första dagarna efter födseln.

Amning

Uppgift saknas om dorzolamid passerar över i modersmjölk. Hos digivande råttor som fick dorzolamid observerades minskad viktuppgång hos avkomman.

Betareceptorblockerare utsöndras i bröstmjölk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock inte troligt att det skulle finnas tillräckliga mängder i modersmjölk för att orsaka kliniska symtom av betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2. Om behandling med Odyralduo är nödvändig rekommenderas inte amning.

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 dimsyn kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil och/eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I en klinisk studie med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel har de observerade biverkningarna överensstämmt med de som tidigare rapporterats med samma kombination i en beredning med konserveringsmedel, dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

I kliniska studier behandlades 1 035 patienter med en beredning med dorzolamidhydroklorid, timololmaleat och konserveringsmedel. Cirka 2,4 % av alla patienter avbröt behandlingen på grund av lokala ögonbiverkningar och cirka 1,2 % avbröt på grund av lokala biverkningar som tyder på allergi eller överkänslighet (såsom ögonlocksinflammation och konjunktivit).

I en jämförande dubbelblind studie med upprepad dosering har det visats att en beredning med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel har en säkerhetsprofil som är jämförbar med motsvarande beredning med konserveringsmedel.

Liksom andra ögonläkemedel för lokalt bruk absorberas timolol i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka samma biverkningar som setts med systemiska betareceptorblockerare. Incidensen av systemiska biverkningar efter lokal okulär administrering är lägre än för systemisk administrering.

Följande biverkningar har rapporterats med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (utan konserveringsmedel) eller någon av dess komponenter antingen i kliniska studier eller efter godkännandet:

[Mycket vanliga: ($\geq 1/10$), Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

System- organklass	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
-----------------------	-------------	-------------------	---------	-------------------	-----------	--------------------------

(MedDRA)						
Immunsystemet	dorzolamid-hydroklorid + timololmaleat (utan konserveringsmedel) ögondroppar, lösning				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaktisk reaktion	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, lokala och allmänna utslag, anafylaktisk reaktion	klåda
Metabolism och nutrition	timololmaleat ögondroppar, lösning				-	hypoglykemi
Psykiatriska tillstånd	timololmaleat ögondroppar, lösning			depression*	sömnlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust	hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning		huvudvärk*		yrsel*, parestesier*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning		huvudvärk*	yrsel*, syncope*	parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*, cerebral ischemi	
Ögon	dorzolamid-hydroklorid + timololmaleat (utan konserveringsmedel) ögondroppar, lösning	brännande och stickande känsla	konjunktival injektion, dimsyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde			
	dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning		ögonlocksinfektion*, ögonlocksirritation*	iridocyklit*	irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*,	Främmande-kroppskänsla i ögat

					övergående myopi (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*, avlossning av koroidea (efter filtrationskirurgi)*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning		tecken och symtom på ögonirritation inkluderande blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet och torra ögon*	synstörningar inkluderande refraktionsförändringar (i vissa fall på grund av utsättande av miotika)*	ptos, diplopi, avlossning av koroidea efter filtrationskirurgi* (se Varningar och försiktighet avsnitt 4.4)	klåda, ökat tårflöde, rodnad, dimsyn, korneal erosion
Öron och balansorgan	timololmaleat ögondroppar, lösning				tinnitus*	
Hjärtat	timololmaleat ögondroppar, lösning			bradykardi*	bröstsmärta*, hjärklappning*, ödem*, arytmi*, hjärtinsufficiens*, hjärtstillestånd*, hjärtblock	atrioventrikulärt block, hjärtsvikt
	dorzolamidehydroklorid ögondroppar, lösning					hjärklappning, takykardi
Blodkärl	timololmaleat ögondroppar, lösning				hypotoni*, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
	dorzolamidehydroklorid ögondroppar, lösning					hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dorzolamidhydroklorid + timololmaleat (utan konserveringsmedel) ögondroppar, lösning		sinusitis		andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	

	dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning				epistaxis*	dyspné
	timololmaleat ögondroppar, lösning			dyspné*	Bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospastisk sjukdom)*, respiratorisk insufficiens, hosta*	
Magtarm- kanalen	dorzolamid- hydroklorid+ timololmaleat (utan konserverings- medel) ögondroppar, lösning	smakför- ändringar				
	dorzolamide- hydroklorid ögondroppar, lösning		illamående*		halsirritation, muntorrhet*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning			illamående*, dyspepsi*	diarré, muntorrhet*	smakföränd- ringar, buksmäta, kräkning
Hud och subkutan vävnad	dorzolamid- hydroklorid+ timololmaleat (utan konserverings- medel) ögondroppar, lösning				kontaktdermatit, Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
	dorzolamide- hydroklorid ögondroppar, lösning				utslag*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				alopeci*, psoriasiform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*	hudutslag
Muskulo- skeletala systemet och bindväv	timololmaleat ögondroppar, lösning				systemisk lupus erytematosus	myalgi
Njurar och urinvägar	dorzolamid- hydroklorid+ timololmaleat (utan konserverings- medel)			urolitiasis		

	ögondroppar, lösning					
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	timololmaleat ögondroppar, lösning				Peyronies sjukdom*, minskad libido	sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	dorzolamide- hydroklorid ögondroppar, lösning		asteni/ trötthet*			
	timololmaleat ögondroppar, lösning			asteni/ trötthet*		

* Dessa biverkningar har även observerats med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) efter godkännandet.

** Ytterligare biverkningar har setts med oftalmiska betareceptorblockerare och kan potentiellt förekomma med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (utan konserveringsmedel).

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
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga data beträffande överdosering på människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av produkter med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat, med eller utan konserveringsmedel.

Symtom

Rapporter finns om oavsiktlig överdosering med timololmaleat ögondroppar resulterande i systemeffekter liknande dem som ses med systemiska betareceptorblockerare, såsom yrsel, huvudvärk, andnöd, bradykardi, bronkospasm och hjärtstillestånd. De vanligaste tecknen och symtomen som kan förväntas vid överdosering med dorzolamid är elektrolytstörningar, utveckling av ett acidotiskt tillstånd samt eventuellt centralnervösa effekter.

Endast begränsad information finns tillgänglig beträffande överdosering hos människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamidhydroklorid. Vid oralt intag har somnolens rapporterats. Vid lokal administrering har illamående, yrsel, huvudvärk, trötthet, onormala drömmar och dysfagi rapporterats.

Behandling

Behandlingen bör vara symtomatisk och understödande. Elektrolytnivåerna i serum (speciellt kalium) och pH i blodet bör kontrolleras. Studier har visat att timolol inte utan svårighet är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid glaukom samt miotika, betareceptorblockerande medel, timolol, kombinationer, ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Odyralduo består av två aktiva komponenter: dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. Båda dessa komponenter sänker det förhöjda intraokulära trycket genom att minska kammarvattensekretionen, men genom olika verkningsmekanismer.

Dorzolamidhydroklorid är en potent hämmare av humant karbanhydras II. Hämmning av karbanhydras i ögats ciliarprocesser minskar kammarvattensekretionen, antagligen genom att fördröja bildningen av bikarbonatjoner vilket i sin tur leder till reduktion av natrium- och vätsketransport. Timololmaleat är en icke-selektiv betareceptorblockerare. Den exakta verkningsmekanismen för den ögontryckssänkande effekten hos timololmaleat är ännu inte helt klarlagd, men en fluoresceinstudie och tonografistudier tyder på att den huvudsakliga effekten är förknippad med minskad bildning av vätska. I vissa studier har dock en lätt ökning i utflödet av vätska iakttagits. Den kombinerade effekten av dessa två substanser resulterar i en ytterligare sänkning av det intraokulära trycket (IOP) i jämförelse med substanserna givna var för sig.

Vid lokal behandling sänker kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat ett förhöjt intraokulärt tryck, oavsett om det är förknippat med glaukom eller inte. Förhöjt intraokulärt tryck är en betydande riskfaktor i patogenesen för synnervsskada och glaukomatöst synfältsbortfall. Detta läkemedel minskar det intraokulära trycket utan att ge de vanliga biverkningarna förknippade med miotikum såsom nattblindhet, ackommodationsspasm och pupillkonstriktion.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska effekter

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den ögontryckssänkande (IOP) effekten av kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen (givet morgon och kväll) med individuell och samtidig medicineringsmedel med 0,5 % timolol och 2,0 % dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulär hypertension för vilka kombinationsterapi ansågs lämplig i studierna. Dessa inkluderade både obehandlade patienter och patienter hos vilka timolol som monoterapi inte gav tillräcklig effekt. Majoriteten av patienterna behandlades med lokal betareceptorblockerare som monoterapi före inklusion i studierna. I en analys av kombinationsstudierna var den IOP-sänkande effekten av kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen större än den för monoterapi med antingen 2 % dorzolamid tre gånger dagligen eller 0,5 % timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

I en kontrollerad direkt jämförande (dubbelblind, parallella grupper) studie hos 261 patienter med ett förhöjt intraokulärt tryck (≥ 22 mmHg) i ena eller båda ögonen gav kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel likvärdig trycksänkning som kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat med konserveringsmedel. Säkerhetsprofilen för kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel var jämförbar med den för kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat med konserveringsmedel.

Pediatrisk population

En 3-månaders kontrollerad studie har utförts med huvudsyfte att dokumentera säkerhet vid behandling av barn yngre än 6 år med ögondroppar innehållande 2 % dorzolamidhydroklorid. I studien på barn ≥ 2 år och < 6 år för vilka IOP inte sänkts tillräckligt med dorzolamid eller timolol som monoterapi, fick 30 patienter behandling med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med kombinationen dorzolamidhydroklorid och timololmaleat givet två gånger per dygn i allmänhet väl. 19 patienter fullföljde behandlingen och 11 avbröt med anledning av operation, ändrad medicineringsmedel eller av andra skäl.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dorzolamidhydroklorid

Till skillnad från perorala karbanhydrashämmare utövar dorzolamidhydroklorid, när det ges lokalt, sin effekt direkt i ögat vid påtagligt lägre doser och därmed med mindre systempåverkan. I kliniska studier resulterade detta i en sänkning av intraokulära trycket utan störningar i syra-basbalansen eller elektrolytförändringar, något som karakteriserar perorala karbanhydrashämmare.

Efter lokal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systemisk karbanhydrashämning efter lokal administrering mättes koncentrationerna av dorzolamid och dess metabolit i de röda blodkropparna och i plasma samt karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna. Dorzolamid ackumuleras i de röda blodkropparna under kronisk användning som ett resultat av selektiv bindning till karbanhydras II, medan extremt låga plasmakoncentrationer av fritt dorzolamid bibehålls. Den aktiva modersubstansen bildar en N-desetylm metabolit som är en mindre potent hämmare av karbanhydras II än den aktiva modersubstansen men 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 läkemedelskoncentrationen, följt av en långsammare eliminationsfas med en halveringstid på cirka fyra månader.

När dorzolamid gavs peroralt för att simulera maximal systempåverkan efter långtidsanvändning i ögat, nåddes steady-state inom 13 veckor. Vid steady-state fanns så gott som inget fritt läkemedel eller någon metabolit i plasma; karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna var mindre än vad som förväntades vara nödvändigt för en farmakologisk effekt på njurfunktion eller andning. Liknande farmakokinetiska resultat observerades efter kronisk lokal användning av dorzolamidhydroklorid. 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; inga kliniskt signifikanta systembiverkningar var direkt kopplade till detta fynd.

Timololmaleat

I en studie där man mätte plasmakoncentrationen av den aktiva substansen hos sex personer, bestämdes systemexponeringen efter lokal administrering två gånger dagligen av 0,5 % timololmaleat ögondroppar. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen efter morgondosen var 0,46 ng/ml och efter eftermiddagsdosen 0,35 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära samt systemiska säkerhetsprofilen för de båda aktiva komponenterna är väl kända.

Dorzolamid

Hos kaniner, som fick doser som var toxiska för moderdjuret och förknippade med metabolisk acidosis, observerades missbildningar av kotkropparna.

Timolol

Djurstudier har inte visat på teratogen effekt.

Dessutom har inga okulära bieffekter setts hos djur behandlade lokalt med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat ögondroppar eller vid samtidig administration av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. *In vitro* och *in vivo* studier med var och en av substanserna visade inte någon mutagen potential. Därför förväntas ingen speciell risk avseende säkerheten hos människa vid terapeutiska doser av Odyralduo.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter första öppnandet av dospåsen: 30 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara endosbehållarna i dospåsen. Ljuskänsligt.

Efter första öppnandet: förvara endosbehållarna i dospåsen.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare (LDPE) fyllda med 0,2 ml lösning. Behållarna levereras i dospåsar av polyetylentereftalat/aluminium/polyeten med 5, 10 eller 15 endosbehållare per dospåse. Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 60, 90, 100 eller 120 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Dosen är en droppe Odyralduo (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

Låt inte endosbehållaren röra ögat eller området runt ögat. Det kan skada ögat. Det kan också leda till förorening med bakterier, som kan orsaka ögoninfektioner. En sådan infektion kan leda till allvarlig ögonskada, även synförlust. För att undvika förorening av ögondroppslösningen ska en ny endosbehållare öppnas direkt före varje användningstillfälle. Innehållet i en endosbehållare räcker till båda ögonen, om Odyralduo ska administreras i båda ögonen.

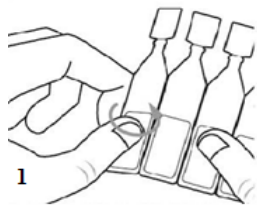
Släng den öppnade behållaren med eventuell kvarvarande vätska direkt efter användning.

Avändaranvisning

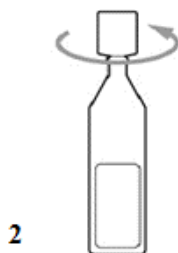
Öppna dospåsen som innehåller endosbehållare. Rekommendera patienten att anteckna datum för första öppnandet på dospåsen.

Varje gång du använder Odyralduo

1. Tvätta händerna.
2. Öppna förpackningen och ta ut behållarna ur dospåsen. Bryt loss en endosbehållare från remsan (se bild 1).



3. Lägg tillbaka resterande remsa i dospåsen.
4. Vrid och dra av locket från behållaren (se bild 2).



5. Håll endosbehållaren mellan tumme och pekfinger. Observera att toppen på behållaren inte får synas mer än 5 mm ovanför pekfingret.
6. Luta huvudet bakåt eller ligg ner. Lägg handen på pannan. Pekfingret bör vara i höjd med ögonbrynet eller vila på näsryggen. Titta uppåt. Dra det undre ögonlocket nedåt med andra handen. **Låt inte någon del av behållaren röra ögat eller området runt ögat.** Tryck lätt på behållaren och låt en droppe falla ner i utrymmet mellan ögonlocket och ögat. (se bild 3). Blinka inte medan du droppar i ögat. Innehållet i en endosbehållare räcker till båda ögonen.



7. Slut ögat och tryck med ett finger i den inre ögonvrån i ungefär två minuter. Detta förhindrar att läkemedlet kommer ut i resten av kroppen (se bild 4).



8. Torka bort eventuell lösning som hamnat på huden runt ögat.

Upprepa ovan nämnda steg 5 till 8 för det andra ögat **om läkaren har sagt att du ska använda ögondropparna i båda ögonen.**

För att undvika förorening av lösningen, som inte innehåller konserveringsmedel, ska endosbehållaren och eventuell resterande lösning kastas efter användning.

Förvara de återstående endosbehållarna i dospåsen; de måste användas inom 30 dagar efter att dospåsen har öppnats. Om det efter 30 dagar finns endosbehållare kvar i dospåsen kastas dessa på ett säkert sätt och en ny dospåse öppnas.

Det är viktigt att du fortsätter använda ögondropparna enligt läkarens anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64940

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-01-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-17