

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trusopt 20 mg/ml øyedråper, oppløsning uten konserveringsmiddel.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 22,26 mg dorzolamidhydroklorid tilsvarende 20 mg dorzolamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning. Klar, fargeløs til nesten fargeløs, lett viskøs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Trusopt er indisert for behandling av forhøyet intraokulært trykk (IOP) ved åpenvinklet glaukom, ved pseudoeksfoliativt glaukom og ved intraokulær hypertensjon som tilleggsbehandling med betablokkere eller som monoterapi til pasienter som ikke responderer på betablokkere eller når betablokkere er kontraindisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Som monoterapi er dosen 1 dråpe dorzolamid i konjunktivalsekken til det angrepne øyet (øynene) 3 ganger daglig.

Som tilleggsbehandling til lokale betablokkere er dosen 1 dråpe dorzolamid i konjunktivalsekken til det angrepne øyet (øynene) 2 ganger daglig.

Hvis dorzolamid skal erstatte et annet antiglaukommiddel, skal dette stoppes etter ordinær dosering den ene dagen og behandlingen med dorzolamid påbegynnes neste dag.

Ved bruk sammen med andre øyedråper, skal administreringen av legemidlene skje med minst ti minutters mellomrom.

Pasientene bør instrueres i å vaske hendene før bruk og unngå berøring av øyet eller områdene rundt øyet med avdrypningsspissen.

Pasienten bør informeres om at hvis øyedråpene håndteres feil, kan de bli kontaminert med alminnelige bakterier som er kjent for å forårsake øyeinfeksjoner. Alvorlig skade på øyet og påfølgende tap av synet kan bli resultatet hvis kontaminerte oppløsninger blir brukt.

Administrasjonsmåte

Trusopt uten konserveringsmiddel er en steril oppløsning som ikke inneholder konserveringsmiddel. Oppløsninger fra en enkelt endosebeholder skal brukes umiddelbart etter at den er åpnet for å dryppe i det/de affiserte øyet/øynene. Fordi sterilitet ikke kan

oppretholdes etter at endosebeholderen er åpnet, skal restene kastes rett etter bruk. En endosebeholder inneholder nok oppløsning for begge øynene.

Bruksanvisning for endosebeholder:

1. Vask hendene først.
2. Ta et sett med endosebeholdere ut av posen.
3. Løsne en endosebeholder.
4. Legg resten av settet tilbake i posen og brett kanten for å lukke posen.
5. For å åpne beholderen, vri av fliken.
6. Hold beholderen mellom tommel og pekefinger. Vær oppmerksom på at tuppen av beholderen ikke skal vises mer enn 5 mm over kanten av pekefingeren.
7. Bøy hodet bakover eller legg deg ned. Legg hånden på pannen. Pekefingeren skal være på linje med øyebrynet eller hvile på neseroten. Se opp. Trekk nedre øyelokk nedover med den andre hånden. Ikke la noen del av beholderen berøre øyet eller området rundt øyet. Klem forsiktig på beholderen slik at en dråpe faller ned i rommet mellom øyelokket og øyet. Ikke blunk i det du drypper dråpen i øyet. En endosebeholder inneholder nok oppløsning til begge øynene.
8. Lukk øyet og trykk på indre øyekrok med en finger i ca. to minutter. Dette forhindrer at legemidlet tas opp i resten av kroppen. Ved bruk av nasolakrimal okklusjon eller lukking av øyelokkene i 2 minutter reduseres den systemiske absorpsjonen. Dette kan føre til en reduksjon i systemiske effekter og en økning i lokal aktivitet.
9. Tørk av overskudd av oppløsning fra huden rundt øyet.
10. Oppbevar de resterende endosebeholderne i aluminiumsposen. De må benyttes innen 15 dager etter at aluminiumsposen er åpnet.

Pediatrisk populasjon

Det finnes begrensede kliniske data for administrering av dorzolamid 3 ganger daglig til pediatriske pasienter. (For informasjon vedrørende dosering til barn, se pkt. 5.1)

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Dorzolamid er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller med hyperkloremisk acidose. Ettersom dorzolamid og dens metabolitter hovedsakelig utskilles via nyrene er dorzolamid derfor kontraindisert hos slike pasienter.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dorzolamid er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og bør derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter.

Pasienter med akutt trangvinkelglaukom krever annen behandling i tillegg til okulære hypotensive medikamenter. Dorzolamid er ikke undersøkt hos pasienter med akutt trangvinkelglaukom.

Dorzolamid inneholder en sulfonamidgruppe, som også finnes i sulfonamider, og til tross for topikal bruk absorberes dorzolamid systemisk. Samme typer bivirkninger som ses ved administrasjon av sulfonamider, kan derfor oppstå etter lokal bruk. Dette gjelder også alvorlige reaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Behandlingen skal seponeres ved tegn på overfølsomhet eller andre alvorlige reaksjoner.

Behandling med orale karboanhydrasehemmere er forbundet med urolitiasis som et resultat av syre-baseforstyrrelser, spesielt hos pasienter med nyrestein (renal calculi) i anamnesen. Det er ikke observert syre-baseforstyrrelser med dorzolamid, men enkelte tilfeller av stein i urinveiene (urolitiasis) er rapportert. Fordi dorzolamid er en lokal karboanhydrasehemmer som absorberes systemisk, kan pasienter med nyrestein i anamnesen ha økt risiko for urolitiasis ved bruk av dorzolamid. Dersom allergiske reaksjoner (f.eks. konjunktivitt og øyelokkreaksjoner) oppstår, bør seponering av behandlingen overveies.

Det foreligger en mulighet for additiv effekt av kjente systemiske effekter av karboanhydrasehemming hos pasienter som får en oral karboanhydrasehemmer og dorzolamid. Samtidig administrering av dorzolamid og orale karboanhydrasehemmere anbefales ikke.

Korneaødem og irreversibel korneaskade er rapportert hos pasienter som fra før har kroniske korneadefekter og/eller har foretatt intraokulære inngrep under behandling med dorzolamid med konserveringsmiddel. Forsiktighet bør utvises ved lokal bruk av dorzolamid hos slike pasienter. Tilfeller av koroidal avløsning samtidig med okulær hypotoni er rapportert etter grå stær-operasjoner når midler som hemmer kammervannsproduksjonen er gitt.

Trusopt uten konserveringsmiddel er ikke undersøkt hos pasienter som bruker kontaktlinser.

Pediatrisk populasjon

Dorzolamid er ikke undersøkt hos pasienter yngre enn 1 uke og med gestasjonsalder under 36 uker. Pasienter med signifikant umodne nyretubuli bør kun få dorzolamid etter nøye vurdering av nytte-risiko forholdet på grunn av mulig risiko for metabolsk acidose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spesifikke interaksjonsstudier med andre legemidler er ikke utført med dorzolamid.

I kliniske studier ble dorzolamid brukt samtidig med følgende legemidler uten tegn på uønskede interaksjoner: timolol øyedråper, betaksolol øyedråper og systemiske legemidler inkludert ACE-hemmere, kalsiumkanalblokkere, diuretika, ikke-steriode antiinflammatoriske legemidler inkludert acetylsalisylsyre og hormoner (f.eks. østrogen, insulin, tyroksin).

Forbindelse mellom dorzolamid og miotika og adrenerge agonister er ikke fullstendig evaluert ved behandling av glaukom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist teratogen effekt ved doser som er toksiske for moryret (se pkt. 5.3). Dorzolamid bør ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om dorzolamid går over i morsmelk. Hos diegivende rotter som fikk dorzolamid, ble det sett redusert vektøkning hos avkommet. Hvis behandling med dorzolamid er nødvendig er amming ikke anbefalt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mulige bivirkninger, slik som svimmelhet og synsforstyrrelser, kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I en dobbeltblindet, kontrollert, multisenterstudie med gjentatt dosering (Trusopt multidose) og crossoverdesign i to perioder, var sikkerhetsprofilen til Trusopt uten konserveringsmiddel sammenlignbar med Trusopt med konserveringsmiddel.

Trusopt med konserveringsmiddel ble undersøkt hos mer enn 1400 personer i kontrollerte og ukontrollerte kliniske studier. I langtidsstudier med 1108 pasienter som ble behandlet med Trusopt med konserveringsmiddel alene eller som tillegg til betablokker øyedråper, var den mest vanlige

grunnen til seponering av behandlingen preparatrelaterte bivirkninger i øyet (ca. 3 %), primært konjunktivitt og øyelokkreaksjoner.

Følgende bivirkninger er rapportert enten i kliniske studier eller etter markedsføring:

[Svært vanlige: ($\geq 1/10$), vanlige: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige: ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne: ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)]

Organklasse-system (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer		hodepine		svimmelhet, parestesier	
<u>Øyesykdommer</u>	svie og brennende følelse	overfladisk flekkvis keratitt, tåreflod, konjunktivitt, øyelokkinflammasjon, okulær kløe, øyelokkirritasjon, tåkesyn	iridosyklitt	irritasjon med rødhet, smerte, belegg på øyelokkene, forbigående nærsynthet (forsvant ved seponering), korneaødem, okulær hypotoni, koroidal avløsning etter grå stær-operasjon	Følelse av å ha fremmedlegeme i øyet
Hjertesykdommer					palpitasjoner, takykardi
Karsykdommer					hypertensjon
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>				epistaksis	dyspné
Gastro-intestinale sykdommer		kvalme, bitter smak		irritasjon i halsen, munntørrehet	
Hud- og underhudssykdommer				kontaktdermatitt, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse	
Sykdommer i nyre og urinveier:				uroлитiasis	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		asteni/tretthet		hypersensitivitet: tegn og symptomer på lokale reaksjoner (øyelokkreaksjoner) og systemiske allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, urtikaria og pruritus, utslett, kortpustethet, sjelden bronkospasme	

Undersøkelser:

Dorzolamid ble ikke forbundet med klinisk signifikante elektrolyttforstyrrelser.

Pediatrisk populasjon

Se pkt. 5.1.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Bare begrenset informasjon er tilgjengelig angående utilsiktet eller overlatt overdose ved inntak av dorzolamidhydroklorid.

Symptomer

Følgende er rapportert etter oralt inntak: søvnighet. Topikal bruk: kvalme, svimmelhet, hodepine, tretthet, unormale drømmer og dysfagi.

Behandling

Behandling bør være symptomatisk og støttende. Elektrolyttforstyrrelser, utvikling av acidose og mulige effekter på sentralnervesystemet kan forekomme. Serumelektronytnivåer (særlig kalium) og pH-nivå i blodet bør monitoreres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glaukommidler og miotika. Karboanhydrasehemmere, dorzolamid.
ATC-kode: S01EC03.

Virkningsmekanisme

Karboanhydrase er et enzym som finnes i mange av kroppens vev inkludert øyet. Hos mennesker finnes karboanhydrase som flere isoenzymer. Den mest aktive er karboanhydrase II (CA-II) som primært finnes i røde blodceller, men også i andre vev. Hemming av karboanhydrase i øyets ciliære prosesser senker kammervannsekresjonen. Resultatet er en reduksjon i det intraokulære trykket (IOP).

Trusopt inneholder dorzolamidhydroklorid som er en potent hemmer av human karboanhydrase II. Etter topikal okulær administrering, reduserer dorzolamid IOP uavhengig av om det skyldes glaukom eller ikke. Forhøyet IOP er en stor risikofaktor i patogenesen av optisk nerveskade og tap av synsfelt. Dorzolamid forårsaker ikke pupillekonstriksjon og reduserer IOP uten bivirkninger som nattblindhet eller akkomodasjonsspasmer. Dorzolamid har minimal eller ingen effekt på hjerterefrekvens og blodtrykk.

Topikalt administrerte beta-blokkere reduserer også IOP ved å senke kammervannsekresjonen, men ved en annen virkningsmekanisme. Studier har vist ytterligere reduksjon i IOP når dorzolamid gis samtidig med en topikal beta-blokker. Dette er i overensstemmelse med rapporterte additive effekter av beta-blokkere og orale karboanhydrasehemmere.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske effekter

Voksne

Hos pasienter med glaukom eller okulær hypertensjon ble effekten av dorzolamid, gitt 3 ganger daglig som monoterapi (baseline IOP ≥ 23 mmHg) eller 2 ganger daglig som tilleggsbehandling til betablokker øyedråper (baseline IOP ≥ 22 mmHg), vist i store kliniske studier med varighet opp til 1 år.

Den IOP-reduserende effekten av dorzolamid som monoterapi og som tilleggsbehandling ble vist ved forskjellige tidspunkter i løpet av dagen, og denne virkningen holdt seg ved langtidsbehandling. Effekten ved langtidsbehandling som monoterapi var tilsvarende som for betaksolol og noe mindre enn for timolol. Ved bruk som tilleggsbehandling til betablokker øyedråper, viste dorzolamid ytterligere IOP-reduksjon tilsvarende som for pilokarpin 2 % 4 ganger daglig.

I en dobbeltblindet, kontrollert, multisenterstudie med gjentatt dosering (Trusopt multidose) og crossoverdesign i to perioder med 152 pasienter med forhøyet IOP (baseline IOP > 22 mmHg) i ett eller begge øyne, hadde Trusopt uten konserveringsmiddel en IOP-reduserende effekt tilsvarende Trusopt med konserveringsmiddel. Sikkerhetsprofilen til Trusopt uten konserveringsmiddel er sammenlignbar med Trusopt med konserveringsmiddel.

Pediatrisk populasjon

Det er gjennomført en 3 måneder lang, dobbeltblind, kontrollert, multisenter studie på 184 (122 for dorzolamid) pediatriske pasienter, fra 1 ukes alder til < 6 år, med glaukom eller forhøyet intraokulært trykk (baseline IOP $\geq$ 22 mmHg) for å undersøke sikkerheten av topikal administrering av Trusopt 3 ganger daglig. Omtrent halvparten av pasientene i begge behandlingsgrupper hadde fått diagnosen kongenital glaukom; annen vanlig etiologi var Sturge Webers syndrom, iridokorneal mesenkymal dysgenesi, afaki. Fordelingen mellom alder og behandling i monoterapifasen var følgende:

	Dorzolamid 2 %	Timolol
Aldersgruppe < 2 år	N = 56 Alder: 1 til 23 måneder	Timolol GS 0,25 % N = 27 Alder 0,25 til 22 måneder
Aldersgruppe $\geq$ 2 - < 6 år	N = 66 Alder: 2 til 6 år	Timolol 0,5 % N = 35 Alder: 2 til 6 år

I begge aldersgruppene fikk ca. 70 pasienter behandling i minst 61 dager og ca. 50 pasienter fikk 81-100 dagers behandling.

Dersom monoterapi med dorzolamid eller timolol depotøyedråper ga utilstrekkelig kontroll av IOP, ble behandlingen endret til åpen behandling som følger: 30 pasienter < 2 år fikk samtidig behandling med timolol gel-dannende løsning 0,25 % daglig og dorzolamid 2 % 3 ganger daglig; 30 pasienter $\geq$ 2 år fikk kombinasjonsbehandling med 2 % dorzolamid/0,5 % timolol i fast kombinasjon 2 ganger daglig.

Denne studien påviste ikke noen ytterligere sikkerhetsrisiko hos barn: omtrent 26 % (20 % med monoterapi) av pasientene fikk legemiddelrelaterte bivirkninger, hovedsakelig lokale, ikke-alvorlige okulære effekter slik som brennende og sviende følelse, hovne og røde slimhinner og øyesmerter. Hos en liten andel < 4 % ble det observert kornealt ødem eller tåkesyn. Lokale bivirkninger forekom med lignende frekvens i sammenligningsgruppen. Etter markedsføring har det blitt rapportert om metabolsk acidose hos meget unge barn, spesielt de med umodne nyrer eller nedsatt nyrefunksjon.

Effektresultater hos pediatriske pasienter antyder at gjennomsnittlig reduksjon av IOP funnet i dorzolamidgruppen var sammenlignbar med gjennomsnittlig reduksjon av IOP funnet i timololgruppen, selv om en liten numerisk forskjell til fordel for timolol ble observert.

Langtids effektstudier (> 12 uker) er ikke tilgjengelig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I motsetning til karboanhydrasehemmere gitt oralt, fører topikal administrering av dorzolamidhydroklorid til at legemidlet virker direkte på øyet ved betydelig lavere doser og gir derfor mindre systemisk eksponering. I kliniske studier resulterte dette i en reduksjon i IOP uten syre-baseforstyrrelser eller endringer i elektrolyttkarakteristika, som ses for perorale karboanhydrasehemmere.

Etter topikal administrering, når dorzolamid også systemisk sirkulasjon. For å vurdere potensialet for systemisk karboanhydrasehemming som følge av topikal administrering, ble konsentrasjonen av virkestoff og metabolitter i røde blodlegemer og plasma, samt karboanhydrasehemming i røde blodlegemer målt. Etter vedvarende bruk akkumuleres dorzolamid i røde blodlegemer på grunn av selektiv binding til CA-II, mens ekstremt lave konsentrasjoner av fritt virkestoff i plasma opprettholdes. Morsubstansen omdannes til en enkel N-desetylm metabolitt, som hemmer CA-II i mindre grad enn morsubstansen, men i tillegg hemmer et mindre aktivt isoenzym (CA-I). Metabolitten akkumuleres også i røde blodlegemer, hvor den primært bindes til CA-I. Dorzolamid bindes moderat til plasmaproteiner (ca. 33 %). Dorzolamid utskilles primært uforandret i urinen. Metabolitten utskilles også i urinen. Når behandlingen stoppes, skilles dorzolamid ikke-lineært ut av røde blodlegemer, noe som resulterer i et raskt fall i konsentrasjonen av virkestoffet initialt, fulgt av en mer langsom eliminasjonsfase med en halveringstid på omkring fire måneder.

Når dorzolamid ble gitt oralt for å simulere den maksimale systemiske eksponeringen etter lang tids topikal administrasjon i øyet, ble "steady state" nådd innen 13 uker. Ved "steady state" var det nesten ikke noe fritt virkestoff eller metabolitt i plasma, og CA-hemming i røde blodlegemer var mindre enn det som antas å være nødvendig for å oppnå en farmakologisk effekt på nyrefunksjon eller respirasjon. Lignende farmakokinetiske resultater ble observert etter vedvarende topikal administrering av dorzolamid.

Noen eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance 30-60 ml/min) hadde imidlertid høyere metabolittkonsentrasjoner i røde blodlegemer, men det var ingen relevante forskjeller i karboanhydrasehemming og ingen klinisk signifikante systemiske bivirkninger som kunne knyttes direkte til dette funnet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hovedfunnene i dyrestudier med dorzolamidhydroklorid gitt oralt var relatert til de farmakologiske effektene av systemisk karboanhydrasehemming. Noen av disse funnene var artsspesifikke og/eller resultater av metabolsk acidose. Hos kaniner som fikk dorzolamid i doser som var toksiske for mordyret og forbundet med metabolsk acidose, ble det sett misdannelser i ryggvirvlene hos avkommet.

I kliniske studier utviklet ikke pasientene noen tegn på metabolsk acidose eller elektrolyttforandringer i serum, noe som tyder på systemisk karboanhydrasehemming. Effektene observert i dyrestudier er derfor ikke forventet hos pasienter som får terapeutiske doser med dorzolamid.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Hydroksyetylcellulose
Mannitol (E421)
Natriumsitrat (E331)
Natriumhydroksid (E524) til pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Endosebeholder bør ikke brukes lengre enn 15 dager etter at aluminiumsposen er åpnet. Ubrukte endosebeholdere kastes etter denne perioden.
Kast åpnet endosebeholder umiddelbart etter bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen (aluminiumsposen) for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,2 ml i low density polyetylen endosebeholdere i aluminiumspose.

Pakningsstørrelser:

30 x 0,2 ml (2 poser med 15 endosebeholdere eller 3 poser med 10 endosebeholdere).

60 x 0,2 ml (4 poser med 15 endosebeholdere eller 6 poser med 10 endosebeholdere).

120 x 0,2 ml (8 poser med 15 endosebeholdere eller 12 poser med 10 endosebeholdere).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-3929

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10.03.2008 / 13.03.2013

10. OPPDATERINGSDATO

26.01.2023