

08. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sekua, øjendråber, opløsning, enkeltdosisbeholder**

**0. D.SP.NR.**

33183

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sekua

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 0,9 mg ciclosporin.

1 ml af lægemidlet indeholder 0,9 mg ciclosporin og hver enkeltdosisbeholder indeholder 0,25 ml af lægemidlet.

Således indeholder hver enkeltdosisbeholder 0,225 mg ciclosporin. Tilsvarende indeholder hver enkelt øjendråbe (ca. 0,025 ml) 0,0225 mg ciclosporin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 dråbe af opløsningen indeholder 0,159 mg phosphater.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder

Klar, farveløs opløsning med en pH på 6,5 til 7,2 og osmolalitet på 160-190 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af lidelsen moderat til svær øjentørhed (keratokonjunktivitis sicca) hos voksne patienter, som ikke har responderet tilstrækkeligt på kunstige tårer (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal påbegyndes af en oftalmolog eller en sundhedsperson, der er uddannet inden for oftalmologi. Behandlingsresponset bør revurderes mindst hver 3. måned.

Dosering

Den anbefalede dosis er én dråbe af lægemidlet to gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum) i det/de berørte øje/øjne.

Særlige populationer

*Ældre population*

Der er ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller virkning mellem ældre og yngre voksne patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion*

Virkningen af lægemidlet er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Den systemiske eksponering for ciclosporin i forbindelse med brugen af lægemidlet er imidlertid meget lav (se pkt. 5.2), og det er ikke nødvendigt at tage særlige hensyn hos disse populationer.

*Pædiatrisk population*

Virkningen af lægemidlet er ikke blevet undersøgt hos børn. Der er ingen relevant anvendelse af lægemidlet til behandling af tegn på moderat til svær øjentørhed hos børn og unge under 18 år.

Administration

Okulær anvendelse.

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages, før administration af lægemidlet*

Patienterne skal anvises i først at vaske hænderne.

Hver Sekua-enkeltdosisbeholder er til engangsbrug til behandling i begge øjne hos én enkelt patient.

Patienterne skal anvises i at anvende nasolakrimal okklusion og at lukke øjenlågene i 2 minutter efter inddrypning for at reducere den systemiske absorption. Dette kan medføre forøget lokal aktivitet og et fald i forekomsten af systemiske bivirkninger.

Sekua kan anvendes sammen med kunstige tårer, i dette tilfælde skal produkterne administreres med mindst 15 minutters mellemrum. Kassér enkeltdosisbeholderen umiddelbart efter brug i begge øjne.

For at undgå mulig øjenskade og kontaminering skal patienterne anvises i, at spidsen af enkeltdosisbeholderen ikke må røre øjet eller andre overflader.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Okulære eller periokulære maligniteter eller præmaligne tilstande.

Aktive eller formodede okulære eller periokulære infektioner (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Brug med kontaktlinser

Sekua er ikke blevet undersøgt hos patienter, der anvender kontaktlinser. Hvis der anvendes kontaktlinser, skal de fjernes før administration af opløsningen. Linserne kan sættes i igen 15 minutter efter administration af lægemidlet.

Samtidig behandling

Der er begrænset erfaring med ciclosporin-behandling hos patienter med glaukom. Det anbefales at foretage regelmæssig klinisk monitorering, når disse patienter behandles samtidig med dette lægemiddel, særligt med betablokkere, som vides at nedsætte tåresekretionen.

Infektioner

Eksisterende eller formodede okulære eller periokulære infektioner skal være overståede, før behandlingen med Sekua påbegyndes. Hvis der opstår en infektion under behandlingen, skal behandlingen med lægemidlet afbrydes, indtil infektionen er overstået.

Virkninger på immunsystemet

Oftalmiske lægemidler, der påvirker immunsystemet, herunder ciclosporin, kan påvirke patientens forsvar mod lokale infektioner og maligne sygdomme. Derfor anbefales regelmæssig undersøgelse af øjet/øjnene.

Phosphatindhold

Sekua indeholder phosphater. Phosphater kan i meget sjældne tilfælde forårsage, at der dannes uklare pletter på cornea, hvilket er forårsaget af kalkophobning under behandlingen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med lægemidlet.

Kombination med andre lægemidler, der påvirker immunsystemet

Samtidig administration af ciclosporin med øjendråber, der indeholder kortikosteroider, kan forstærke ciclosporins virkninger på immunsystemet (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Sekua frarådes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der foreligger ingen tilstrækkelige og veldokumenterede studier om administration af Sekua til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet efter systemisk administration af ciclosporin ved en eksponering, der blev anset som tilstrækkeligt over den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for klinisk anvendelse af dette lægemiddel.

Dette lægemiddel frarådes under graviditeten medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Der er meget begrænsede oplysninger om virkningerne af ciclosporin hos nyfødte/spæd­børn. I betragtning af de terapeutiske doser af ciclosporin i øjendråber, er det usandsynligt, at der vil være tilstrækkelige mængder til stede i modermælken. Grundet det lave potentielle eksponeringsniveau forventes der derfor ikke bivirkninger hos spædbørn, der ammes, men det kan ikke udelukkes. Der bør tages højde for de udviklings- og sundhedsmæssige fordele ved amning for barnet i forhold til de kliniske behov for behandling med ciclosporin for moderen samt eventuelle bivirkninger forårsaget af ciclosporin hos barnet, der ammes.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af ciclosporin på human fertilitet.

Der er ikke blevet rapporteret om forringelse af fertiliteten hos dyr, der fik intravenøs ciclosporin eller oral ciclosporin op til høje doser (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Øjendråber kan fremkalde midlertidigt sløret syn, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne bør frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil deres syn er blevet klart igen.

**4.8 Bivirkninger**

***a. Resume af sikkerhedsprofilen***

Den primære vurdering af sikkerheden for dette lægemiddel er baseret på vehikelkontrollerede studier. Understøttende sikkerhedsdata blev tilvejebragt i den ukontrollerede sikkerhedsudvidelse i et studie til langtidsbrug, og et fase 1-studie med raske frivillige. Flere end 520 patienter blev behandlet med lægemidlet i de vehikelkontrollerede kliniske studier. De mest almindelige bivirkninger er smerter på inddrypningsstedet (21,6 % versus 3,8 % af forsøgspersonerne i vehikelgruppen) observeret umiddelbart efter administration af lægemidlet, konjunktival hyperæmi (5,7 % versus 3,6 % i vehikelgruppen) og øjenirritation (1,1 % versus 0,2 % i vehikelgruppen).

Størstedelen af bivirkningerne, der blev rapporteret i kliniske studier med brugen af lægemidlet, var okulære og overvejende lette i intensitet (ca. 70 % af bivirkningerne i begge behandlingsgrupper var lette), og de forsvandt i de fleste tilfælde uden behandling eller følgevirkninger. Bivirkninger af svær intensitet var ikke almindelige.

Der var få bivirkninger, der førte til seponering af studielægemidlet (4,2 % versus 1,7 %), på tværs af OTX-101- og vehikelgrupperne.

Der var tilgængelige langtidssikkerhedsdata (9 til ≥ 12 måneder) fra 220 patienter. Der blev ikke identificeret nye bivirkninger hos disse patienter.

De nedenstående bivirkninger blev observeret i kliniske studier. De er opstillet efter systemorganklasse og klassificeret efter følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

***b. Tabel over bivirkninger***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Hyppighed | Bivirkninger |
| Øjne | Almindelig | Konjunktival hyperæmi, øjenirritation |
| Ikke almindelig | Øget tåreflåd, punktformig keratitis, fotofobi, øjensmerter, konjunktivalt ødem, blefaritis, okulære eller periokulære infektioner |
| Meget sjælden | Der er blevet rapporteret om meget sjældne tilfælde af forkalkning af cornea i forbindelse med brug af øjendråber, der indeholder phosphat, hos nogle patienter med signifikante skader i cornea. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Smerter på inddrypningsstedet\* |
| Almindelig | Reaktion på inddrypningsstedet  Tåreflåd på inddrypningsstedet |
| Ikke almindelig | Tørhed på inddrypningsstedet, pruritus på inddrypningsstedet, hovedpine og halsirritation |

\* Se pkt. 4.8 c

***c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger***

Smerter på inddrypningsstedet

Smerter på inddrypningsstedet blev observeret med hyppigheden ”meget almindelig” hos personer, der brugte Sekua. Det forekommer typisk umiddelbart efter inddrypning, men er af kort varighed (sekunder til få minutter), og forsvinder uden at yderligere handling er påkrævet.

Smerter på inddrypningsstedet var overvejende lette: Ud af de 21,6 % af patienterne med smerter på inddrypningsstedet oplevede 17,8 % lette smerter på inddrypningsstedet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Det er usandsynligt, at der vil forekomme en topisk overdosering efter okulær administration. Hvis der forekommer overdosering med lægemidlet, bør behandlingen være symptomatisk og understøttende.

**4.10 Udlevering**

NBS – kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i oftalmologi.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologiske lægemidler, andre oftalmologiske lægemidler, ATC-kode: S01XA18.

Virkemekanisme og farmakodynamisk virkning

Ciclosporin er en calcineurinhæmmer med immunsuppressiv og antiinflammatorisk aktivitet. Det hæmmer aktiveringen af transkriptionsfaktorer, der kræves til T-celle­aktivering og inflammatorisk cytokinproduktion, herunder interleukin 2 (IL-2) og T-cellevækstfaktor (TCGF). Det kan også opregulere frigivelsen af antiinflammatoriske cytokiner.

Ved lidelsen øjentørhed (*Dry Eye Disease,* DED), som involverer en inflammatorisk mekanisme, absorberes ciclosporin i T‑lymfocytter i den okulære overflade og inaktiverer calcineurinphosphatase, hvilket blokerer frigivelsen af pro-inflammatoriske cytokiner, såsom IL-2.

Klinisk virkning

Kliniske studier

Sekuas virkning og sikkerhed blev fastslået i to separate, randomiserede, dobbeltblindede, vehikelkontrollerede, kliniske studier, der inkluderede i alt 1.200 voksne patienter med moderat til svær DED (SANDE-score ≥ 40), og med symptomer i 6 måneder eller længere. I alt 524 af disse patienter blev behandlet med Sekua, og 525 patienter blev behandlet med vehikel. I virkningsstudierne blev patienterne behandlet 2 gange dagligt i 12 uger. Patienterne skulle også have bilateral DED understøttet af tilstedeværelse af lissamin-grøn farvningsscore på ≥ 3 til ≤ 9 ud af 12 (NEI-skala).

Resultaterne af disse studier var konsistente og er opsummeret i tabel 1.

**Tabel 1 Opsummering af vigtige virkningsresultater**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parameter** |  | **OTX-101-2014-0011** | | | **OTX-101-2016-001** | | |
|  |  | **OTX-101** | **Vehikel** | **p-værdi** | **OTX-101** | **Vehikel** | **p-værdi** |
| N2 (tilmeldt/fuldført) |  | 152/140 | 152/144 |  | 372/347 | 373/361 |  |
| **Stigning Schirmers test ≥ 10 mm (%)3** | | | | | | | |
| Samlet  B/L < 5mm  B/L 5-9 mm  B/L ≥ 10 mm |  | 16,8 %  20,8  18,8  13,9 | 8,6 %  8,9  10,8  6,8 | 0,0021 | **16,6 %**  20,4  17,3  14,8 | **9,2 %**  10,2  10,1  8,5 | **0,0001** |
| **Gennemsnit Schirmers test (mm)** | | | | | | | |
| Gennemsnit (SD)  LS-gennemsnit (SE) | B/L | 12,3  (8,67) | 12,2  (8,25) |  | 11,89  (7,77) | 12,09  (7,73) |  |
| Δ B/L | 3,5  (0,61) | 0,4  (0,60) | 0,0003 | 2,80  (0,28) | 0,99  (0,27) | < 0,0001 |
| **LGS total** (maks. score = 12) | | | | | | | |
| Gennemsnit (SD)  LS-gennemsnit (SE) | B/L | 5,40  (1,75) | 5,52  (1,665) |  | 5,42  (1,714) | 5,52 (1,767) |  |
| Δ B/L | **-1,57**  **(0,133)** | **-0,83 (0,131)** | **< 0,0001** | -1,54  (0,082) | -1,15 | 0,0007 |
| **LGS temporal zone** (maks. score = 4) | | | | | | | |
| Gennemsnit (SD)  LS-gennemsnit (SE) | B/L | 0,92  (0,612) | 0,90  (0,627) |  | 0,92  (0,639) | 1,00  (0,666) |  |
| Δ B/L | -0,34  (0,042) | -11  (0,041) | 0,0001 | -0,33  (0,027) | -0,21  (0,027) | 0,0030 |
| **LGS komplet clearing (temporal zone)3** | | | | | | | |
|  |  | 55,4 % | 37,2 % | ≤ 0,0001 | 52,9 % | 45,6 % | 0,0049 |
| **CFS-score total** (maks. score = 20) | | | | | | | |
| Gennemsnit (SD)  LS-gennemsnit (SE) | B/L | 4,40  (2,847) | 4,42  (2,636) |  | 4,06  (2,374) | 4.30  (2,650) |  |
| Δ B/L | -1.33  (0,149) | -0.43  (0,147) | < 0,0001 | -1,47  (0,075) | -1,11  (0,074) | 0,0007 |
| **CFS-score central** (maks. score = 4) | | | | | | | |
| Gennemsnit (SD)  LS-gennemsnit (SE) | B/L | 0,76  (0,708) | 0,75  (0,704) |  | 0,60  (0,597) | 0.69  (0,705) |  |
| Δ B/L | -0.28  (0,039) | -0,09  (0,039) | 0,0005 | -0,30  (0,019) | -0,24  (0,019) | 0,0159 |
| **CFS komplet clearing central (%)3** | | | | | | | |
|  |  | 50,7% | 43,8 % | 0,0777 | 65,0 % | 56,9 % | 0,0022 |

B/L = *Baseline*; Δ B/L = Ændring fra *baseline*; LGS = Lissamin-grøn farvning (konjunktiva), CFS = Corneal fluorescein farvning

1 Genanalyseret for at facilitere sammenligning med OTX-101-2026-001.

2 N = *Intent-to-treat*-population

3 n = Antal forsøgspersoner med respons i kun ét øje + 2 gange antallet af forsøgspersoner med respons i begge øjne. Nævneren er to gange antallet af forsøgspersoner.

OTX-101-2014-001 var et studie til bestemmelse af dosis med 2 co-primære virknings­endepunkter for gennemsnitlig ændring fra *baseline* på dag 84 i total konjunktival farvningsscore i det udpegede studieøje og global SANDE-symptomscore. I OTX-101-2016-001 var det primære virkningsendepunkt andelen af patienter med en stigning på ≥ 10 mm fra *baseline* i Schirmers testscore på dag 84 baseret på data for begge øjne. Andre vigtige sekundære og yderligere virkningsvariabler inkluderede gennemsnitlig ændring fra *baseline* i Schirmers testscore, gennemsnitlig ændring fra *baseline* i total og temporal konjunktival lissamin-grøn farvningsscore, clearing af temporal lissamin-grøn farvning, gennemsnitlig ændring fra *baseline* i total og central corneal fluorescein farvningsscore og clearing af central corneal farvning.

Resultaterne fra begge kliniske studier var konsistente (se tabel 1). Sekua var bedre end dets vehikel med hensyn til øget tåreproduktion: En større andel af forsøgspersoner, der blev behandlet med Sekua, responderede med en stigning i Schirmers test på ≥ 10 mm sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med vehikel, og stigningen i LS-gennemsnit Schirmers-resultater var højere i gruppen, der blev behandlet med Sekua. Patienter, der blev behandlet med Sekua, viste overlegen forbedring af skader i cornea ved brug af fluorescein farvning (fald i LS-gennemsnitlig total CFS-score, clearing af CFS i den centrale region af cornea og reduktion af LS-gennemsnitlig CFS-score for central region) sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med vehikel. Konjunktival skade (med lissamin-grøn farvning) i gruppen, der blev behandlet med Sekua, blev reduceret i mere signifikant grad end i gruppen, der blev behandlet med vehikel, som vist ved sammenligning af LS-gennemsnitlig LGS-score for den samlede og for den temporale region af konjunktiva, og ved clearing af LGS i den temporale region. Den konstaterede virkning for forbedring af øjenoverfladen (både corneal og konjunktival farvning) blev set inden for 28 dage og den blev opretholdt under hele studieperioden i begge studier.

Både Sekua og dets vehikel forbedrede symptomer (SANDE-score) med ca. 30 % uden statistisk forskel mellem dem.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Sekua i alle undergrupper af den pædiatriske population med lidelsen øjentørhed(se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Ciclosporin-koncentrationerne i blodet efter topisk okulær administration af Sekua to gange dagligt i hvert øje hos raske forsøgspersoner i op til 7 dage og én gang på dag 8, var enten upåviselige eller marginalt over den nedre grænse for analysekvantificering på 0,100 ng/ml (interval 0,101 til 0,195 ng/ml) i op til 2 timer efter en enkelt dosis og i op til 4 timer efter flere doser. Ciclosporin-niveauerne i blodet forblev meget lavere end terapeutiske/toksiske niveauer og oversteg aldrig 0,2 ng/ml.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret

Octoxynol-40

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (E339)

Dinatriumphosphat (E339)

Natriumchlorid

Povidon (E1201)

Saltsyre (til justering af pH) (E507)

Natriumhydroxid (til justering af pH) (E524)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Opbevaringstid: 18 måneder

Opbevaringstid efter første åbning af aluminiumposen: 5 dage

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses. Opbevar enkeltdosis­beholderne i polyfolie-aluminiumposen.

Bortskaf anbrudte enkeltdosisbeholdere med eventuel overskydende opløsning umiddelbart efter brug.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Sekua 0,9 mg/ml øjendråber, opløsning er pakket i lavdensitets polyethylen (LDPE)-enkeltdosisbeholdere. Hver enkeltdosisbeholder indeholder 0,25 ml af opløsningen.

Sekua enkeltdosisbeholdere er pakket i æsker med 60 eller 180 enkeltdosisbeholdere: 10 enkeltdosisbeholdere (2 kort hver med 5 enkeltdosisbeholdere) er pakket i en polyfolie-aluminiumpose; 6 poser (60 stk.) eller 18 poser (180 stk.) er pakket i æskerne er pakket i kartoner eller multipakninger indeholdende 180 stk. (3 pakninger á 60'er).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries BV

Polarisavenue 87

2132JH Hoofddorp

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68511

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. maj 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

08. april 2025