

 22. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Toredin, øjendråber, opløsning**

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

31488

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Toredin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml opløsning indeholder olopatadinhydrochlorid svarende til 1 mg olopatadin.

En dråbe opløsning (cirka 30 µl) indeholder cirka 0,03 mg olopatadin (som hydrochlorid)

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Benzalkoniumchlorid 0,1 mg/ml.

Dinatriumphosphatdihydrat (E339) 6.27 mg/ml (svarende til 3.34 mg/ml phosphater)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning (øjendråber)

Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af okulære tegn og symptomer på sæsonbetinget allergisk conjunctivitis.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis er en dråbe Toredin i konjunktivalsækken i det/de pågældende øje/øjne to gange daglig (8 timers interval). Behandlingen kan fortsættes i op til fire måneder, hvis det skønnes nødvendigt.

*Anvendelse hos ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

*Pædiatrisk population*

Toredin kan anvendes hos pædiatriske patienter over 3 år i samme dosis som hos voksne. Toredins sikkerhed og virkning hos børn under 3 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Anvendelse ved nedsat lever- og nyrefunktion*

Toredin i form af øjendråber er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyre- eller leversygdom. Det forventes dog ikke at være nødvendigt at justere dosis ved nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Kun til okulær anvendelse.

For at undgå kontaminering af dråbespidsen og opløsningen skal det undgås at berøre øjenlåget, øjenomgivelserne eller andre overflader med flaskens dråbespids. Hold flasken tæt lukket efter brug.

I tilfælde af samtidig behandling med andre topiske okulære lægemidler, bør der være et mellemrum på fem minutter mellem indgivelsen af de enkelte midler. Øjensalver bør administreres sidst.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Toredin er et antiallergisk/antihistaminergt middel, og selvom det bliver administreret topisk, bliver det absorberet systemisk. Hvis der opstår alvorlige reaktioner eller overfølsomhed, skal behandlingen seponeres.

Toredin indeholder benzalkoniumchlorid, som kan forårsage øjenirritation.

Der er rapporteret om benzalkoniumchlorid-forårsaget punktat-keratopati og/eller toksisk ulcerøs keratopati. Hyppig eller langvarig brug hos patienter med tørre øjne og hos patienter, hvor hornhinden kan være kompromitteret, kræver tæt monitorering.

Kontaktlinser

Benzalkoniumchlorid kan misfarve bløde kontaktlinser. Undgå kontakt med bløde kontaktlinser.

Patienterne skal informeres om at tage kontaktlinserne ud inden brug af øjendråberne og vente mindst

15 minutter efter drypning, før kontaktlinserne sættes i igen.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier med andre lægemidler.

Det er påvist i in vitro-studier, at olopatadin ikke hæmmer metaboliske reaktioner, der involverer cytochrom P-450-isoenzym 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. Disse resultater tyder på, at olopatadin sandsynligvis ikke resulterer i metaboliske interaktioner med andre samtidigt anvendte aktive stoffer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af oftalmisk olopatadin til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet efter systemisk administration (se pkt. 5.3).

Det frarådes at anvende olopatadin hos gravide kvinder og hos kvinder i den fertile alder, der ikke anvender prævention.

Amning

De tilgængelige data fra dyr har vist, at olopatadin udskilles i mælken efter oral administration (se yderligere oplysninger i pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Olopatadin bør ikke anvendes hos kvinder, der ammer.

Fertilitet

Der er ikke udført studier til vurdering af indvirkningen på fertiliteten ved topisk okulær administration af olopatadin.

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

Ikke mærkning.

Toredin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ligesom med alle andre øjendråber kan der opstå midlertidigt sløret syn eller andre synsforstyrrelser, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis der opstår sløret syn efter inddrypning, bør patienten vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, til synet er blevet klart igen.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med 1.680 patienter, hvor olopatadin blev administreret en til fire gange daglig i begge øjne i op til fire måneder, enten som monoterapi eller som tillægsbehandling til loratadin 10 mg.

Cirka 4,5 % af patienterne kan forventes at opleve bivirkninger ved brug af olopatadin; disse bivirkninger medførte imidlertid kun seponering hos 1,6 % af patienterne i de kliniske studier. Der blev ikke rapporteret om nogen alvorlige oftalmiske eller systemiske bivirkninger relateret til olopatadin i de kliniske studier. Den hyppigste behandlingsrelaterede bivirkning var øjensmerter, som blev indberettet med en samlet incidens på 0,7 %.

Tabel over bivirkninger

Der er indberettet følgende bivirkninger i kliniske studier og efter markedsføringen. Bivirkningerne er klassificeret i henhold til 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig | Rhinitis |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Overfølsomhed, ansigtshævelse |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine, dysgeusi |
| Ikke almindelig | Svimmelhed, hypæstesi |
| Ikke kendt | Døsighed |
| Øjne | Almindelig | Øjensmerter, øjenirritation, tørre øjne, abnorm fornemmelse i øjnene |
| Ikke almindelig | Corneaerosion, corneaepiteldefekt, corneaepitel­sygdom, keratitis punctata, keratitis, corneal staining, øjenflåd, fotofobi, sløret syn, nedsat synsstyrke, blefarospasme, okulære gener, øjenkløe, konjunktivale follikler, konjunktival sygdom, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet, øget tåresekretion, erytem på øjenlåget, øjenlågsødem, øjenlågssygdom, okulær hyperæmi |
| Ikke kendt | Corneaødem, øjenødem, øjenhævelse, conjunctivitis, mydriasis, synsforstyrrelser, skorpedannelse på øjenlåg |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Nasal tørhed |
| Ikke kendt | Dyspnø, sinuitis |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke kendt | Kvalme, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Kontaktdermatitis, brændende fornemmelse i huden, tør hud |
| Ikke kendt | Dermatitis, erytem |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Træthed |
| Ikke kendt | Asteni, utilpashed |

Sjældne tilfælde af hornhindeforkalkning er blevet rapporteret i forbindelse med anvendelsen af phosphatholdige øjendråber hos nogle patienter med signifikant beskadigede hornhinder.

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

**4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen data om utilsigtet eller bevidst overdosering hos mennesker. Olopatadin udviser lav akut toksicitet hos dyr. Utilsigtet indtagelse af hele indholdet i en flaske ville medføre en maksimal systemisk eksponering på 5 mg olopatadin. Denne eksponering ville resultere i en endelig dosis på 0,5 mg/kg hos et spædbarn på 10 kg, under antagelse af 100 % absorption.

Hos hunde blev der kun set forlængelse af QTc-intervallet ved eksponeringer, der blev vurderet at overstige den maksimale humane eksponering i en sådan grad, at det sandsynligvis har ringe relevans ved klinisk brug. Administration af en oral dosis på 5 mg to gange daglig i 2,5 dage hos 102 unge og ældre mandlige og kvindelige frivillige forsøgsdeltagere medførte ikke signifikant forlængelse af QTc-intervallet i forhold til placebo. I dette studie lå den maksimale plasmakoncentration af olopatadin ved steady state inden for et interval (35 til 127 ng/ml), der svarer til en som minimum 70-foldig sikkerhedsmargin for topisk olopatadin med hensyn til virkninger på kardiel repolarisering.

I tilfælde af overdosering bør der iværksættes hensigtsmæssig monitorering og behandling af patienten.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologica; decongestantica og antiallergica; andre antiallergica, ATC-kode: S01GX09.

Olopatadin er et potent selektivt antiallergisk/antihistaminergt middel, der udøver sin virkning igennem flere særskilte virkningsmekanismer. Det antagoniserer histamin (den primære mediator af allergisk respons hos mennesker) og forebygger histamininduceret inflammatorisk cytokinproduktion i de humane konjunktivale epitelceller. Data fra in vitro-studier tyder på, at det kan virke på humane konjunktivale mastceller og dermed hæmme frigivelsen af pro-inflammatoriske mediatorer. Hos patienter med frie tårekanaler blev der set tegn på, at topisk okulær administration af olopatadin reducerede de nasale tegn og symptomer, som ofte ledsager sæsonbetinget allergisk conjunctivitis. Det medfører ingen klinisk signifikant ændring i pupildiameter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Olopatadin absorberes systemisk, ligesom det er tilfældet med andre topisk administrerede lægemidler. Den systemiske absorption af topisk administreret olopatadin er imidlertid minimal, idet plasmakoncentrationen varierer fra en værdi under analysens kvantifikationsgrænse (< 0,5 ng/ml) til 1,3 ng/ml. Disse koncentrationer er 50 til 200 gange lavere end koncentrationen efter veltolererede orale doser.

Elimination

I orale farmakokinetiske studier var plasmahalveringstiden for olopatadin cirka otte til 12 timer, og eliminationen skete primært via nyrerne. Cirka 60-70 % af dosen blev genfundet i urinen som aktivt stof. Der blev fundet to metabolitter, mono-desmethyl og noxid, i lave koncentrationer i urinen.

Eftersom olopatadin primært udskilles i urinen som uomdannet aktivt stof, medfører nedsat nyrefunktion ændringer i farmakokinetikken af olopatadin, idet den maksimale plasmakoncentration er 2,3 gange højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (gennemsnitlig kreatininclearance på 13,0 ml/min) end hos raske voksne. Efter en oral dosis på 10 mg hos patienter i hæmodialyse (uden diurese) var plasmakoncentrationen af olopatadin signifikant lavere på hæmodialysedage end på dage uden hæmodialyse, hvilket tyder på, at olopatadin kan fjernes ved hjælp af hæmodialyse.

I studier, hvor der blev foretaget en sammenligning af farmakokinetikken af orale olopatadindoser på 10 mg hos henholdsvis unge (gennemsnitsalder 21 år) og ældre (gennemsnitsalder 74 år), blev der ikke set nogen signifikant forskel i plasmakoncentrationen (AUC), proteinbindingen eller urinudskillelsen af uomdannet moderstof og metabolitter.

Der er udført et studie med oral administration af olopatadin hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Resultaterne tyder på, at der kan forventes en noget højere plasmakoncentration af olopatadin i denne population. Eftersom plasmakoncentrationen efter topisk okulær administration af olopatadin er 50 til 200 gange lavere end efter veltolererede orale doser, forventes det ikke at være nødvendigt at justere dosis hos ældre eller hos patienter med nedsat nyrefunktion. Levermetabolisme udgør en mindre betydelig eliminationsvej. Det forventes ikke at være nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet.

Dyreforsøg har vist nedsat vækst hos diende afkom af moderdyr, der fik systemiske doser af olopatadin, der lå godt over det anbefalede maksimumniveau til okulær anvendelse hos mennesker. Der er fundet olopatadin i mælken hos diegivende rotter efter oral administration.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzalkoniumchlorid

Dinatriumphosphatdihydrat (E339)

Natriumchlorid

Saltsyre (E507) og/eller natriumhydroxid (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter anbrud: 28 dage ved temperaturer under 25 ℃.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Hold flasken tæt tillukket.

Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

LDPE-flaske á 5 ml med LDPE-tud og hvidt LDPE-skruelåg med plomberingsring.

Pakningsstørrelser

1×5 ml flaske i kartonæske.

3×5 ml flasker i kartonæske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62218

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. april 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. marts 2024