

Toredin



2care4 Generics

Ögondroppar, lösning 1 mg/ml

(Ögondroppar, lösning (ögondroppar). Klar, färglös lösning.)

Medel vid ögonsjukdomar

Aktiv substans:

Olopatadin

ATC-kod:

S01GX09

Läkemedel från 2care4 Generics omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2024-04-19.

Indikationer

Behandling av tecken och symtom i ögonen vid säsongsbunden allergisk konjunktivit.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt *Innehåll*.

Dosering

Dosen är en droppe av Toredin i konjunktivalsäcken i det påverkade ögat (ögonen) två gånger dagligen (var 8:e timme). Behandlingen kan fortgå upp till fyra månader om nödvändigt.

Användning hos äldre

Ingen dosjustering för äldre är nödvändig.

Pediatrisk population

Toredin kan användas till barn från 3 års ålder med samma dos som till vuxna. Säkerhet och effekt för Toredin för barn under 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Användning vid nedsatt lever- och njurfunktion

Olopatadin i form av ögondroppar har inte studerats på patienter med njur- eller leversjukdom. Dosjustering förväntas dock inte vara nödvändig vid behandling av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt *Farmakokinetik*).

Administreringssätt

Endast för användning i ögat.

För att förhindra kontamination av droppspets och lösning måste försiktighet iaktas för att säkerställa att droppspetsen inte vidrör ögonlocket, området runt ögat eller andra ytor. Håll flaskan ordentligt stängd när den inte används.

Vid samtidig behandling med andra läkemedel som appliceras i ögat ska 5 minuter passera mellan tillförsel av de olika läkemedlen. Ögonsalvor ska användas sist.

Varningar och försiktighet

Toredin är en antiallergisk/antihistaminerg substans och även om den tillförs topikalt absorberas den systemiskt. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppkommer ska behandlingen avbrytas.

Toredin innehåller bensalkoniumklorid som kan orsaka ögonirritation.

Bensalkoniumklorid har även rapporterats orsaka punktformig keratopati och/eller toxisk ulcerös keratopati. Noggranna kontroller krävs vid frekvent eller långvarigt bruk hos patienter med torra ögon eller vid tillstånd där kornea är påverkad.

Kontaktlinser

Bensalkoniumklorid kan missfärga mjuka kontaktlinser. Undvik kontakt med mjuka kontaktlinser. Patienten bör instrueras att ta ur kontaktlinser innan administrering av ögondropparna och vänta minst 15 minuter efter instillation innan kontaktlinser sätts in igen.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier med andra läkemedel har utförts.

In vitro-studier har visat att olopatadin inte inhiberar metabola reaktioner involverande cytokrom P-450 isoenzymerna 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4. Dessa resultat indikerar att olopatadin sannolikt inte orsakar metabola interaktioner med andra samtidigt tillförda aktiva substanser.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av oftalmiskt olopatadin i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk administrering (se avsnitt

Prekliniska uppgifter).

Olopatadin rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Tillgängliga djurdata har visat att olopatadin utsöndras i mjölk efter oral administrering (angående detaljer se avsnitt *Prekliniska uppgifter*).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Olopatadin ska inte användas under amning.

Fertilitet

Studier för att utvärdera effekten av topikal okulär administrering av olopatadin på human fertilitet har inte genomförts.

Trafik

Toredin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Som med andra ögondroppar kan tillfällig dimsyn eller andra synförändringar påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Om dimsyn uppstår vid instillationen måste patienten vänta tills synen återställts innan fordon eller maskiner används.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier omfattande 1 680 patienter gavs olopatadin en till fyra gånger dagligen i båda ögonen i upp till 4 månader antingen som monoterapi eller i kombination med loratadin 10 mg.

Ungefär 4,5 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar relaterade till användning av olopatadin, men bara 1,6 % av dessa patienter avbröt de kliniska studierna på grund av sådana biverkningar. Inga allvarliga ögonbiverkningar eller systemiska biverkningar relaterade till olopatadin rapporterades i dessa kliniska studier. Den vanligaste behandlingsrelaterade biverkningen var ögonsmärta, vilket rapporterades med en total incidens på 0,7 %.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier och data efter godkännandet för försäljning. De klassificeras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje grupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	rinit
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	överkänslighet, ansiktssvullnad
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	huvudvärk, dysgeusi
	Mindre vanliga	yrsel, hypoestesi
	Ingen känd frekvens	somnolens
Ögon	Vanlig	ögonsmärta, ögonirritation, torra ögon, onormal känsla i ögonen
	Mindre vanliga	korneal erosion, korneal epiteldefekt, korneal epitelsjukdom, keratitis punctata, keratit, korneal missfärgning, sekretbildning, fotofobi, dimsyn, minskad synskärpa, blefarospasm, ögonobehag, ögonklåda, konjunktivala folliklar, konjunktivala sjukdomar, känsla av främmande kropp i ögonen, ökat tårflöde, ögonlockerytem, ögonlocksödem, ögonlockssjukdomar, okulär hypere mi

	Ingen känd frekvens	kornealt ödem, ögonödem, ögonsvullnad, konjunktivit, mydriasis, synstörning, krustabildning i ögonlockskanten
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanlig	torrhet i näsan
	Ingen känd frekvens	dyspné, sinusit
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens	illamående, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	kontaktdermatit, brännande känsla i huden, torr hud
	Ingen känd frekvens	dermatit, erytem
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Vanlig	trötthet
	Ingen känd frekvens	asteni, allmän sjukdomskänsla

Mycket sällsynta fall av korneal förkalkning/inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats i samband med vid användning av fosfat innehållande ögondroppar som innehåller fosfat hos vissa patienter med en betydande skada på hornhinnan allvarligt skadad hornhinna.

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

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering genom oavsiktligt eller avsiktligt intag har rapporterats hos människa. Olopatadin har en låg akut toxicitet hos djur. Oavsiktligt intag av en hel flaska olopatadin skulle medföra en maximal systemexponering av 5 mg olopatadin. Denna dos skulle medföra en slutlig dos av 0,5 mg/kg hos ett barn på 10 kg om 100 % absorption förutsätts.

Förlängning av QTc-intervallet hos hund observerades endast vid exponering långt över den maximala humandosen, vilket tyder på liten relevans för klinisk användning. En 5 mg oral dos tillfördes 2 gånger per dag under 2,5 dagar till 102 yngre och äldre friska frivilliga män och kvinnor utan signifikant förlängning av QTc-intervallet i jämfört med placebo. Variationen av de högsta steady-state koncentrationerna (35–127 ng/ml) i denna studie motsvarar minst 70 gångers säkerhetsmarginal för topiskt olopatadin avseende effekter på hjärtrepolarisation.

Vid fall av överdosering ska patienten övervakas och behandlas på adekvat sätt.

Farmakodynamik

Olopatadin är ett potent och selektivt antiallergikum/antihistamin som utövar sin effekt via ett antal specifika verkningsmekanismer. Substansen har antagonistisk verkan mot histamin (den primära mediatoren för allergiska reaktioner hos människor) och förhindrar histamininducerad inflammatorisk cytokinproduktion i humana konjunktivala epitelceller. Data från *in vitro*-studier antyder att olopatadin kan verka på humana konjunktivala mastceller genom att inhibera frisättning av proinflammatoriska mediatorer. Hos patienter med öppna näsgångar medförde topikal tillförsel av olopatadin i ögonen en reduktion av nasala tecken och symtom som ofta föreligger vid säsongsbunden allergisk konjunktivit. Olopatadin medför inte någon kliniskt signifikant förändring av pupilldiametern.

Farmakokinetik

Absorption

Olopatadin absorberas systemiskt som andra läkemedel tillförda i ögat. Systemabsorptionen av olopatadin efter tillförsel i ögat är dock minimal med plasmakoncentrationer som varierade från under detektionsgränsen ($<0,5$ ng/ml) till 1,3 ng/ml. Dessa koncentrationer är 50–200 gånger lägre än de som förekom efter vältolererade orala doser.

Eliminering

I farmakokinetiska studier med oralt tillfört olopatadin var halveringstiden i plasma mellan 8 och 12 timmar och utsöndringen skedde huvudsakligen via njurarna. Ungefär 60–70 % av dosen återfanns i urinen som aktiv substans. Två metaboliter, mono-desmetyl och N-oxiden, återfanns i låga koncentrationer i urinen.

Eftersom olopatadin huvudsakligen utsöndras i oförändrad form i urin förändras kinetiken av olopatadin vid nedsatt njurfunktion. Maximal plasmakoncentration var 2,3 gånger högre hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (medelvärde för kreatininclearance 13,0 ml/min) i jämförelse med friska vuxna. Efter en oral dos på 10 mg till patienter som genomgick hemodialys (utan urinavgång) var plasmakoncentrationen av olopatadin signifikant lägre dagen då hemodialysen utfördes än dagen utan hemodialys, vilket antyder, att olopatadin kan avlägsnas genom hemodialys.

Studier där farmakokinetiken av en 10 mg oral dos olopatadin jämfördes på unga (medelålder 21 år) och äldre (medelålder 74 år) visade inga signifikanta skillnader i plasmakoncentrationer (AUC), proteinbindning eller urinutsöndring av oförändrad substans och metaboliter.

En studie av oral dosering av olopatadin till patienter med svårt nedsatt njurfunktion har utförts. Resultaten indikerar att en något högre plasmakoncentration kan förväntas för olopatadin i denna patientgrupp. Eftersom plasmakoncentrationen av olopatadin efter topikal tillförsel i ögat är 50–200 gånger lägre än efter en vältolererad oral dos förväntas ingen dosjustering vara nödvändig vid användning till äldre eller till patienter med nedsatt njurfunktion. Levermetabolisering är en obetydlig eliminationsväg, varför dosjustering vid nedsatt leverfunktion inte förväntas vara nödvändig.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Studier på djur har visats reducera tillväxten hos diande ungar till moderdjur som erhållit systemiska doser av olopatadin långt över den maximala nivån rekommenderad för okulär användning till människa. Olopatadin har detekterats i bröstmjök hos ammande råttor efter oral tillförsel.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml lösning innehåller olopatadinhydroklorid motsvarande 1 mg olopatadin.

En droppe lösning (cirka 30 mikroliter) innehåller cirka 0,03 mg olopatadin (som hydroklorid)

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Bensalkoniumklorid 0,1 mg/ml

Dinatriumfosfatdihydrat (E339) 6,27 mg/ml (motsvarande 3,34 mg/ml fosfater)

Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid

Dinatriumfosfatdihydrat (E339)

Natriumklorid

Saltsyra (E507) och/eller natriumhydroxid (för justering av pH)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för olopatadin är framtagen av företaget Novartis för Opatanol

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av olopatadin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att olopatadin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Olopatadin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 0.74 \cdot 100 = 0.0001 \mu\text{g/L} = 0.1 \text{ ng/L}$$

Where:

A = 0.7423 kg olopatadin (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae: no data available

Crustacean (Daphnia magna): no data available

Fish: no data available

Other ecotoxicity data: No data available

PNEC derivation:

No PNEC can be calculated since there is no environmental toxicity data available

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Calculation of a risk ratio is not possible, due to the lack of environmental toxicity data. Therefore, the following phrase is used: "Risk of environmental impact of olopatadine cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: no data available

Justification of chosen degradation phrase:

As no data on biological degradation is available the following phrase is used: 'The potential for persistence of olopatadine cannot be excluded, due to lack of data.'

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log K_{ow} = 0.342$ (method unknown) (Alcon Technical Report No. 090:38560:1093)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As the $\log K_{ow}$ remains below the trigger level for a bioaccumulative substance ($\log K_{ow} < 4.0$), the following statement is used for olopatadine: 'Olopatadine has low potential for bioaccumulation.'

Excretion (metabolism)

Following topical application of olopatadine hydrochloride to the eyes, the plasma elimination half-life of the drug is about 3 hours.

Olopatadine is not extensively metabolized. Following oral administration, unchanged olopatadine accounts for 77% of peak plasma total radioactivity, while metabolites (e.g., olopatadine N-oxide, N-desmethyl olopatadine) account for less than 6%. The plasma elimination half-life of olopatadine following oral administration is 8–12 hours.

Olopatadine is eliminated principally by renal excretion; about 60–70% of a systemically absorbed dose of olopatadine is excreted in the urine (86% as unchanged olopatadine), and about 17% is excreted in feces. (AHFS Drug Information, 2017)

PBT/vPvB assessment

Based on screening information, olopatadine cannot be considered a potential PBT substance as the octanol-water partition coefficient remains significantly below the trigger level for a bioaccumulative substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- Alcon Technical Report No. 090:38560:1093

- AHFS Drug Information 2017. Medicines Complete. Pharmaceutical Press.
<https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a399006.htm#pkin>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter första öppnandet: 28 dagar vid högst 25 °C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras utom syn-och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Tillslut flaskan väl.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Ögondroppar, lösning (ögondroppar).

Klar, färglös lösning.

Förpackningsinformation

Ögondroppar, lösning 1 mg/ml Ögondroppar, lösning (ögondroppar). Klar, färglös lösning.

5 milliliter flaska, 124:58, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska

3 x 5 milliliter flaska, 246:37, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska