

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iopidine 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 5,75 mg apraklonidiinihydrokloridia, joka vastaa 5 mg apraklonidiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 ml liuosta sisältää 0,1 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Iopidine on väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iopidine on tarkoitettu silmänsisäisen paineen alentamiseen lyhytkestoisena lisähoitona kroonisessa glaukoomassa potilaille, jotka saavat jo maksimaalista siedettyä lääkettä ja joiden silmänpainetta on alennettava edelleen laserhoidon tai kaihileikkauksen lykkäämiseksi.

Iopidine-silmätippojen silmänpainetta alentava vaikutus heikkenee useimmilla potilailla ajan myötä. Vaikka joitakin potilaita on hoidettu menestyksekkäästi Iopidine-silmätippoilla pitempiäkin aikoja, useimmat potilaat hyötyvät hoidosta vain alle kuukauden.

Jos potilas saa jo kahta kammionesteen muodostumista estävää lääkeainetta (esimerkiksi beetasalpaajaa ja hiilihappoanhydraasin estäjää) osana maksimaalista siedettyä lääkettä, Iopidine-silmätippojen lisääminen hoitoon ei ehkä tuo lisähyötyä. Myös Iopidine vähentää kammionesteen muodostumista, joten kolmas samalla mekanismilla vaikuttava lääkeaine ei ehkä enää merkittävästi alenna silmänpainetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (myös iäkkäät henkilöt)

Yksi tippa Iopidine-valmistetta hoidettavaan silmään (silmiin) kolmasti vuorokaudessa.

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti annosteltavaa silmälääkettä, eri lääkkeiden annostelun välillä on pidettävä vähintään 5 minuutin tauko. Silmävoiteet annostellaan viimeiseksi.

Jos Iopidine-silmätipat eivät jostakin syystä pysy silmässä, annos on toistettava eli potilaan on tiputettava silmään uusi tippa. Suositeltu hoidon kesto on enintään yksi kuukausi, sillä valmisteen teho

heikkenee ajan myötä (takfyfylaksi). Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä myös pitkäaikaisemmasta Iopidine-silmätippojen käytöstä.

Iäkkäiden potilaiden hoito ei edellytä erityisiä varotoimenpiteitä.

Pediatriset potilaat

Iopidine-silmätippojen tehoa ja turvallisuutta lasten hoidossa ei ole varmistettu kliinisissä tutkimuksissa, joten valmistetta ei saa käyttää alle 12-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Apraklonidiinin systeeminen imeytyminen paikallisen annostelun jälkeen on vähäistä. Koska klonidiinin puoliintumisaika kuitenkin pitenee huomattavasti, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt vaikea-asteisesti, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaitten hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta.

Antotapa

Vain silmän pinnalle.

Jos avaamisen yhteydessä irtoava sinettirengas on löysällä korkin poistamisen jälkeen, se on irrotettava ennen valmisteen käyttämistä.

Tiputuskärjen ja liuksen pilaantumisen estämiseksi on varmistettava, ettei tiputuskärki pääse koskettamaan silmäluomia, silmän ympäristöä tai muita pintoja.

Kyynelkanavan sulkemista tai silmäluomen kevyttä sulkemista tiputuksen jälkeen suositellaan. Tämä saattaa vähentää silmään annosteltujen lääkeaineiden systeemistä imeytymistä ja siten systeemisiä haittavaikutuksia

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti annosteltavaa silmä lääkettä, eri lääkkeiden annostelun välillä on pidettävä vähintään 5 minuutin tauko. Silmävoiteet annostellaan viimeiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (klonidiinille tai apraklonidiinille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä käyttävät potilaat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Useimmilla potilailla lääkkeen hoitoteho heikkenee ajan kuluessa. Tämä näyttää olevan yksilöllistä ja sen alkamisajankohta vaihtelee, joten sitä on seurattava tarkoin.

Iopidine alentaa tehokkaasti silmänsisäistä painetta. Potilaita, joiden silmänpaine laskee liikaa, on seurattava tarkasti.

Iopidine-silmätipat saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (ks. kohta 4.8). Jos allergiatyyppisiä silmäreaktioita esiintyy, hoito on keskeytettävä.

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on huonossa hoitotasapainossa oleva kardiovaskulaarisairaus, kuten vaikea huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti. Vasovagaalisen kohtauksen mahdollisuus on kuitenkin otettava huomioon, ja varovaisuutta on noudatettava, mikäli potilaalla on aikaisemmin esiintynyt tällaisia kohtauksia.

Iopidine-silmätippojen käytössä on noudatettava varovaisuutta myös, jos potilaalla on aikaisemmin todettu angina pectoris, vaikea sepelvaltimoiden vajaatoiminta, hiljattain sairastettu sydäninfarkti, selvä sydämen vajaatoiminta, vaikea huonossa hoitotasapainossa oleva hypotonia, apopleksia, aivoverisuonisairaus, Parkinsonin oireyhtymä, Raynaud'n tauti tai thromboangiitis obliterans.

Apraklonidiinin systeeminen imeytyminen paikallisen annostelun jälkeen on vähäistä. Koska klonidiinin puoliintumisaika kuitenkin pitenee huomattavasti, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt vaikea-asteisesti, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta.

Masentuneita potilaita hoidettaessa on syytä noudattaa varovaisuutta ja heidän tilaansa on seurattava, sillä joissakin harvinaisissa tapauksissa apraklonidiinihoitoon on liittynyt masentuneisuutta.

Loppuvaiheen glaukoomassa hoito on keskeytettävä, mikäli näkö heikkenee heti Iopidine-silmätippojen käytön jälkeen.

Kaikkien maksimaalista siedettyä läikehoitoa saavien glaukoomapotilaiden tilaa on seurattava usein toistuvien tutkimuksin, mukaan lukien potilaat, jotka saavat Iopidine-silmätippoja leikkaushoidon lykkäämiseksi. Hoito on keskeytettävä, jos silmänpaine kohoaa merkittävästi. Useimmilla potilailla havaittu hoitotehon heikkeneminen ajan myötä näyttää olevan yksilöllistä ja sen alkamisajankohta vaihtelee, joten sitä on seurattava tarkoin. Näiden potilaiden näkökenttä on tutkittava säännöllisin välein.

Jos hoito joudutaan keskeyttämään silmänpaineen kohoamisen vuoksi, samanaikaisesti on aloitettava jokin muu vaihtoehtoinen hoito tai tehtävä silmänpainetta alentava leikkaus.

Iopidine sisältää bentsalkoniumkloridia

Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja sen tiedetään aiheuttavan pehmeiden piilolinssien värjäytymistä. Vältä kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa. Potilasta on neuvottava poistamaan piilolinssit silmistä ennen Iopidine-silmätippojen käyttöä ja odottamaan vähintään 15 minuuttia ennen piilolinssien takaisin asettamista.

Pediatriset potilaat

Iopidine-silmätippoja ei saa käyttää lasten hoidossa. Alle 1 vuoden ikäisillä on esiintynyt vakavia systeemisiä haittavaikutuksia jo kerta-annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Iopidine-hoito on vasta-aiheista potilailla, jotka saavat monoamiinioksidaasin estäjiä (ks. kohta 4.3).

Lääkeaineinteraktioita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat ovat saaneet samanaikaisesti muuta lääkitystä glaukooman tai muiden silmäsairauksien hoitoon tai systeemisiin sairauksiin.

Additiiviset keskushermostovaikutukset on otettava huomioon, kun Iopidine-silmätippoja käytetään samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (kuten barbituraattien, opiaattien, anestesia-aineiden, sedatiivien tai alkoholin) kanssa (ks. kohta 4.7).

Samanaikaisesti paikallisten sympatomimeettien kanssa annettuina Iopidine-silmätipat saattavat kuitenkin teoriassa aiheuttaa systeemisen verenpaineen kohoamista, joten tällaisia lääkeaineyhdistelmiä käytettäessä verenpaine on mitattava hoitoa aloitettaessa.

Hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää trisyklisiä masennuslääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa verenkierrossa olevien amiinien metaboliaan ja soluunottoon. Tämä saattaa heikentää Iopidine-silmätippojen silmänpainetta alentavaa vaikutusta.

Systeemisen klonidiinin ja neuroleptihoidon yhdistelmällä on havaittu olevan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus. Systeeminen klonidiini saattaa estää insuliinin aiheuttamaan hypoglykemiaan liittyvää katekoliamiinien tuotantoa ja peittää hypoglykemian oireet.

Koska apraklonidiini saattaa hidastaa sydämen sykettä ja laskea verenpainetta, varovaisuutta on syytä noudattaa esimerkiksi beetasalpaajia (silmätippoina ja systeemisesti), verenpainelääkkeitä ja sydänglykosideja saavien potilaiden hoidossa. Sydämen syke ja verenpaine on mitattava usein, jos potilas saa kardiovaskulaarisia lääkkeitä yhtä aikaa Iopidine-silmätippojen kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, kun klonidiinia käytetään samanaikaisesti muiden samankaltaisten lääkeaineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Iopidine-valmisteen paikallisen silmään annon vaikutuksia miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Rotilla ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen apraklonidiinin oraalisen annon jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja apraklonidiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on kuitenkin havaittu rotilla annosriippuvaista emotoksisuutta ja kaniineilla suoria sikiöiden kuolemaan johtaneita vaikutuksia. Iopidine-silmätippojen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö apraklonidiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon, eikä vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Iopidine-hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Iopidine-silmätipoilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Tämä valmiste saattaa aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Iopidine-hoitoa saavia potilaita on varoitettava näistä haittavaikutuksista sekä kehoitettava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

(a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Iopidinen käyttöä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat silmien hyperemia, silmien kutina ja konjunktiviitti. Näitä haittavaikutuksia ilmeni noin 12–23 %:lla potilaista.

(b) Yhteenvetotaulukko haittavaikutuksista

Alla esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Yleinen:</i> nuha

Elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon:</i> yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinainen:</i> masennus, hermostuneisuus
Hermosto	<i>Yleinen:</i> päänsärky, makuhäiriö <i>Melko harvinainen:</i> huimaus, koordinaatiohäiriöt, uneliaisuus
Silmät	<i>Hyvin yleinen:</i> konjunktiviitti, silmien kutina, silmien hyperemia <i>Yleinen:</i> silmäluomien turvotus, kuivat silmät, sidekalvon follaikit, roskan tunne silmässä, silmäluomen reunan karstaantuminen, lisääntynyt kyynelneesten erityys, epämiellyttävä tunne silmissä <i>Melko harvinainen:</i> mydriaasi, keratiitti, keratopatia, näön heikentyminen, näkö tarkkuuden huononeminen, valoherkkyys, näön sumeneminen, sarveiskalvon infiltraatit, blefarospasmi, blefariitti, silmäluomen laskeuma, silmäluomen eryteema, silmäluomen häiriöt, silmäkipu, silmien turvotus, sidekalvon verisuoniston häiriöt, sidekalvon turvotus, eritteen vuoto silmästä, silmien ärsytys
Verisuonisto	<i>Melko harvinainen:</i> vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Yleinen:</i> nenän kuivuminen <i>Melko harvinainen:</i> dyspnea, rinorrea, kurkun ärsytys
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen:</i> suun kuivuminen <i>Melko harvinainen:</i> pahoinvointi, ummetus
Iho ja ihonalainen kudus	<i>Yleinen:</i> dermatiitti <i>Melko harvinainen:</i> kosketushottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen:</i> astenia <i>Melko harvinainen:</i> rintakipu, huonovointisuus, väsymys, ärtyisyys

(c) Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Ipidine-silmätippojen käyttö voi johtaa lääkkeen siedettävyyteen liittyviin silmäreaktioihin, joille tyypillisiä oireita ovat silmän hyperemia, silmien kutina, lisääntynyt kyynelneesten erityys, poikkeava tunne silmässä sekä silmäluomien ja sidekalvon turvotus (ks. kohta 4.4). Nämä haittavaikutukset korjaantuvat yleensä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Reaktiot ovat alkaneet keskimäärin noin 44 päivän (vaihteluväli 1–169 päivää) kuluttua. Jos tällaisia lääkkeen siedettävyyteen liittyviä silmäreaktioita esiintyy, Ipidine-silmätippojen käyttö on lopetettava.

Pediatriset potilaat

Ipidine-silmätippoja ei saa käyttää lasten hoidossa. Vastasyntyneillä ja alle 1-vuotiailla vauvoilla on ilmoitettu haittavaikutuksina letargiaa, bradykardiaa ja alentunutta happisaturaatiota jo apraklonidiinin kerta-annoksen antamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Jos Iopidine-silmätippoja annostellaan liikaa, ne voidaan huuhdella silmistä haalealla vedellä.

Klonidiinista saatujen tietojen perusteella paikallisen tai suun kautta saadun yliannostuksen merkkejä voivat olla hypotonia, ohimenevä hypertonia, astenia, oksentelu, ärtyisyys, refleksien heikkeneminen tai häviäminen, letargia, uneliaisuus, sedaatio tai kooma, kalpeus, hypotermia, bradykardia, johtumishäiriöt, rytmihäiriöt, suun kuivuminen, mioosi, apnea, hengityslama, hypoventilaatio ja kouristuskohtaukset.

Oraalisissa yliannostustapauksissa on annettava elintoimintoja ylläpitävää ja oireenmukaista hoitoa. Hengitystiet on pidettävä avoimina. Hemodialyysin hyöty on vähäinen, sillä se poistaa enintään 5 % verenkierrossa olevasta lääkeaineesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet, ATC-koodi: S01EA03

Apraklonidiini on suhteellisen selektiivinen alfa-2-adrenerginen agonisti, jolla ei ole merkittävää membraaneja stabiloivaa (paikallispuuduttavaa) vaikutusta. Silmään tiputettuna apraklonidiinilla on silmänpainetta alentava vaikutus. Oftalmologisessa käytössä apraklonidiinilla ei juuri ole kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Ihmisellä tehdyt fluorofotometriatutkimukset viittaavat siihen, että apraklonidiinin silmänpainetta alentava vaikutus perustuu kammionesteen muodostumisen vähenemiseen. Apraklonidiinin vaikutuksen alkaminen on yleensä havaittavissa tunnin kuluessa annostelusta, ja maksimaalinen silmänpaineen lasku saavutetaan yleensä 3–5 tunnin kuluessa kerta-annoksesta.

5.2 Farmakokineetiikka

Kaniinilla (New Zealand White rabbit) silmään paikallisesti annostellun apraklonidiinin huippupitoisuus kammionesteessä, värikalvossa, sädekehässä ja mykiössä saavutettiin 2 tunnin kuluttua. Pitoisuus oli suurin sarveiskalvossa, jossa huippupitoisuus myös saavutettiin nopeimmin (20 minuutin kuluttua). Apraklonidiini jakautui seuraaviin kudoksiin suurimmasta pitoisuudesta pienimpään (mikrogramman ekvivalentteina kudosgrammaa kohti): sarveiskalvo, värikalvo-sädekehä, kammioneste, mykiö ja lasiainen. Apraklonidiinin eliminaation puoliintumisaikaksi kammionesteestä määritettiin noin 2 tuntia.

Kun terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden kumpaankin silmään annosteltiin paikallisesti Iopidine-silmätippoja kolmesti päivässä, apraklonidiinin pitoisuus plasmassa oli alle 1,0 ng/ml. Vakaan tilan pitoisuus saavutettiin 5 päivän hoidon jälkeen. Lääkeaineen laskettu puoliintumisaika oli 8 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kissoille ja apinoille laskimonsisäisesti ja paikallisesti silmätippoina annettu apraklonidiini vähensi silmän etuosan verenvirtausta, mutta ei vaikuttanut silmän takaosan (verkkokalvon, suonikalvon ja näköhermon pään) verenvirtaukseen. Kun kädellisille koe-eläimille annettiin 1,5-prosenttista apraklonidiinihydrokloridia silmiin pitkäaikaishoitona kolmasti päivässä vuoden ajan, hoito ei aiheuttanut

morfologisia muutoksia, jotka olisivat viitanneet silmän etu- tai takaosan verisuonten supistumiseen. Ihmisen silmän verenvirtausta ei ole tutkittu, mutta eläinkoetulosten perusteella tätä lääkeainetta voidaan käyttää turvallisesti kroonisen glaukooman hoidossa.

Akuutti toksisuus

Oraalinen LD₅₀ oli pienimmillään 5 mg/kg (hiiri) ja suurimmillaan 64 mg/kg (rotta). Kädellisillä tehdyissä tutkimuksissa ei todettu kuolemantapauksia annostasolla 55 mg/kg.

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

Oraalinen anto

Apraklonidiinia annettiin oraalina vuorokausiannoksina rotille enintään 1,2 mg/kg ja hiirille enintään 2 mg/kg 13 viikon ajan. Kuolleisuutta esiintyi rotilla annostasolla 1,2 mg/kg/vrk ja hiirillä annostasolla 1,6 mg/kg/vrk. Ulostamishäiriöitä, vatsan pingottuneisuutta ja sarveiskalvon sameutta havaittiin.

Paikallinen anto

Kun kaniineille annettiin apraklonidiinihydrokloridiliuoksia (0,5 %, 1 % ja 1,5 %) paikallisesti silmään (2 tippaa 30 minuutin välein toiseen silmään 6 tunnin ajan), havaittiin annosriippuvaista sidekalvon ja sarveiskalvon ärsytystä.

Kaniineilla ei esiintynyt systeemisen toksisuuden merkkejä, kun apraklonidiinihydrokloridiliuoksia (0,5 %, 1 % ja 1,5 %) annettiin kuukauden ajan (2 tippaa kolmasti päivässä). Satunnaista sidekalvon ärsytystä ja hyvin lievää sarveiskalvon sameutta (1,5-prosenttisen liuoksen yhteydessä) kuitenkin havaittiin.

Apinoilla ei havaittu lääkitykseen liittyneitä silmämuutoksia eikä systeemisiä muutoksia, kun 0,5-, 1- ja 1,5-prosenttisiä apraklonidiinihydrokloridiliuoksia annettiin silmiin kolmasti päivässä vuoden ajan.

Paikallinen toleranssi

Apraklonidiinihydrokloridin herkistävää vaikutusta tutkittiin marsuilla, ja sen todettiin olevan kohtalaisen herkistävä.

Mutageenisuus ja tuumorigeenisuus

Apraklonidiinihydrokloridilla tehdyt mutageenisuustestit erilaisia standarditestijärjestelmiä käyttäen tuottivat kaikki negatiivisen tuloksen. Näiden karsinogeenisuustutkimusten yhteydessä on kuitenkin raportoitu muutoksia silmissä (keratiittia) ja munuaisvaikutuksia.

Reproduktiotoksisuus

Vaikka rotilla ja kaniineilla tehdyt tutkimukset eivät viitanneet teratogeenisiin vaikutuksiin, vähäistä sikiötoksisuutta havaittiin käytettäessä 60-kertaisia Iopidine-annoksia hoitoannostukseen verrattuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi

Natriumasetaatti (trihydraatti)

Natriumkloridi, suolahappo ja/tai natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta (avaamaton pakkaus), 1 kuukausi (pullon avaamisen jälkeen).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pehmeästä polyeteenistä (LDPE) valmistettu muovipullo, jonka tiputuskärki on LDPE-muovia ja korkki valkoista polypropyleenia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Pakkauskoot: 5 ml, 10 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11815

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.10.1995

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iopidine 5 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 5,75 mg apraklonidinhydroklorid, vilket motsvarar 5 mg apraklonidin.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml lösning innehåller 0,1 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Iopidine är en färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Iopidine är indicerat för kortvarig tilläggsbehandling för att reducera det intraokulära trycket (IOP) hos patienter med kroniskt glaukom som får maximal tolererad medicinsk behandling och som har behov av att ytterligare reducera IOP i avvaktan på laserbehandling eller glaukomkirurgi.

Iopidine-ögondropparnas reducerande effekt på IOP försvagas över tid hos de flesta patienter. Även om ett antal patienter har behandlats framgångsrikt med Iopidine också längre perioder har de flesta patienter nytta av behandlingen mindre än en månad.

Om patienten redan får två läkemedel som hämmar produktionen av kammarvatten (exempelvis betablockerare och karbanhydrashämmare) som en del av den maximala tolererade medicinska behandlingen ger tillägg av Iopidine i behandlingen eventuellt ingen tilläggsnytta. Även Iopidine minskar produktionen av kammarvatten, och ett tredje läkemedel med samma verkningsmekanism kanske inte reducerar IOP ytterligare i någon betydande grad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

En droppe Iopidine droppas i det (de) angripna ögat (ögonen) tre gånger per dag.

Om mer än ett topikalt ögonpreparat används måste de administreras med minst 5 minuters mellanrum. Ögonsalvor ska administreras sist.

Om Iopidine-droppen av någon anledning rinner ur ögat måste dosen upprepas, d.v.s. patienten ska droppa en ny droppe i ögat. Då effekten av preparatet avtar med tiden (takyfylaxi), bör

behandlingstiden vanligen inte överskrida ca en månad. Vissa patienter kan dock ha nytta också av en längre behandling med Iopidine.

Administrering till äldre förutsätter inga särskilda försiktighetsåtgärder.

Pediatrisk population

Inga kliniska studier har genomförts för att fastställa säkerhet och effektivitet hos barn och därför får Iopidine inte användas för användning på barn under 12 års ålder (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Den systemiska absorptionen av apraklonidin efter topikal administrering är låg. Eftersom halveringstiden för klonidin förlängs signifikant hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med kronisk njursvikt.

Administreringssätt

Endast för okulär användning.

Om säkerhetsringen är lös när locket har avlägsnats ska ringen tas bort innan preparatet används.

För att förhindra kontaminering av droppspetsen och lösningen ska försiktighet iakttas så att droppspetsen inte vidrör ögonlocket, området runt ögat eller något annat.

Nasolakrimal ocklusion eller lätt slutande av ögonen efter administrering rekommenderas. Det kan reducera den systemiska absorptionen av läkemedel som tillförts via ögonen och därmed minska de systemiska biverkningarna.

Om mer än ett topikalt ögonpreparat används måste de administreras med minst 5 minuters mellanrum. Ögonsalvor ska administreras sist.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (klonidin eller apraklonidin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Behandling med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

4.4 Varningar och försiktighet

Den förlust av effekt som observeras hos de flesta patienter över tid tycks vara individuell, med varierande tillslagstid, och därför bör ögontrycket övervakas noga under behandlingen.

Iopidine sänker det intraokulära trycket effektivt. Patienter som utvecklar en alltför kraftig sänkning av det intraokulära trycket måste övervakas noga.

Iopidine ögondroppar kan orsaka allergiska reaktioner (se avsnitt 4.8). Om sådana uppkommer ska behandlingen avbrytas.

Försiktighet bör iakttas för patienter med okontrollerad kardiovaskulär sjukdom, däribland svår, okontrollerad hypertoni. Risken för vasovagal attack bör beaktas och försiktighet bör iakttas för patienter som har sådana episoder i anamnesen.

Dessutom bör försiktighet iaktas för patienter med anamnes på angina, svår koronarinsufficiens, nyligen inträffad myokardinfarkt, tydlig hjärtsvikt, svår okontrollerad hypotoni, apoplexi, cerebrovaskulär sjukdom, Parkinsons sjukdom, Raynauds sjukdom eller thromboangiitis obliterans.

Den systemiska absorptionen av apraklonidin efter topikal administrering är låg. Eftersom halveringstiden för klonidin förlängs signifikant hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion rekommenderas försiktighet vid användning på patienter med kronisk njursvikt.

Försiktighet och övervakning rekommenderas vid behandling av deprimerade patienter eftersom apraklonidin i sällsynta fall har associerats med depression.

För patienter med glaukom i sista stadiet gäller att behandlingen måste avbrytas vid eventuell försämring av synen omedelbart efter behandling med Iopidine.

Tillståndet hos alla glaukompatienter som får maximal tolererad medicinsk behandling ska följas upp med ofta återkommande undersökningar, och detta gäller även patienter som får Iopidine i avvaktan på kirurgiskt ingrepp. Behandlingen ska avbrytas om det intraokulära trycket stiger signifikant. Den förlust av effekt som observerats hos de flesta patienter över tid tycks vara individuell, med varierande tillslagstid, och ögontrycket bör därför övervakas noga under behandlingen. Dessa patienters synfält bör undersökas regelbundet.

Om behandlingen måste avslutas på grund av ökat intraokulärt tryck bör patienten samtidigt inleda en alternativ behandling eller genomgå ett kirurgiskt ingrepp som sänker det intraokulära trycket.

Iopidine innehåller bensalkoniumklorid 0,1 mg/ml. Bensalkoniumklorid kan orsaka ögonirritation och missfärga mjuka kontaktlinser. Kontakt med mjuka kontaktlinser ska undvikas. Patienterna ska instrueras att ta ut kontaktlinserna innan Iopidine appliceras och att vänta minst 15 minuter innan linserna sätts in igen.

Pediatriiska patienter

Iopidine får inte användas för behandling av barn. Hos barn under 1 års ålder har allvarliga systemiska biverkningar förekommit redan efter en engångsdos (se avsnitt 4.2 och 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Iopidine är kontraindicerat för patienter som får monoaminoxidashämmare (se avsnitt 4.3).

Läkemedelsinteraktioner har inte observerats i kliniska prövningar där patienter samtidigt har fått andra läkemedel för behandling av glaukom eller andra ögonsjukdomar eller systemiska sjukdomar.

Additiva effekter på centrala nervsystemet bör tas i beaktande när Iopidine administreras samtidigt med andra CNS-dämpande substanser som barbiturater, opiater, anestetika, sedativa eller alkohol (se avsnitt 4.7).

Vid samtidig administrering av topikala sympatomimetika kan Iopidine i teorin orsaka en förhöjning av det systemiska blodtrycket och därför bör blodtrycket mätas i början av behandlingen vid användning av sådana läkemedelskombinationer.

Försiktighet rekommenderas för patienter som tar tricykliska antidepressiva eftersom dessa kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer. Detta skulle kunna minska den trycksänkande effekten av Iopidine ögondroppar.

En additiv hypoton effekt har rapporterats för kombinationen av systemiskt klonidin och behandling med neuroleptika. Systemiskt klonidin kan hämma produktionen av katekolamin anknuten till insulininducerad hypoglykemi och därmed maskera tecknen och symtomen på hypoglykemi.

Eftersom apraklonidin kan sänka pulsen och blodtrycket rekommenderas försiktighet vid användning av läkemedel som betablockerare (oftalmiska och systemiska), antihypertonimedel och hjärtglykosider. Hos patienter som använder kardiovaskulära läkemedel samtidigt med Iopidine ögondroppar bör puls och blodtryck mätas ofta. Försiktighet bör iakttagas vid samtidig användning av klonidin och andra liknande farmakologiska substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av topikal okulär administrering av Iopidine på fertilitet hos män och kvinnor. Ingen effekt på fertilitet har observerats hos råttor efter oral administrering av apraklonidin.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av apraklonidin i gravida kvinnor. Djurstudier har dock visat på dosberoende toxicitet hos råttor och effekter som direkt orsakat fosterdöd hos kaniner. Användning av Iopidine rekommenderas inte under graviditet och inte heller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om apraklonidin/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Iopidine.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Iopidine har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Detta läkemedel kan orsaka yrsel och sömnhet. Patienter som får behandling med Iopidine ska varnas för dessa biverkningar och rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

(a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar med Iopidine var de vanligaste rapporterade läkemedelsbiverkningarna okulär hyperemi, ögonklåda och konjunktivit, vilka uppträdde hos cirka 12–23 % av patienterna.

(b) Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Nedanstående biverkningar har klassificerats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Biverkning
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga</i> : rinit
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens</i> : överkänslighet
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga</i> : depression, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i> : huvudvärk, dysgeusi <i>Mindre vanliga</i> : yrsel, onormal koordination, sömnhet

Ögon	<i>Mycket vanliga:</i> konjunktivit, ögonklåda, okulär hyperemi <i>Vanliga:</i> ögonlocksödem, torra ögon, konjunktivala folliklar, främmandekroppskänsla i ögonen, krustabildning i ögonlockskanten, ökad tårproduktion, obehag i ögonen <i>Mindre vanliga:</i> pupilldilatation, keratit, keratopati, nedsatt syn, nedsatt synskärpa, fotofobi, dimsyn, korneala infiltrat, blefarospasm, blefarit, ögonlocksptos, ögonlockserytem, ögonlockssjukdom, ögonsmärter, ögonödem, konjunktival kärlsjukdom, konjunktivalt ödem, ögonutsöndring, ögonirritation
Blodkärl	<i>Mindre vanliga:</i> vasodilatation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga:</i> torr näsa <i>Mindre vanliga:</i> dyspné, rinorré, halsirritation
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> muntorrhet <i>Mindre vanliga:</i> illamående, förstoppning
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> dermatit <i>Mindre vanliga:</i> kontaktdermatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> asteni <i>Mindre vanliga:</i> bröstsmärter, sjukdomskänsla, trötthet, retlighet

(c) Beskrivning av selekterade biverkningar

Användning av Iopidine kan leda till ögonreaktioner relaterade till läkemedlets tolerabilitet med typiska symtom som okulär hyperemi, ögonklåda, ökad tårproduktion, avvikande känsla i ögat samt ögonlocksödem och konjunktivalt ödem (se avsnitt 4.4). Dessa biverkningar upphör vanligen när läkemedlet sätts ut. Den genomsnittliga anslagstiden för dessa reaktioner var cirka 44 dagar (intervall 1–169 dagar). Om dessa symtom uppstår ska behandling med Iopidine avbrytas.

Pediatrik population

Iopidine får inte användas för behandling av barn. Biverkningar inkluderande letargi, bradykardi och en reducerad syremättnad har rapporterats hos nyfödda och barn under 1 års ålder även när endast en engångsdos av apraklonidin administrerades (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbsida: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid eventuell överdosering av Iopidine kan ögondropparna sköljas bort från ögat/ögonen med ljummet vatten.

Med utgångspunkt från tillgängliga uppgifter om överdosering av den orala eller topikala formen av klonidin kan symtom på överdosering innefatta hypotoni, övergående hypertoni, asteni, kräkning, retlighet, försvagade eller uteblivna reflexer, letargi, sömnhet, sedation eller koma, blekhet, hypotermi, bradykardi, retledningsstörningar, rytmstörningar, muntorrhet, mios, apne, andningsförämning, hypoventilering samt krampanfall.

Behandling av oral överdos ska vara stödjande och symptomatisk. Det måste säkerställas att luftvägarna är fria. Nyttan av hemodialys är begränsad, eftersom maximalt 5 % av det cirkulerande läkemedlet avlägsnas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom, ATC-kod: S01EA03

Apraklonidin är en relativt selektiv alfa-2-adrenerg agonist utan signifikant membranstabiliserande (lokanestetisk) effekt. Vid okulär administrering har apraklonidin en reducerande effekt på det intraokulära trycket. Oftalmiskt har apraklonidin minimal effekt på kardiiovaskulära parametrar. Fluorofotometriska studier på människa tyder på att apraklonidins trycksänkande effekt beror på en minskad kammarvattenproduktion. Effekten av apraklonidin kan vanligen konstateras inom en timme efter administrering och maximal sänkning av det intraokulära trycket uppträder vanligen tre till fem timmar efter applicering av en engångsdos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter topikal okulär administrering av apraklonidin hos kanin (New Zealand White rabbit) uppnåddes maximal koncentration efter två timmar i kammarvatten, iris, ciliarkropp och ögonlins. Kornea uppvisade den högsta koncentrationen och nådde maximal koncentration snabbast (efter 20 minuter). Vävnadsdistributionen av apraklonidin från högsta till lägsta koncentration i motsvarande mikrogram per gram vävnad var kornea, iris/ciliarkropp, kammarvatten, ögonlins och glaskropp. Halveringstiden för apraklonidin från kammarvattnet bestämdes till cirka två timmar.

Plasmakoncentrationen av apraklonidin efter bilateral topikal okulär administrering av Iopidine ögondroppar tre gånger dagligen hos friska, frivilliga försökspersoner var mindre än 1,0 ng/ml. Steady state-nivå uppnåddes efter fem dagars dosering. Läkemedlets halveringstid beräknades till åtta timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Intravenös och topikal okulär administrering av apraklonidin hos katter och apor minskade blodflödet i ögats främre del, men påverkade inte blodflödet i ögats bakre del (retina, koroidea och änden av nervus opticus). När primater i djurstudier fick långtidsbehandling med apraklonidinhydroklorid 1,5 % genom okulär administrering tre gånger dagligen i ett år orsakade behandlingen inga morfologiska förändringar som skulle tyda på vasokonstriktion i ögats främre eller bakre del. Inga studier har utförts för att utvärdera det okulära blodflödet hos människa, men utgående från resultaten från djurstudier är det säkert att använda detta läkemedel för behandling av kroniskt glaukom.

Akut toxicitet

LD₅₀ vid oral administrering var som lägst 5 mg/kg (mus) och som högst 64 mg/kg (råtta). I studier med primater konstaterades inga dödsfall vid doser om 55 mg/kg.

Subkronisk och kronisk toxicitet

Oral administrering

Apraklonidin gavs oralt till råttor och möss i dygnsdoser om maximalt 1,2 mg/kg respektive 2 mg/kg under 13 veckors tid. Dödsfall förekom hos råttor vid doser om 1,2 mg/kg per dygn och hos möss vid doser om 1,6 mg/kg per dygn. Problem med tarmtömning, buksvullnad och korneal grumling observerades.

Topikal administrering

Topikal okulär administrering av 0,5 %, 1 % och 1,5 % (2 droppar i ena ögat med 30 minuters intervall under 6 timmar) apraklonidinhydrokloridlösningar till kanin framkallade dosrelaterad konjunktival och korneal irritation.

Topikal okulär administrering av 0,5 %, 1 % och 1,5 % (2 droppar tre gånger dagligen) apraklonidinhydrokloridlösningar till kanin i en månad framkallade inga tecken på systemisk toxicitet. Sporadisk konjunktival irritation och mycket lindrig korneal grumling (vid administrering av 1,5 % lösning) observerades dock.

Inga läkemedelsrelaterade oftalmiska eller systemiska fynd observerades vid topikal okulär administrering av apraklonidinhydrokloridlösningar på 0,5 %, 1 % och 1,5 % till apor tre gånger dagligen under ett år.

Lokal tolerans

En utvärdering av sensibiliseringspotentialen hos marsvin visade att apraklonidinhydroklorid är måttligt sensibiliserande.

Mutagenitet och karcinogenitet

Mutagenitetstester med apraklonidinhydroklorid där olika standardtester tillämpades gav alla negativt resultat. I samband med dessa karcinogenitetstester har dock okulära förändringar (keratit) och njurpåverkan rapporterats.

Reproduktions toxicitet

Även om studier med råttor och kaniner inte tydde på teratogena effekter noterades dock en viss fostertoxisk effekt vid administrering av 60-faldiga doser Iopidine jämfört med behandlingsdosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Natriumacetat (trihydrat)
Natriumklorid, saltsyra och/eller natriumhydroxid (för justering av pH)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år (öppnad flaska), 1 månad (efter att flaskan öppnats).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastflaska av mjukt polyeten (LDPE) med LDPE-droppspets samt ett vitt skruvlock av polypropen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Förpackningsstorlekar: 5 ml, 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11815

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.10.1995

Datum för den senaste förnyelsen: 2.3.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.02.2024