

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isopto Carpine 20 mg/ml silmätipat, liuos  
Isopto Carpine 40 mg/ml silmätipat, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 20 mg (20 mg:n vahvuus) ja 40 mg (40 mg:n vahvuus) pilokarpiinihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 ml liuosta sisältää 0,1 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Glaukooma.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

*Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)*

Silmään tiputetaan kaksi tippaa kolme kertaa vuorokaudessa.

Yhdistelmähoito: Isopto Carpine -silmatippoja voidaan käyttää samanaikaisesti muiden mioottien, beetasalpaajien, hiilihappoanhydraasin estäjien, sympatomimeettien tai hyperosmoottisten aineiden kanssa.

*Pediatriset potilaat*

Isopto Carpine -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

*Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Isopto Carpine -valmisteen turvallisuutta ja tehoa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Vain silmän pinnalle.

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

Tiputuskärjen ja liuoksen kontaminoitumisen estämiseksi on varmistettava, että tiputuskärki ei pääse koskettamaan silmäluomia, silmän ympäristöä tai muita pintoja.

Nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomen kevyttä sulkemista tiputuksen jälkeen suositellaan. Tämä saattaa vähentää silmän kautta annosteltavan lääkityksen systeemistä imeytymistä ja täten vähentää systeemisiä haittavaikutuksia.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mioottisia aineita ei pidä käyttää, kun pupillin supistumista on vältettävä, kuten akuutissa iriitissä tai anteriorisessa uveitissa.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Verkkokalvon irtaamaa on raportoitu mioottien käytön yhteydessä herkillä potilailla, kuten nuorilla potilailla, jolla on todettu myopia, tai potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt verkkokalvon irtaamaa (ks. kohta 4.8).

Miootteja on vältettävä, jos potilaalla on akuutti etukammion tulehdus.

Silmänpaineen paradoksaalista suurentumista saattaa esiintyä potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt trabekulaarinen virtaus (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on sarveiskalvo- tai sidekalvovaurio, häntä on hoidettava varoen, jottei valmistetta pääse vamman kautta liikaa elimistöön, mikä voisi aiheuttaa systeemisen myrkytyksen.

Isopto Carpine -valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on akuutti sydämen vajaatoiminta, astma, mahahaava, kilpirauhasen liikatoimintaa, ruoansulatuskanavan spasmeja, Parkinsonin tauti, virtsatietukos, äskettäinen sydäninfarkti, hypertensio tai hypotensio, sillä nämä vaivat saattavat pahentua valmisteen käytön myötä.

Tummapigmenttinen iiris saattaa tarvita suuremman pitoisuuden mioottista ainetta tai tiheämmän antovälin. On kuitenkin varottava yliannostusta.

Isopto Carpine -silmatipat sisältävät bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja jonka tiedetään aiheuttavan pehmeiden piilolinssien värjäytymistä. Vältä kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa. Potilaita on neuvottava ottamaan sekä kovat että pehmeät piilolinssit silmistä ennen Isopto Carpine -tippojen käyttöä ja odottamaan vähintään 15 minuuttia ennen piilolinssien laittamista uudelleen silmiin.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Paikallisesti käytettävät tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) saattavat heikentää pilokarpiinin tehoa.

Pilokarpiinin käyttö beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa johtumishäiriöiden riskiä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisyys

Paikallisesti silmään annosteltavan Isopto Carpine -valmisteen vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Isopto Carpine -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu, että systeemisellä pilokarpiinialistuksella on lisääntymis- ja kehitystoksisia vaikutuksia rotilla. Varmuuden vuoksi Isopto Carpine -valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö pilokarpiini ihmisen rintamaitoon; sen voidaan kuitenkin odottaa erittyvän rintamaitoon. Tietoa ei ole myöskään pilokarpiinia sisältävien silmävalmisteiden turvallisuudesta imetyksen aikana. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Isopto Carpine -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Isopto Carpine -valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Mioosi voi sumentaa näköä ja vaikeuttaa silmän mukautumista hämärään. Potilaita on neuvottava toimimaan varoen, jos he ajavat pimeällä tai suorittavat vaarallisia toimenpiteitä heikossa valaistuksessa.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa useimmiten raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky ja näön sumentuminen.

### Haittavaikutusten taulukoitu yhteenveto

Isopto Carpine -silmatipoilla tehtyjen kliinisten tutkimuksien aikana on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia, ja niiden ilmaantuvuus on luokiteltu seuraavan käytännön mukaan: 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.

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Haittavaikutus (MedDRA-termi)</b>
Hermosto	<i>Hyvin yleinen:</i> päänsärky. <i>Yleinen:</i> huimaus. <i>Harvinainen:</i> kolinerginen oireyhtymä.
Silmät	<i>Hyvin yleinen:</i> näön sumentuminen. <i>Yleinen:</i> näköhäiriöt, heikentynyt näöntarkkuus, silmäkipu, fotsia, lasiaiskellujat, silmän ärsytys, silmän hyperemia, epämukava tunne silmässä, lasiaissairaus. <i>Melko harvinainen:</i> verkkokalvon repeämä, lasiaisverenvuoto, silmäluomen turvotus, mioosi, verkkokalvon irtoaminen, lasiaisen irtoaminen,

	häikäistyminen, rikan tunne silmässä.
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen:</i> pahoinvointi.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Yleinen:</i> astma. <i>Melko harvinainen:</i> emfyseema.
Immuunijärjestelmä	<i>Harvinainen:</i> yliherkkyys.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia.

Niiden yleisyyttä ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Haittavaikutus (MedDRA-termi)</b>
Silmät	kohonnut silmänpaine, sarveiskalvon turvotus
Ruoansulatuselimistö	oksentelu

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Mioottien pitkäaikaiseen käyttöön voi liittyä kaihin, värikalvon kystan ja verkkokalvon irtoamisen suurentunut riski potilailla, joilla on aiempi verkkokalvon sairaus. Kaikille potilaille suositellaan silmänpohjan tutkimusta ennen hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4).

Silmään paikallisesti käytettäviin miootteihin voi harvoin liittyä systeemisiä parasymptatikomimeettisiä vaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua, lisääntynyttä syljeneritystä, hikoilua tai bronkospasmi. Näitä on todettu lähinnä lääkevalmisteen liiallisen käytön yhteydessä.

Silmänpaineen paradoksaalista suurentumista saattaa esiintyä potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt trabekulaarinen virtaus (ks. kohta 4.4).

Siliaarispasmi voi usein hoidon alkuvaiheessa aiheuttaa ohimenevää päänsärkyä ja myopiaa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Jos Isopto Carpine -valmistetta käytetään silmään liikaa, sen voi huuhdella pois haalealla vedellä.

Yliannostuksen oireita voivat olla päänsärky, lisääntynyt syljeneritys, hikoilu, pyörtyminen, bradykardia, hypotensio, vatsakrampit, oksentelu, astma ja ripuli.

Yliannostuksen hoito on tukivoittoa. Jos yliannostus on vaikea ja systeeminen, saattaa olla tarpeen antaa potilaalle antikolinergistä lääkitystä, kuten atropiinia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, parasymptomimeetit, ATC-koodi: S01E B01

Pilokarpiini on kolinergisesti vaikuttava parasymptomimeetti, jolla on mioottinen vaikutus ja jota käytetään silmänpaineen alentamiseen. Pilokarpiini supistaa suoraan silmän sädelihasta (m. ciliarista), mikä helpottaa kammionesteen poistumista ja laskee näin silmänsisäistä painetta. Mioosi perustuu mustuaisen kurojalihaksen (m. sphincter pupillae) stimulaatioon. Vaikutusaika: noin 6 tuntia.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Pilokarpiinin systeemistä altistusta arvioitiin 14 terveellä tutkimushenkilöllä, joille annettiin 2 tippaa Isopto Carpine 40 mg/ml -silmatippoja molempiin silmiin neljä kertaa vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan. Päivinä 5 ja 8 mitattujen C<sub>max</sub>-arvojen vertailu osoitti, että pilokarpiinin pitoisuudet plasmassa saavuttivat vakaan tilan paikallisen annon jälkeen. Päivänä 8 mitattu keskimääräinen ( $\pm$  keskihajonta) C<sub>max</sub>-arvo oli  $3,7 \pm 3,2$  ng/ml ja AUC<sub>0-last</sub>-arvo  $7,7 \pm 8,4$  ng\*h/ml. Päivänä 8 mitatut T<sub>max</sub>-arvot olivat 0,5–1 tuntia.

#### Jakautuminen

Pilokarpiini ei sitoudu plasmaproteiineihin, kun pitoisuus on alueella 5–25 000 ng/ml. Yhden oraalisesti annettavan 14C-pilokarpiinihydrokloridin kerta-annoksen jälkeen kudoksen 14C-pitoisuudet urosrotilla ja tiineillä naarasrotilla olivat suurimmillaan 0,5 tunnin kohdalla ja laskivat plasman 14C-pitoisuuksien mukaisesti. Kun ei oteta lukuun kudoksia, jotka liittyvät suun kautta annettavan lääkevalmisteen imeytymiseen ja eliminaatioon, 14C-pitoisuudet olivat useimmissa kudoksissa samankaltaiset tai pienemmät kuin plasmassa. Alle 0,09 % emolle annettusta annoksesta siirtyi sikiöön istukan kautta, ja maidon 14C-pitoisuudet olivat samankaltaiset kuin plasmassa.

#### Biotransformaatio

Plasmaesteraasi metaboloii pilokarpiinin pilokarpiinihapoksi ja sytokromi P450:n isoentsyymi CYP2A6 puolestaan 3-hydroksipilokarpiiniksi. Tämän jälkeen pilokarpiinihappo ja muut vähäistä aktiivisuutta omaavat tai inaktiiviset pilokarpiinin hajoamistuotteet erittyvät virtsaan.

#### Eliminaatio

Rotilla tehdyissä massatasapainotutkimuksissa annettiin 14C-pilokarpiinihydrokloridia laskimonsisäisesti ja suun kautta. Tutkimuksissa havaittiin, että pilokarpiini ja sen metaboliitit eliminoituivat yleensä virtsan kautta ja että noin 90 % annoksesta eliminoitui ensimmäisen 24 tunnin aikana. CYP2A6-geenin geneettinen polymorfismi vaikuttaa eliminoidun pilokarpiinin ja metaboliittien suhteeseen. Oraalisesti annoksen jälkeen pilokarpiinin AUC-arvo oli merkittävästi suurempi (kaksinkertainen,  $p = 0,05$ ) hitailla metaboloijilla kuin muilla. Myös huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) plasmassa pyrki heillä olemaan suurempi kuin muilla. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä. Pilokarpiinin puhdistuma (CL/F) ja k-arvo oli merkittävästi pienempi ( $p < 0,05$ ) hitailla metaboloijilla kuin muilla. Hitailla metaboloijilla pilokarpiinia erittyi virtsaan selvästi enemmän kuin muilla. Pilokarpiinihapon AUC-arvo oli selkeästi suurempi ja sitä erittyi virtsaan selkeästi enemmän hitailla metaboloijilla kuin muilla. Pilokarpiinihapon ja pilokarpiinin farmakokineettisten muuttujien väliset erot hitaiden metaboloijien ja muiden välillä olivat verrannollisia keskenään. 3-hydroksipilokarpiinin C<sub>max</sub>- ja AUC-arvot olivat merkittävästi pienempiä ja virtsaan erittyminen merkittävästi vähäisempää ( $p < 0,05$ ) hitailla metaboloijilla kuin muilla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että CYP2A6-geenin geneettinen polymorfismi vaikuttaa pilokarpiinin ja pilokarpiinihapon farmakokineetiikkaan, mikä johtaa heikentyneeseen 3-hydroksipilokarpiinin muodostukseen. Tämä suhteellisen pieni hitaiden metaboloijien ja muiden välinen ero pilokarpiinin farmakokineetiikassa on kuitenkin saattanut johtua muista pilokarpiinin erittymisreiteistä (eli sen metaboliasta pilokarpiinihapoksi sekä munuaispuhdistumasta). Näin ollen CYP2A6-geenin geneettisen polymorfismin vaikutus pilokarpiinin farmakokineetiikkaan on luultavasti farmakologisesti ja toksikologisesti siedettävä. Pilokarpiinin ilmeinen jakautumistilavuus (V<sub>d</sub>/F) ja puhdistuma (CL/F) eivät myöskään merkittävästi eroa iäkkäillä tai vakavasta uremiasta (kreatiniinipuhdistuma 10–30 ml/min) kärsivillä potilailla. Tämä viittaa

siihen, että munuaispuhdistuma ei ole määräävä tekijä pilokarpiinin puhdistumassa, vaikka se onkin yksi sen eliminaatioreiteistä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tiineille rotille annettiin letkulla suun kautta 0 mg/kg, 7,5 mg/kg, 26 mg/kg tai 90 mg/kg pilokarpiinihydrokloridia. Annoksella 90 mg/kg todettiin sikiön keskimääräisen painon vähenemistä ja luustomuutosten lisääntymistä. Tutkimuksessa ei arvioitu, liittyivätkö nämä vaikutukset suoraan pilokarpiinin antoon vai olivatko ne maternaalisen toksisuuden sekundaarisia vaikutuksia.

Tiineille kaneille annettiin letkulla suun kautta 0 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg tai 9 mg/kg pilokarpiinihydrokloridia. Testituotteeseen liittyvää maternaalista toksisuutta ja painonnousun vähenemistä todettiin eläimillä, joille annettiin 9 mg/kg pilokarpiinia. Kaikissa hoitoa saaneissa ryhmissä havaittuja kliinisiä oireita olivat lisääntynyt syljeneritys ja ripuli, jotka ovat tunnettuja farmakologisia reaktioita pilokarpiinille. Sikiöön kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsalkoniumkloridi  
Hypromelloosi  
Boorihappo  
Natriumsitraatti  
Natriumhydroksidi ja/tai kloorivetyhappo (pH:n säätämistä varten)  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.  
Hävitettävä 4 viikon kuluttua pakkauksen avaamisesta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko**

Isopto Carpine on liuos, joka on pakattu kierrekorkillisiin muovipulloihin (DROPTAINER).

Pakkausko: 1 x 10 ml

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy  
Metsänneidonkuja 10  
FI-02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Isopto Carpine 20 mg/ml: 756  
Isopto Carpine 40 mg/ml: 757

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.12.1964  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.07.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.09.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isopto Carpine 20 mg/ml ögondroppar, lösning  
Isopto Carpine 40 mg/ml ögondroppar, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 20 mg (styrkan 20 mg) respektive 40 mg (styrkan 40 mg) pilokarpinhydroklorid.

#### Hjälpämne med känd effekt:

1 ml lösning innehåller 0,1 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.  
Klar, färglös till ljusgul lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Glaukom.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Vuxna (inklusive äldre patienter)*

Två droppar tre gånger per dag i ögat.

Kombinationsbehandling: Isopto Carpine kan användas samtidigt med andra miotika, betablockerare, karbanhydrashämmare, sympatomimetika eller hyperosmotiska läkemedel.

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Isopto Carpine för barn har inte fastställts.

##### *Patienter med lever- eller njursvikt*

Säkerhet och effekt av Isopto Carpine vid behandling av patienter med lever- eller njursvikt har inte fastställts (se avsnitt 5.2).

##### Administreringsätt

Endast för okulär användning.

Ta bort skruvlockets säkerhetsring före administrering om den är lös efter att skruvlocket tagits av.

För att förhindra att droppspetsen och lösningen kontamineras måste försiktighet iakttas så att droppspetsen inte vidrör ögonlocken, området runt ögat eller andra ytor.



Nasolakrimal ocklusion eller att försiktigt sluta ögonlocket efter instillation rekommenderas. Det kan minska den systemiska absorptionen av det topikalt administrerade ögonläkemedlet och därmed minska de systemiska biverkningarna.

Om fler än ett topikalt ögonläkemedel används samtidigt måste läkemedlen administreras med minst 5 minuters mellanrum. Ögonsalvor ska administreras sist.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Miotika ska inte användas när mios måste undvikas, exempelvis vid akut irit eller främre uveit.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Retinal avlossning har rapporterats i samband med användning av miotika hos känsliga patienter, såsom unga patienter med konstaterad myopi eller patienter med retinal avlossning i anamnesen (se avsnitt 4.8).

Miotika bör undvikas om patienten har akut inflammation i främre ögonkammaren.

Paradoxal förhöjning av det intraokulära trycket kan förekomma hos patienter med kraftigt minskat trabekulärt flöde (se avsnitt 4.8).

Om patienten har en skada på kornea eller konjunktiva ska försiktighet iakttas vid behandlingen, så att läkemedlet inte når kroppen via det skadade stället, vilket kunde orsaka systemisk förgiftning.

Isopto Carpine ska användas med försiktighet hos patienter med akut hjärtsvikt, astma, ventrikelsår, hypertyreos, spasmer i magtarmkanalen, Parkinsons sjukdom, obstruktion i urinvägarna, nyligen inträffad hjärtinfarkt, hypertension eller hypotension, eftersom dessa kan förvärras under behandlingens gång.

Iris med mörka pigment kan kräva miotika med en högre koncentration alternativt tätare doseringsintervall. Överdoserings ska dock undvikas.

Isopto Carpine innehåller bensalkoniumklorid, som kan orsaka irritation i ögonen och missfärga mjuka kontaktlinser. Kontakt med mjuka kontaktlinser bör därför undvikas.

Patienterna måste instrueras att ta ut eventuella kontaktlinser, både hårda och mjuka, före applicering av Isopto Carpine och sedan vänta i minst 15 minuter innan linserna sätts in igen.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Lokala icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel) kan försvaga effekten av pilokarpin.

Samtidig användning av pilokarpin och betablockerare kan öka risken för retledningsrubbingar.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertilitet

Effekten av det topikala ögonläkemedlet Isopto Carpine på fertiliteten har inte undersökts.

## Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Isopto Carpine i gravida kvinnor. Djurstudier har dock visat att systemisk exponering för pilokarpin har reproduktions- och utvecklingstoxikologiska effekter hos råttor. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Isopto Carpine under graviditet.

## Amning

Det är okänt om pilokarpin utsöndras i bröstmjölken, men det kan dock förväntas. Det finns heller inga data om säkerheten av ögonläkemedel innehållande pilokarpin under amning. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Isopto Carpine efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Isopto Carpine har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Miosen kan orsaka dimsyn och försämra ögats ackommodationsförmåga vid mörker. Patienterna ska instrueras att vara försiktiga om de kör i mörker eller utför farliga uppgifter i svag belysning.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar var de oftast rapporterade biverkningarna huvudvärk och dimsyn.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Under kliniska prövningar med Isopto Carpine har följande biverkningar rapporterats, och deras incidens har fastställts 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). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande svårighetsgrad.

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning (MedDRA-term)</b>
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> huvudvärk <i>Vanliga:</i> yrsel <i>Sällsynta:</i> kolinerget syndrom
Ögon	<i>Mycket vanliga:</i> dimsyn <i>Vanliga:</i> synrubbningar, försämrad synskärpa, ögonsmärta, fotopsi, glaskroppsgrumling, ögonirritation, ögonhyperemi, obehag i ögonen, glaskroppssjukdom <i>Mindre vanliga:</i> näthinneruptur, glaskroppsblödning, ögonlocksödem, mios, retinal avlossning, glaskroppsavlossning, bländning, gruskänsla i ögonen
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> illamående
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga:</i> astma <i>Mindre vanliga:</i> emfysem
Immunsystemet	<i>Sällsynta:</i> överkänslighet

Efter godkännandet för försäljning har följande biverkningar av läkemedlet rapporterats.

Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data. Biverkningarna presenteras inom respektive frekvensområde efter fallande svårighetsgrad.

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning (MedDRA-term)</b>
Ögon	förhöjt intraokulärt tryck, kornealt ödem
Magtarmkanalen	kräkningar

### Beskrivning av valda biverkningar

Långvarig användning av miotika kan medföra förhöjd risk för katarakt, iriscysta och retinal avlossning hos patienter med retinal sjukdom i anamnesen. Alla patienter rekommenderas genomgå ögonbottenundersökning innan behandling inleds (se avsnitt 4.4).

Topikalt administrerade miotika kan i sällsynta fall medföra systemiska parasympatomimetiska effekter såsom illamående, kräkningar, ökad salivering, svettningar eller bronkospasm. Dessa har i huvudsak konstaterats i samband med överdosering av läkemedlet.

Paradoxal förhöjning av det intraokulära trycket kan förekomma hos patienter med kraftigt minskat trabekulärt flöde (se avsnitt 4.4).

Ciliarspasm kan i början av behandlingen ofta orsaka övergående huvudvärk och myopi.

### 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 via:

webbsida: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdosering**

En topikal överdos av Isopto Carpine kan sköljas ur ögat/ögonen med ljummet vatten.

Symtom på överdos kan vara huvudvärk, ökad salivering, svettningar, svimning, bradykardi, hypotension, magkramp, kräkningar, astma och diarré.

Behandlingen vid överdos ska vara stödjande. Om överdosen är stor och systemisk kan det vara nödvändigt att ge patienten läkemedel med antikolinerg effekt, exempelvis atropin.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid glaukom samt miotika, parasympatomimetika, ATC-kod: S01EB01

Pilokarpin är ett kolinerget verkande parasympatomimetikum som har miotisk effekt och används för att sänka det intraokulära trycket. Pilokarpin orsakar direkt kontraktion av ögats ciliarmuskel (m. ciliaris), vilket underlättar avflödet av kammarvatten och sänker det intraokulära trycket. Mios uppkommer genom stimulering av pupillsfinktern (m. sphincter pupillae). Verkningstiden är ca 6 timmar.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Systemisk exponering för pilokarpin utvärderades hos 14 friska provningsdeltagare som fick 2 droppar Isopto Carpine 40 mg/ml i båda ögonen fyra gånger per dag i åtta dagar. En jämförelse av  $C_{max}$ -värdena dag 5 och 8 indikerade att pilokarpinkoncentrationen i plasma nådde steady state efter topikal administrering. Medelvärdena ( $\pm$  standardavvikelse) för  $C_{max}$  och  $AUC_{0-last}$  dag 8 var  $3,7 \pm 3,2$  ng/ml respektive  $7,7 \pm 8,4$  ng\*h/ml. Värdena för  $T_{max}$  dag 8 var 0,5–1 timme.

### Distribution

Pilokarpin binder inte till plasmaproteiner när koncentrationen ligger inom intervallet 5–25 000 ng/ml. Efter en oral engångsdos av  $^{14}C$ -pilokarpinhydroklorid var vävnadskoncentrationerna av  $^{14}C$  hos hanrättor och dräktiga honrättor som högst vid 0,5 timmar och sjönk enligt plasmakoncentrationerna av  $^{14}C$ . Om man inte räknar med vävnader som hör samman med absorption och eliminering av orala läkemedel var koncentrationerna av  $^{14}C$  i de

flesta vävnader jämförbara eller mindre än i plasma. Mindre än 0,09 % av dosen som gavs till honor gick över till fostret via placentan, och koncentrationen av  $^{14}\text{C}$  i mjölk var jämförbar med den i plasma.

### Metabolism

Pilokarpin metaboliseras till pilokarpinsyra genom plasmaesteras och till 3-hydroxypilokarpin genom cytokrom P450-isoenzymet CYP2A6. Därefter utsöndras pilokarpinsyran och andra lågaktiva eller inaktiva metaboliter av pilokarpin i urinen.

### Eliminering

I massbalansstudier på råttor administrerades intravenös och oral  $^{14}\text{C}$ -pilokarpinhydroklorid. I studierna observerades att pilokarpin och dess metaboliter i allmänhet eliminerades via urinen och att cirka 90 % av dosen eliminerades under de första 24 timmarna. Genetisk polymorfism av CYP2A6-genen påverkar proportionen mellan eliminerat pilokarpin och metaboliter. Efter en oral dos var AUC för pilokarpin signifikant högre (tvåfaldigt,  $p = 0,05$ ) hos långsamma metaboliserare än hos andra. Även den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{\max}$ ) tenderade att vara högre hos dem än hos andra. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant. Clearance (CL/F) och  $k$ -värdet för pilokarpin var signifikant lägre ( $p = < 0,05$ ) hos långsamma metaboliserare än hos andra. Hos långsamma metaboliserare utsöndrades pilokarpin i urinen i klart högre grad än hos andra. AUC för pilokarpinsyra var klart högre och den utsöndrades i urinen i klart högre grad hos långsamma metaboliserare än hos andra. Skillnaderna mellan de farmakokinetiska variablerna för pilokarpinsyra och pilokarpin var sinsemellan jämförbara hos långsamma metaboliserare respektive andra.  $C_{\max}$  och AUC för 3-hydroxypilokarpin var signifikant lägre och utsöndringen i urinen signifikant lägre ( $p < 0,05$ ) hos långsamma metaboliserare än hos andra. Dessa resultat tyder på att CYP2A6-genens genetiska polymorfism påverkar farmakokinetiken för pilokarpin och pilokarpinsyra, vilket leder till försvagad bildning av 3-hydroxypilokarpin. Denna relativt ringa skillnad i farmakokinetik för pilokarpin mellan långsamma metaboliserare och andra kan dock ha berott på andra elimineringsvägar för pilokarpin (d.v.s. metabolismen av pilokarpin till pilokarpinsyra samt renalt clearance). Därmed är påverkan av genetisk polymorfism av CYP2A6-genen på farmakokinetiken för pilokarpin sannolikt farmakologiskt och toxikologiskt tolererbar. Den påtagliga distributionsvolymen (Vd/F) och clearance (CL/F) för pilokarpin är inte heller signifikant avvikande hos äldre patienter eller patienter med allvarlig uremi (kreatininclearance 10–30 ml/min). Detta tyder på att renalt clearance inte är den dominerande faktorn i clearance för pilokarpin även om det utgör en av eliminationsvägarna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Dräktiga råttor gavs 0 mg/kg, 7,5 mg/kg, 26 mg/kg eller 90 mg/kg pilokarpinhydroklorid oralt via sond. Vid dosen 90 mg/kg konstaterades en minskning av fostrens genomsnittliga vikt och ökning i förekomsten av skelettförändringar. I studien bedömdes inte om dessa effekter var direkt kopplade till administrering av pilokarpin eller om de var sekundära effekter av maternell toxicitet.

Dräktiga kaniner gavs 0 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg eller 9 mg/kg pilokarpinhydroklorid oralt via sond. Maternell toxicitet och mindre viktökning i samband med testprodukten konstaterades hos djur som gavs pilokarpin 9 mg/kg. Kliniska symtom som observerades i alla grupper som fått behandling var ökad salivering och diarré, som är kända farmakologiska reaktioner på pilokarpin. Inga effekter på foster observerades.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Bensalkoniumklorid

Hypromellos

Borsyra

Natriumcitrat

Natriumhydroxid och/eller saltsyra (för reglering av pH)

Renat vatten

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

4 år.

Bör kasseras inom 4 veckor efter att förpackningen öppnats.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Isopto Carpine är en lösning som är förpackad i en plastflaska (DROPTAINER) med skruvkork.

Förpackningsstorlek: 1 x 10 ml

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Finland Oy  
Skogsjungfrugränden 10  
FI-02130 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Isopto Carpine 20 mg/ml: 756

Isopto Carpine 40 mg/ml: 757

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16.12.1964

Datum för den senaste förnyelsen: 28.07.2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.09.2020