

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iopidine 10 mg/ml silmätipat, liuos, kerta-annospakkauksessa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää apraklonidiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 10 mg apraklonidiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkauksessa.
Vaalea, kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Silmänsisäisen paineen postoperatiivisen nousun ehkäiseminen silmän etuosaan kohdistuvan laserkäsittelyn jälkeen. (Kliiniset tutkimukset perustuvat trabekuloplastia-, iridotomia- ja kapsulotomia-toimenpiteisiin).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, myös iäkkäät henkilöt

Yksi tippa operoitavaan silmään tunti ennen laserkäsittelyä. Lisäksi toinen tippa heti toimenpiteen jälkeen.

Ei erityisiä annostusrajoituksia iäkkäillä.

Pediatriset potilaat

Iopidine-silmätippoja ei saa käyttää lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta lapsilla puuttuvat.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Iopidine-silmätippojen turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Antotapa

Vain silmän pinnalle.

Silmäluomen kevyt sulkeminen ja nasolakrimiaalinen okluusio kahden minuutin ajan annostelun jälkeen on suositeltavaa. Tämä saattaa rajoittaa silmään annosteltavan lääkkeen systeemistä imeytymistä ja näin 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

Iopidine-silmätippoja ei saa antaa lapsille tai potilaille, jotka saavat monoamiinioksidaasin estäjiä, systeemisiä sympatomimeettejä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä.

Iopidine-silmätippoja ei myöskään saa antaa potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle (klonidiinille tai apraklonidiinille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on kontrolloimaton sydän- ja verisuonitauti, mukaan lukien vaikea kontrolloimaton hypertensio. Vasovagaalisen kohtauksen mahdollisuus on otettava huomioon ja varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt tällaisia kohtauksia.

Valmistetta on käytettävä varoen myös potilailla, joilla on angina pectoris, vakava sydämen vajaatoiminta, tuore sydäninfarkti, muu sydämen toimintahäiriö, aivoverisuonisairaus, krooninen munuaisten vajaatoiminta, Raynaud'n oireyhtymä tai verisuonten tukkotulehdus. Varovaisuutta ja seurantaa tulee noudattaa masennuspotilailla, koska apraklonidiini on harvoin yhdistetty masennukseen.

Apraklonidiinin paikalliskäytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole tietoa. Apraklonidiinin systeemi-meityminen paikallisannostelun jälkeen on vähäistä, plasmapitoisuudet ovat alle 1,0 ng/ml. Kuitenkin seuranta on tarpeen potilailla, joilla on alentunut maksan tai munuaisten toiminta. Kardiovaskulaaristen parametrien tarkka seuranta on tarpeen potilailla, joilla on rajoittunut maksan toiminta, sillä systeemisesti annosteltu klonidiini metaboloituu osittain maksassa.

Pediatriset potilaat

Iopidine 10 mg/ml 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

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kliinisesti relevanttien yhteisvaikutusten riski on pieni ottaen huomioon apraklonidiinin plasmapitoisuudet silmään annostelun jälkeen.

Iopidine-silmätippoja ei saa antaa potilaille, jotka saavat monoamiinioksidaasin estäjiä (ks. kohta 4.3).

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa ei olekaan todettu erityisiä yhteisvaikutuksia paikallisten glaukoomalääkkeiden tai systeemisten lääkkeiden kanssa, additiivisen tai potentoivan vaikutuksen mahdollisuus on otettava huomioon käytettäessä Iopidine-silmätippoja samanaikaisesti keskushermostoa lamaavien aineiden (alkoholi, barbituraatit, opiaatit, sedatiivit, anestesia-aineet) kanssa. Teoriassa on mahdollista, että Iopidine-silmätippojen ja paikallisesti käytettävien sympatomimeettien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa systeemisen verenpaineen nousua, joten potilaiden verenpaine on mitattava, ennen kuin heille annetaan tätä lääkeyhdistelmää.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmistetta potilailla, jotka saavat trisyklisiä masennuslääkkeitä, koska nämä voivat vaikuttaa kiertävien amiinien metaboliaan ja kudokseen siirtymiseen.

Systeemisesti annetun klonidiinin ja neuroleptien samanaikaisella käytöllä on raportoitu olevan additiivinen hypotensiivinen vaikutus. Systeeminen klonidiini saattaa ehkäistä katekoliamiinituotantoa reaktionä insuliinivälitteiseen hypoglykemiaan ja peittää hypoglykemian oireet.

Koska apraklonidiini voi laskea pulssia ja verenpainetta, sitä on käytettävä varoen potilailla, jotka saavat beetasalpaajia (paikallisia tai systeemisiä), verenpainelääkkeitä tai sydänglykosideja. Kardiovaskulaarilääkkeitä ja Iopidine-silmätippoja samanaikaisesti käyttävien potilaiden pulssia ja verenpainetta tulee seurata toistuvasti. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä klonidiinia samanaikaisesti muiden farmakologisesti samankaltaisten aineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Iopidine-valmisteeseen 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 havaittu suoria alkioita tuhoavia vaikutuksia kaneissa (ks. kohta 5.3). Iopidine-silmätippojen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Iopidine-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Tämä valmiste voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Iopidine-silmätippoja käyttäviä henkilöitä on varoitettava näistä haittavaikutuksista ja neuvottava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisin lääkkeen haittavaikutus oli suun kuivuminen, jota esiintyi 5,6 %:lla potilaista. Muita yleisiä haittavaikutuksia olivat silmäluomen vetäytyminen ja mydriaasi, jota esiintyi noin 3–4 %:lla potilaista. Muita haittavaikutuksia esiintyi alle 2 %:lla potilaista.

Haittavaikutusten yhteenveto

Alla luetellut haittavaikutukset 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. Haittavaikutustiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Hermosto	<i>Yleinen:</i> makuhäiriöt <i>Melko harvinainen:</i> pyörtymistä enteilevät oireet, asentohuimaus, päänsärky
Silmät	<i>Yleinen:</i> mydriaasi, silmäluomen vetäytyminen, sidekalvon verisuonistohäiriö, kuivasilmäisyys, okulaarinen hyperemia, roskan tunne silmässä <i>Melko harvinainen:</i> pistemäinen sarveiskalvotulehdus, näön sumentuminen, silmän kutina, epämiellyttävä tunne silmässä, silmän ärsytys
Sydän	<i>Melko harvinainen:</i> epäsäännöllinen sydämen syke
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Yleinen:</i> nenän kuivuminen
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen:</i> suun kuivuminen <i>Melko harvinainen:</i> pahoinvointi

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen:</i> väsymys

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on havaittu myös seuraavia haittavaikutuksia. Niiden yleisyyttä ei voida arvioida saatavissa olevan tiedon perusteella.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys
Hermosto	pyörtyminen
Sydän	bradykardia
Verisuonisto	hypertensio tai hypotensio

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu alle 2 %:lla potilaista, kun Iopidine-silmätippoja on käytetty laserkirurgian yhteydessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Harvinainen:</i> silmätulehdus
Sydän	<i>Harvinainen:</i> rytmihäiriöt

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu muissa kuin laserkirurgiaan liittyvissä tutkimuksissa, joissa Iopidine-silmätippoja annettiin kerran tai kahdesti päivässä enintään 28 päivän ajan.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Psyykkiset häiriöt	<i>Harvinainen:</i> unettomuus, poikkeavat unet
Hermosto	<i>Harvinainen:</i> parestesia, heikentynyt libido, ärtyneisyys, hypestesia
Silmät	<i>Harvinainen:</i> alentunut silmänsisäinen paine, heikentynyt näöntarkkuus, sidekalvon vaaleus, silmäallergia
Sydän	<i>Harvinainen:</i> sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Harvinainen:</i> hengenahdistus, lisääntynyt limaneritys, epämiellyttävä tunne nenässä
Ruoansulatuselimistö	<i>Harvinainen:</i> ripuli, vatsakipu, epämiellyttävä tunne vatsassa
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Harvinainen:</i> liukahikoilu, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Harvinainen:</i> myalgia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Harvinainen:</i> rintakipu, uneliaisuus, kuumuuden ja/tai kylmyyden tunne

Pediatriset potilaat

Iopidine 10 mg/ml 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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Klonidiinin osalta saatujen tietojen perusteella apraklonidiinin paikallisen tai suun kautta saadun yliannostuksen oireita voivat olla hypotensio, letargia, uneliaisuus, bradykardia, hypoventilaatio ja kouristelu, erityisesti lapsilla.

Yliannos huuhdellaan silmästä haalealla vedellä tai steriilillä keittosuolaliuoksella.

Kahden kuukauden ikäinen tyttövauva sai Iopidine-silmätippoja yhden tipan molempiin silmiin. 2-3 tuntia myöhemmin hänellä ilmeni voimakasta kalpeutta, hypotermiaa ja mioosia. Hän meni tajuttomaksi ja sai glukoosinesteytystä. Lapsen tajunta palautui, mutta hän oli unelias ja sydämensyke oli hidaskä, mutta säännöllinen. Lapsi palautui täysin ennalleen ilman jälkitiloja.

23 kuukauden ikäinen poikalapsi nieli tuntemattoman määrän Iopidine 5 mg/ml –silmätippoja. Hänet toimitettiin sairaalahoitoon hypotermian, bradykardian ja uneliaisuuden takia. Veren seerumin apraklonidiini-pitoisuus oli 2,9 ng/ml. Lapsi sai lämpöhoitoa sekä lääkityksenä atropiinia ja dopamiinia. Hypotermia ja bradykardia hävisivät neljässä tunnissa. Lapsi oli unelias 24 tuntia ja hänet kotiutettiin 48 tuntia hoitoon tulon jälkeen ilman raportoituja jälkitiloja.

Klonidiinin oraalisesti yliannostuksen yhteydessä on raportoitu erityisesti lapsilla hypotensiota, ohimenevää hypertensiota, asteniaa, oksentelua, ärtyisyyttä, refleksien heikkenemistä tai häviämistä, letargiaa, uneliaisuutta, sedaatiota tai koomaa, kalpeutta, hypotermiaa, bradykardiaa, johtumishäiriöitä, rytmihäiriöitä, suun kuivumista, mioosia, apneaa, hengitysvaikeuksia, hypoventilaatiota ja kouristuksia. Apraklonidiinin oraalisesti yliannostuksen hoitona on tukihoido ja oireenmukainen hoito; avoimet hengitystiet on ylläpidettävä. Hemodialysistä saatava hyöty on vähäinen, koska siinä poistuu korkeintaan 5 % kiertävästä lääkkeestä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmätautien lääkkeet, sympatomimeetit glaukooman hoitoon
ATC-koodi: S01EA03

Apraklonidiini on suhteellisen selektiivinen alfa-2-adrenerginen agonisti, jolla ei ole merkittävää membraaneja stabiloivaa (paikallispuuduttavaa) vaikutusta. Silmään tiputettaessa apraklonidiini laskee silmänsisäistä painetta. Apraklonidiinilla on hyvin vähän vaikutusta kardiovaskulaarisin parametreihin. Kammionesteen fluorofotometriset tutkimukset ihmisellä osoittavat, että apraklonidiinin silmänsisäistä painetta alentava vaikutus johtunee pääasiassa vähentyneestä kammionesteen muodostumisesta.

Vaikutus alkaa tavallisesti noin tunnin kuluttua silmään tiputuksesta. Maksimaalinen silmänpaineen aleneminen saavutetaan 3–5 tunnin kuluttua yhden tipan annostelusta.

5.2 Farmakokineetiikka

Annosteltaessa valmistetta paikallisesti silmään New Zealand White-albiinokaniineille, huippupitoisuus kammionesteessä, värikalvossa, sädekehässä ja mykiössä saavutettiin kahden tunnin kuluttua. Suurin pitoisuus todettiin sarveiskalvossa, jossa huippupitoisuus myös saavutettiin nopeimmin (20 minuutin kuluttua). Kudosten apraklonidiinipitoisuudet ($\mu\text{g/g}$ kudosta) suurimmasta pienimpään jakautuivat seuraavasti: sarveiskalvo, värikalvo, sädekehä, kammioneste, mykiö, lasiainen. Apraklonidiinin eliminaation puoliintumisajaksi kammionesteessä saatiin noin kaksi tuntia.

Apraklonidiinin plasmapitoisuus annettaessa Iopidine 5 mg/ml silmätippoja kolmesti päivässä normaalien vapaaehtoisten kumppaankin silmään on alle 1,0 ng/ml. Steady-state-pitoisuus saavutetaan

viiden päivän annostelun jälkeen. Apraklonidiinin eliminaation puoliintumisaika on noin kahdeksan tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kissoille ja apinoille laskimoon tai silmään annosteltu apraklonidiini vähensi verenvirtausta silmän etuosassa, mutta ei vaikuttanut silmän takaosan (mm. verkkokalvo, värikanalo ja näköhermon pää) verenvirtaukseen. Vuoden kestänyt hoito 15 mg/ml apraklonidiinihydrokloridisilmätipoilla, joita annosteltiin kolmesti päivässä, ei aiheuttanut apinoille morfologisia vaikutuksia.

Akuutti toksisuus

Akuuttia toksisuutta tutkittiin laskimonsisäisesti ja oraalisesti rotilla ja hiirillä sekä oraalisesti apinoilla. Oraalinen LD₅₀-arvo vaihteli välillä 5,04 mg/kg (hiiri) – 63,9 mg/kg (rotta). Apinoilla ei todettu kuolemantapauksia annoksella 55 mg/kg. Jyrsijöillä toksisuuden merkkejä olivat letargia, hypotermia, sarveiskalvon samentuminen sekä ruoansulatuskanavan verenvuodot ja laajentuminen. Ruoansulatuskanavan motiliteetin huomattavaa estymistä pidetään syynä hiirillä todettuun kuolleisuuteen. Hiirillä todettiin ruoansulatuskanavan motiliteetin vähenemistä annettaessa 0,1 mg/kg laskimoon. Apinoilla raportoitiin letargiaa ja suolen tyhjenemishäiriöitä annettaessa 55 mg/kg suun kautta. Tavanomainen ihmisillä silmässä käytettävä annos on noin 0,01 mg/kg/vrk.

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

Kaniinit sietivät apraklonidiinihydrokloridiliuosta 5 mg/ml, 10 mg/ml tai 15 mg/ml (2 tippaa kolmesti päivässä) kuukauden ajan ilman merkkejä systeemisestä toksisuudesta. Vähäistä sarveiskalvon samentumista todettiin yksittäistapauksissa silmissä, joihin oli tiputettu 15 mg/ml apraklonidiinihydrokloridiliuosta.

Rotat saivat suun kautta enimmillään 1,2 mg/kg ja hiiret 2 mg/kg 13 viikon ajan. Rotilla esiintyi kuolleisuutta annoksella 1,2 mg/kg/vrk ja hiirillä annoksella 1,6 mg/kg/vrk. Farmakotoksisia reaktioita olivat suolen tyhjenemishäiriöt, vatsan laajentuminen ja sarveiskalvon samentuminen pääasiassa suuria annoksia saaneilla naarashiirillä. Suuria annoksia saaneilla rotilla, jotka kuolivat ennen tutkimuksen päättymistä, todettiin lymfosyyttivaikutuksia pernassa ja kateenkorvassa. Näitä vaikutuksia ei todettu eläimillä, jotka olivat elossa tutkimuksen päättyessä. Apinoilla, jotka saivat apraklonidiinihydrokloridia 5, 10 tai 15 mg/ml silmätippoina kolmesti päivässä vuoden ajan, ei todettu mitään lääkkeeseen liittyviä toksisia tai silmälöydöksiä.

Paikallinen siedettävyyttä

Apraklonidiinihydrokloridisilmätipat 5, 10 ja 15 mg/ml (2 tippaa yhteen silmään 30 minuutin välein 6 tunnin ajan) aiheuttivat kaniineilla annoksesta riippuvaa side- ja sarveiskalvoärsytystä.

Marsuilla tehty herkistävyystutkimus osoitti apraklonidiinihydrokloridin olevan kohtalaisesti herkistävä.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Kaikkien standardimenetelmillä tehtyjen apraklonidiinihydrokloridin mutageenisuuskokeiden tulokset olivat negatiivisia.

Rotilla (annoksilla 0,1, 0,3 ja 1,0 mg/kg/vrk) ja hiirillä (annoksilla 0,1, 0,3 ja 0,6 mg/kg/vrk) tehdyissä kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei todettu mitään apraklonidiinihydrokloridin karsinogeenisuuteen viittaavaa.

Molemmilla lajeilla todettiin silmämuutosten (sarveiskalvon mineralisaatio ja uudissuonittuminen, keratiitti) lisääntymistä. Näiden katsotaan johtuneen lääkkeen farmakologisesta, kyynelkalvoa ohentavasta vaikutuksesta. Rotilla todettiin lisäksi munuaismuutoksia (mineralisaatio) annoksen ollessa vähintään 0,3 mg/kg/vrk.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa apraklonidiinilla ei todettu lisääntymisjärjestelmään kohdistuvia eikä teratogeenisiä vaikutuksia. Alkiotoksisuutta todettiin kuitenkin tiineillä kaniineilla, jotka saivat organogeneesin aikana apraklonidiinihydrokloridia suun kautta annoksina (>1,25 mg/kg/vrk), jotka olivat yli 100 kertaa suurempia kuin Iopidine 10 mg/ml silmätippojen suositeltu päiväannos 50-kiloiselle ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti
Natriumkloridi
Kloorivetyhappo ja/tai natriumhydroksidi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta. Vain kertakäyttöön. Kerta-annospakkaus on hävitettävä välittömästi käytön jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

LDPE:stä valmistettu kerta-annospakkaus, joka sisältää 0,25 ml valmistetta. Yhdessä foliopussissa on kaksi kerta-annossäiliötä.

Pakkauskoot:

Kotelo, jossa 12 foliopussissa kaksi kerta-annossäiliötä kussakin.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10805

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.10.1992

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.07.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iopidine 10 mg/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller apraklonidinhydroklorid motsvarande 10 mg apraklonidin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

En ljus, gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För förebyggande av postoperativa intraokulärtrycksstegringar efter laserbehandling i ögats främre segment. (De kliniska prövningarna grundar sig på trabekuloplastik-, iridotomi- och kapsulotomiåtgärder.)

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna, inklusive äldre

En droppe i det öga som skall opereras, en timme före planerad laserbehandling. Ytterligare en droppe omedelbart efter ingreppet.

Inga särskilda begränsningar i doseringen för äldre.

Pediatrisk population

Iopidine ögondroppar får inte ges till barn, eftersom data om säkerhet och effekt hos barn saknas.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Säkerhet och effekt för Iopidine ögondroppar för patienter med nedsatt lever- och njurfunktion har inte fastställts.

Administreringssätt

Endast för okulär användning.

Lätt slutande av ögonen och nasolakrimal oklusion i 2 minuter efter administrering rekommenderas. Det kan minska 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

Iopidine ögondroppar får inte ges till barn eller till patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare, systemiska sympatomimetika eller tricykliska antidepressiva medel. Iopidine ögondroppar får inte heller ges till patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen (klonidin eller apraklonidin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Försiktighet måste iaktas också när det gäller patienter med angina pectoris, svår hjärtsvikt, nyligen inträffad hjärtinfarkt, annan funktionsstörning i hjärtat, cerebrovaskulär sjukdom, kronisk njursvikt, Raynauds sjukdom eller thromboangiitis obliterans. Försiktighet och övervakning rekommenderas vid behandling av deprimerade patienter eftersom apraklonidin i sällsynta fall har associerats med depression.

Det finns inga data om topikal användning av apraklonidin hos patienter med leversvikt eller njursvikt. Den systemiska absorptionen av apraklonidin efter topikal administrering är obetydlig, plasmakoncentrationen är mindre än 1,0 ng/ml. Övervakning är ändå nödvändig när det gäller patienter med nedsatt funktion i lever eller njurar. Noggrann övervakning av kardiovaskulära parametrar är nödvändig när det gäller patienter med begränsad leverfunktion, då systemiskt administrerat klonidin delvis metaboliseras i levern.

Pediatrik population

Iopidine 10 mg/ml ögondroppar 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

Inga interaktionsstudier har utförts.

Risken för kliniskt relevanta interaktioner är liten med beaktande av plasmakoncentrationen av apraklonidin efter okulär administrering.

Iopidine ögondroppar får inte ges till patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare (se avsnitt 4.3).

Även om inga särskilda interaktioner med topikala läkemedel mot glaukom eller systemiska läkemedel har konstaterats i kliniska prövningar bör risken för en additiv eller potentierande effekt tas i beaktande vid samtidig användning av Iopidine ögondroppar och CNS-dämpande substanser (alkohol, barbiturater, opiater, sedativa, anestetika). Samtidig användning av Iopidine ögondroppar och topikala sympatomimetika kan i teorin orsaka en förhöjning av det systemiska blodtrycket, och därför bör patienternas blodtryck mätas innan de ges denna läkemedelskombination.

Försiktighet bör iaktas när läkemedlet används för behandling av patienter som tar tricykliska antidepressiva, eftersom dessa kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer.

Samtidig användning av systemiskt administrerat klonidin och neuroleptika har rapporterats ha en additiv hypoton effekt. 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 bör det ges med försiktighet till patienter som behandlas med betablockerare (topikala eller systemiska), antihypertonimedel eller hjärtglykosider. Hos patienter som använder kardiovaskulära läkemedel samtidigt med Iopidine ögondroppar bör puls och blodtryck mätas ofta. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av klonidin och andra farmakologiskt likartade 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 visat direkta embryocidala effekter hos kaniner (se avsnitt 5.3). Användning av Iopidine ögondroppar rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om apraklonidin/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för 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 använder Iopidine ögondroppar ska varnas för dessa biverkningar och rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar var den vanligaste biverkningen muntorrhet, vilket uppkom hos 5,6 % av patienterna. Övriga vanliga biverkningar innefattade retraherat ögonlock och mydriasis, vilka uppkom hos cirka 3 till 4 % av patienterna. Övriga biverkningar uppkom hos färre än 2 % av patienterna.

Sammanfattning av biverkningar

Nedanstående biverkningar är klassificerade 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 enligt fallande allvarlighetsgrad. Information om biverkningar har fåtts från kliniska prövningar.

Organsystem	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> dysgeusi <i>Mindre vanliga:</i> presynkope, postural yrsel, huvudvärk
Ögon	<i>Vanliga:</i> mydriasis, retraherat ögonlock, konjunktiva l vaskulär sjukdom, ögontorrhet, okulär hyperemi, främmandekroppskänsla i ögonen <i>Mindre vanliga:</i> punktuell keratit, dimsyn, ögonklåda, obehag i ögonen, ögonirritation
Hjärtat	<i>Mindre vanliga:</i> oregelbundna hjärtslag
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga:</i> torrhet i näsan
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> muntorrhet <i>Mindre vanliga:</i> illamående
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> trötthet

Efter godkännandet för försäljning har även följande biverkningar identifierats. Frekvenser kan inte beräknas från tillgängliga data.

Organsystem	Biverkning
Immunsystemet	överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	synkope
Hjärtat	bradykardi
Blodkärl	hypertoni eller hypotoni

Följande biverkningar har rapporterats hos mindre än 2 % av patienterna, när Iopidine ögondroppar har använts i samband med laserkirurgi.

Organsystem	Biverkning
Infektioner och infestationer	<i>Sällsynta:</i> ögoninfektion
Hjärtat	<i>Sällsynta:</i> rytmstörningar

Följande biverkningar har rapporterats i studier som inte var anknutna till laserkirurgi, och i vilka Iopidine ögondroppar gavs en eller två gånger dagligen i högst 28 dagar.

Organsystem	Biverkning
Psykiska störningar	<i>Sällsynta:</i> sömnlöshet, onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Sällsynta:</i> parestesi, nedsatt libido, retlighet, hypestesi
Ögon	<i>Sällsynta:</i> nedsatt intraokulärt tryck, nedsatt synskärpa, konjunktival blekhet, ögonallergi
Hjärtat	<i>Sällsynta:</i> hjärtklappning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Sällsynta:</i> dyspné, ökad slemutsöndring, obehag i näsan
Magtarmkanalen	<i>Sällsynta:</i> diarré, buksmärta, obehag i buken
Hud och subkutan vävnad	<i>Sällsynta:</i> ökad svettning, klåda
Muskuloskeletal systemet och bindväv	<i>Sällsynta:</i> myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Sällsynta:</i> bröstsmärtor, sömnhet, värmekänsla och/eller köldkänsla

Pediatrik population

Iopidine 10 mg/ml ögondroppar får inte användas för behandling av barn. Biverkningar inkluderande letargi, bradykardi och reducerad syremättnad har rapporterats hos nyfödda och barn under 1 års ålder redan efter att 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 godkänts. 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

Utgående från tillgängliga uppgifter om klonidin kan symtom på topikal eller oral överdos av apraklonidin innefatta hypotoni, letargi, sömnhet, bradykardi, hypoventilering samt krampanfall, i synnerhet hos barn.

Vid överdosering sköljs ögondropparna bort från ögat/ögonen med ljummet vatten eller steril koksaltlösning.

En två månader gammal flicka fick en droppe Iopidine ögondroppar i vartdera ögat. 2–3 timmar senare uppvisade hon kraftig blekhet, hypotermi och mios. Hon förlorade medvetandet och fick glukostillförsel. Barnet återfick medvetandet, men hon var sömning och hjärtfrekvensen var låg men regelbunden. Barnet återhämtade sig helt, utan senare komplikationer.

En 23 månader gammal pojke svalde en okänd mängd Iopidine 5 mg/ml ögondroppar. Han togs in för sjukhusvård på grund av hypotermi, bradykardi och sömnhet. Apraklonidinkoncentrationen i serum var 2,9 ng/ml. Barnet fick termoterapi samt läkemedelsbehandling med atropin och dopamin. Hypotermi och bradykardin gick tillbaka på fyra timmar. Pojken var sömning i 24 timmar och blev utskriven 48 timmar efter att han tagits in för vård, utan senare rapporterade komplikationer.

I samband med oral överdos av klonidin har i synnerhet hos barn rapporterats hypotoni, övergående hypertoni, asteni, kräkning, retlighet, försvagade eller uteblivna reflexer, letargi, sömnhet, sedation eller koma, blekhet, hypotermi, bradykardi, retledningsstörningar, rytmstörningar, muntorrhet, mios, apne, andningssvårigheter, hypoventilering och kramper. Behandling av oral överdos av apraklonidin 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 ögonsjukdomar, sympatomimetika vid glaukom
ATC-kod: S01EA03

Apraklonidin är en relativt selektiv alfa-2-adrenerg agonist utan signifikant membranstabiliserande (lokanestetisk) effekt. Vid okulär administrering sänker apraklonidin det intraokulära trycket. Apraklonidin har minimal effekt på kardiovaskulära parametrar. Fluorofotometriska studier av kammarvatten på människa visar att apraklonidins trycksänkande effekt i huvudsak torde bero på en minskad kammarvattenproduktion.

Effekten sätter vanligen in ca en timme efter okulär administrering. Maximal sänkning av det intraokulära trycket uppträder tre till fem timmar efter applicering av en droppe.

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 också maximal koncentration snabbast (efter 20 minuter).

Vävnadsdistributionen av apraklonidin från högsta till lägsta koncentration motsvarande mikrogram per gram vävnad var kornea, iris, ciliarkropp, kammarvatten, ögonlins, glaskropp. Halveringstiden för apraklonidin i kammarvatten bestämdes till cirka två timmar.

Plasmakoncentrationen av apraklonidin efter bilateral okulär administrering av Iopidine 5 mg/ml ögondroppar tre gånger dagligen hos friska frivilliga är mindre än 1,0 ng/ml. Steady state-nivå uppnås efter fem dagars dosering. Halveringstiden för apraklonidin är ca åtta timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Intravenös eller okulär administrering av apraklonidin hos katter och apor minskade blodflödet i ögats främre del, men påverkade inte blodflödet i ögats bakre del (bl.a. retina, iris och änden av nervus opticus). En ett år lång behandling med 15 mg/ml apraklonidinhydrokloridögondroppar som administrerades tre gånger dagligen orsakade inga morfologiska förändringar hos apor.

Akut toxicitet

Akut toxicitet undersöktes vid intravenös och oral administrering hos råttor och möss samt vid oral administrering hos apor. LD₅₀-värdet vid oral administrering varierade mellan 5,04 mg/kg (mus) och 63,9 mg/kg (råtta). Bland apor konstaterades inga dödsfall vid doser om 55 mg/kg. Symtom på toxicitet hos gnagare var letargi, hypotermi, korneagrumling samt gastrointestinala blödningar och gastrointestinal dilatation. En betydande hämning av den gastrointestinala motiliteten anses vara orsaken till dödligheten som konstaterades hos möss. Hos möss konstaterades minskad gastrointestinal motilitet när 0,1 mg/kg gavs intravenöst. Hos apor rapporterades letargi och problem med tarmtömning när 55 mg/kg gavs oralt. Normal dos vid okulär användning hos människa är ca 0,01 mg/kg per dygn.

Subkronisk och kronisk toxicitet

Kaniner tolererade apraklonidinhydrokloridlösning 5 mg/ml, 10 mg/ml eller 15 mg/ml (2 droppar tre gånger dagligen) i en månad utan tecken på systemisk toxicitet. Lindrig korneal grumling konstaterades i enstaka fall i ögon i vilka 15 mg/ml apraklonidinhydrokloridlösning hade administrerats.

Apraklonidin gavs oralt till råttor och möss i doser 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. Farmakotoxiska reaktioner var problem med tarmtömning, buksvullnad och korneal grumling i huvudsak hos mushonor som fått stora doser. Hos råttor som fått stora doser och som dött innan studien avslutades konstaterades lymfocytpåverkan i mjälte och tymus. Dessa effekter konstaterades inte hos djur som var vid liv när studien avslutades. Hos apor som fick apraklonidinhydroklorid 5, 10 eller 15 mg/ml som ögondroppar tre gånger dagligen i ett år konstaterades inga läkemedelsrelaterade toxiska fynd eller okulära fynd.

Lokal tolerans

Apraklonidinhydrokloridögondroppar 5, 10 och 15 mg/ml (2 droppar i ena ögat med 30 minuters intervall under 6 timmar) framkallade dosrelaterad konjunktival och korneal irritation hos kaniner.

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

Mutagenitet och karcinogenitet

Mutagenitetstester med apraklonidinhydroklorid där olika standardmetoder tillämpades gav alla negativt resultat.

I två år långa karcinogenicitetstester på råttor (med doser om 0,1, 0,3 och 1,0 mg/kg per dygn) och möss (med doser om 0,1, 0,3 och 0,6 mg/kg per dygn) observerades inget som tydde på att apraklonidinhydroklorid är karcinogent.

Hos båda arterna konstaterades en ökning i okulära förändringar (korneal mineralisering och neovaskularisering, keratit). Dessa anses vara en följd av läkemedlets farmakologiska, tårfilmsförtunnande effekt. Hos råttor konstaterades dessutom njurförändringar (mineralisering) när dosen uppgick till minst 0,3 mg/kg per dygn.

Reproduktionstoxicitet

I studier på råttor och kaniner konstaterades apraklonidin inte ha någon inverkan på reproduktionssystemet eller någon teratogen effekt. Embryotoxicitet konstaterades dock hos dräktiga kaniner som under organogenesen fick apraklonidinhydroklorid oralt i doser (>1,25 mg/kg per dygn) som var mer än 100 gånger högre än den rekommenderade dagliga dosen av Iopidine 10 mg/ml ögondroppar för en människa på 50 kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat
Natriumklorid
Saltsyra och/eller natriumhydroxid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år. Endast för engångsbruk. Kasta endosbehållaren omedelbart efter användande.

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

Endosbehållare av LDPE som innehåller 0,25 ml. En foliepåse innehåller 2 endosbehållare.

Förpackningsstorlekar:

Kartong med 12 foliepåsar innehållande 2 endosbehållare vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building

Triq it-Territorjali, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10805

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.10.1992

Datum för den senaste förnyelsen: 2.3.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.07.2022