

## 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 silmään.

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

Tietoja Isopto Carpine -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tai ei lainkaan. Eläinkokeissa on kuitenkin todettu, että systeemisellä pilokarpiinialtistuksella on lisääntymis- ja kehitystoksisia vaikutuksia rotilla. Varmuuden vuoksi Isopto Carpine -valmisteen käyttöä suositellaan välttämään raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö pilokarpiini äidinmaitoon; sen voidaan kuitenkin odottaa erittyvän rintamaitoon. Tietoa ei ole myöskään pilokarpiinia sisältävien silmävalmisteiden turvallisuudesta imetyksen aikana. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Isopto Carpine -hoito, kun otetaan 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 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 parasympatikomimeettisiä 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 4.8).

Siliaarispasmi voi usein hoidon alkuvaiheessa aiheuttaa ohimenevää päänsärkyä ja myopiaa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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, pyörtäminen, bradykardia, hypotensio, vatsakrampit, oksentelu, astma ja ripuli.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, 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 oraalisen 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. Oraalisen 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 määrävä 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 Kesto aika**

4 vuotta.  
Hävittävä 4 viikon kuluttua pakkauksen avaamisesta.

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

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

Pakkauskoko: 1 x 10 ml

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYNTILUVAN 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**

16.12.1964 / 28.07.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.01.2017