

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Iopidine 10 mg/ml øyedråper, oppløsning, endosebeholder

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 10 mg apraklonidin (som hydroklorid)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning, endosebeholder.

En svakt gul oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Til kontroll og profylakse av økt intraokulært trykk umiddelbart etter laserkirurgi i øyets fremre segment. (Kliniske studier er blitt utført ved tabekuloplasti, iriditomi og kapsulotomi).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

*Voksne (inklusive eldre personer)*

Én dråpe Iopidine dryppes i det øyet som skal opereres, én time før man påbegynner laserkirurgi i det fremre segmentet. Én dråpe til dryppes i det samme øyet straks etter avsluttet laserkirurgi.

Det må ikke tas spesielle forholdsregler hos eldre.

*Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Iopidine hos barn har ikke blitt fastslått. Derfor anbefales ikke bruk av Iopidine til barn (se avsnitt. 4.4 og 4.8).

*Bruk på pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon*

Iopidine er ikke studert hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon. Vær forsiktig ved bruk, og følg opp pasientene nøye (se avsnitt 4.4).

#### Administrasjonsmåte

Til bruk i øynene.

Forsiktig lukking av øynene og nasolakrimal okklusjon i to minutter etter applikasjon anbefales. Dette kan redusere den systemiske absorpsjonen av legemidler som administreres okulært, og føre til en reduksjon av systemiske bivirkninger.

Dersom det skal brukes mer enn ett legemiddel lokalt i øyet, skal disse gis med minst 5 minutters mellomrom. Øyesalver skal brukes sist.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Alvorlig eller ustabil og ukontrollert kardiovaskulær sykdom i anamnesen, inkludert alvorlig, ukontrollert arteriell hypertensjon.
- Samtidig behandling med:
  - monoaminoksidasehemmere,
  - systemiske sympatomimetika,
  - trisykliske antidepressiva.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Kardiovaskulære sykdommer

Okulær administrasjon av to dråper Iopidine 1,0 % hadde minimal effekt på hjerterefreknens eller blodtrykk i kliniske undersøkelser. Allikevel bør pasienter med kardiovaskulære sykdommer behandles med forsiktighet på grunn av risiko for vasovagalt anfall. Dette gjelder spesielt pasienter som tidligere har hatt slike episoder. Iodipine 1,0 % er kontraindisert hos pasienter med alvorlig eller ukontrollert kardiovaskulær sykdom, inkludert alvorlig ukontrollert hypertensjon (se pkt. 4.3).

Pasienter med alvorlig koronarinsuffisiens, nylig hjerteinfarkt, cerebrovaskulær sykdom, Raynauds sykdom eller thromboangiittis obliterans bør behandles med forsiktighet.

##### Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Okulær bruk av apraklonidin hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt. Systemisk absorpsjon av apraklonidin etter bruk av øyedråper er lav. Allikevel bør pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon følges nøye med tanke på eventuelle kardiovaskulære bivirkninger. Det er dokumentert at halveringstiden til klonidin er signifikant forlenget hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og at peroralt administrert klonidin delvis metaboliseres i leveren.

Apraklonidin reduserer det intraokulære trykket kraftig, og ved overdreven reduksjon bør pasienten observeres nøye.

##### Pediatrik populasjon

Iopidine er ikke anbefalt for bruk hos barn; spesielt hos spedbarn under 1 år pga. risiko for alvorlige systemiske bivirkninger (se pkt. 4.8 og 4.9).

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

##### Monoaminoksidasehemmere (MAO hemmer)

Iopidine er kontraindisert hos pasienter som behandles med monoaminoksidasehemmere (se pkt 4.3).

##### Sympatomimetika

Iopidine er kontraindisert hos pasienter som behandles med systemiske sympatomimetika (se pkt. 4.3). Der er en teoretisk mulighet for at samtidig bruk av Iopidine og andre sympatomimetika til lokal bruk (okulær eller nasal) kan gi forhøyet blodtrykk. Blodtrykket bør derfor kontrolleres i begynnelsen hos pasienter som tar denne preparatkombinasjonen. Iopidine er blitt brukt samtidig med adrenalin og dipivefrin øyedråper uten interaksjoner.

##### Trisykliske antidepressiva

Samtidig bruk med trisykliske antidepressiva kan ha effekt på metabolismen og opptaket av sirkulerende aminer og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

En mulig additiv eller potenserende effekt med CNS-depressiva (alkohol, barbiturater, opiater, sedativa, anestetika) bør tas i betraktning. En additiv hypotensiv effekt er blitt rapportert ved systemisk bruk av klonidin og neuroleptika.

Systemisk bruk av klonidin kan hemme produksjonen av katekolaminer ved insulinindusert hypoglykemi og maskere tegn og symptomer på hypoglykemi.

Siden apraklonidin kan redusere hjerterefreknens og blodtrykk, anbefales det å være forsiktig ved samtidig bruk av betablokkere (oftalmisk og systemisk), antihypertensiva og hjerteglykosider. Pasienter som bruker

kardiovaskulære preparater samtidig med Iopidine, bør få hjerterefrekvens og blodtrykk observert jevnlig. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av klonidin og andre lignende farmakologiske stoffer.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det foreligger ingen eller begrensede data på bruk av apraklonidin hos gravide kvinner. I studier på kaniner er det vist embryotoksiske effekter ved doser betydelig høyere enn det som er anbefalt til mennesker (se pkt. 5.3). Iopidine anbefales ikke under graviditet.

##### Amming

Det er ukjent om apraklonidin/metabolitter går over i morsmelk. En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Opphold i ammingen anbefales under behandling med Iopidine.

##### Fertilitet

Det er ikke undersøkt om topikal okulær administrasjon av Iopidine har effekt på fertilitet. Dyrestudier har ikke vist uønsket effekt på fertilitet etter oral dosering.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Iopidine har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Dette produktet kan forårsake svimmelhet og søvnighet. Pasienter som får Iopidine, bør advares mot disse bivirkningene og rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner.

Som med andre øyedråper kan det oppstå forbigående uklart syn eller andre synsforstyrrelser etter drypping. Pasienten må derfor vente med å kjøre bil eller bruke maskiner til synet er klart igjen.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier var den vanligste bivirkningen munntørrehet, noe som oppsto hos 5,6 % av pasientene. Andre vanlige bivirkninger omfattet øyelokksretraksjon og mydriasis, noe som oppsto hos ca. 3 – 4 % av pasientene. Alle andre bivirkninger oppsto hos færre enn 2 % av pasientene.

##### Sammendrag av bivirkninger i tabellformat

Bivirkningene angitt nedenfor er klassifisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ) eller svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene er observert i kliniske studier og gjennom erfaringer etter markedsføring.

| Organsystemklassifisering                                 | MedDRA-terminologi                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nevrologiske sykdommer                                    | <i>Vanlige:</i> dysgeusi<br><i>Mindre vanlige:</i> presynkope, postural svimmelhet, hodepine                                                                                                                                        |
| Øyesykdommer                                              | <i>Vanlige:</i> mydriase, øyelokkretraksjon, konjunktival karsykdom, tørt øye, okulær hyperemi, følelse av fremmedlegeme i øyet<br><i>Mindre vanlige:</i> punktkeratitt, uklart syn, kløe i øyet, okulært ubehag, irritasjon i øyet |
| Hjertesykdommer                                           | <i>Mindre vanlige:</i> uregelmessig hjerterytme                                                                                                                                                                                     |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum    | <i>Vanlige:</i> tørrhet i nesen                                                                                                                                                                                                     |
| Gastrointestinale sykdommer                               | <i>Vanlige:</i> munntørrhet<br><i>Mindre vanlige:</i> kvalme                                                                                                                                                                        |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | <i>Vanlige:</i> tretthet                                                                                                                                                                                                            |

Bivirkninger som ble rapportert i tiden etter markedsføring omfatter følgende bivirkninger. Hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

| Organsystemklassifisering     | MedDRA-terminologi        |
|-------------------------------|---------------------------|
| Forstyrrelser i immunsystemet | overfølsomhet             |
| Nevrologiske sykdommer        | synkope                   |
| Hjertesykdommer               | bradykardi                |
| Karsykdommer                  | hypertensjon, hypotensjon |

#### Pediatrisk populasjon

Reaksjoner som letargi, bradykardi og redusert oksygenmetning har vært rapportert hos nyfødte og spedbarn under 1 år etter en enkeltdose apraklonidin (se pkt. 4.4 og 4.9).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

#### Symptomer

Overdose ved lokal eller peroral bruk: hypotensjon, letargi, søvnighet, bradykardi, hypoventilasjon og krampeanfoll, spesielt hos barn.

Forbigående hypertensjon, asteni, oppkast, irritasjon, nedsatte eller manglende reflekser, sedasjon eller koma, blekhet, hypotermi, ledningsforstyrrelser, arytmier, tørrhet i munnen, miose, apné og respirasjonsdepresjon har også blitt observert ved perorale overdoseringer.

#### Behandling

Ved peroral overdosering: støttende og symptomatisk, frie luftveier bør sikres. Hemodialyse har begrenset effekt, da høyst 5% av det sirkulerende legemidlet kan fjernes.

Ved lokal overdosering i øyet: Øyet skylles med lunkent vann.

#### Tilleggsinformasjon, pediatriske pasienter

En jente på 2 måneder reagerte med ekstrem blekhet, hypotermi, miose og koma 2 – 3 timer etter at hun fikk 1 dråpe Iopidine i hvert øye. Hun ble behandlet med intravenøs glukosetilførsel. Barnet responderte, men var fortsatt sløvt og hjerterytmen var lav, men regelmessig. Barnet ble friskt uten varige mén.

En gutt på 23 måneder tok oralt en ukjent mengde Iopidine 5 mg/ml. Barnet ble innlagt på sykehus med hypotermi, bradykardi og døsighet. Apraklonidin i serum var 2,9 ng/ml.

Barnet ble varmet og behandlet med atropin og dopamin som bedret hypotermi og bradykardi etter 4 timer. Barnet forble somnolent i 24 timer og ble utskrevet 48 timer etter innleggelse uten rapporterte mén.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: oftalmologiske legemidler, sympatikomimetika, glaukombehandling, ATC-kode: S01E A03

Apraklonidin er en relativt selektiv alfa-2-adrenerg agonist uten signifikant membranstabiliserende (lokanestetisk) aktivitet. Ved instillasjon i øyet virker apraklonidin reduserende på det intraokulære trykket. Oftalmisk apraklonidin har en minimal effekt på kardiovaskulære parametre. Fluorofotometriske studier på mennesker tyder på at den okulære trykksenkende effekten skyldes reduksjon i kammervannsproduksjonen.

Begynnende virkning av Iopidine ses normalt innen en time, og den maksimale reduksjonen av det intraokulære trykket oppnås normalt 3–5 timer etter instillasjon av en enkelt dose.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter okulær tilførsel på New Zealand- albinokaniner, nådde apraklonidin den største konsentrasjonen, i kammervannet, iris corpus ciliare og linsen etter to timer. Cornea utviste den høyeste konsentrasjonen som ble oppnådd allerede etter 20 minutter. Vevskonsentrasjonen av apraklonidin i mikrogram/g var høyest i cornea fulgt av iris, corpus ciliare, kammervæske, linsen og glasslegemet. Halveringstiden for apraklonidin i kammervæsken ble bestemt til ca. 2 timer.

Plasmakonsentrasjonen av apraklonidin etter dosering av Iopidine øyedråper 5 mg/ml 3 ganger daglig bilateralt til friske, forsøkspersoner var mindre enn 1,0 nanog/ml. Steady-state ble oppnådd etter fem dager. Den systemiske halveringstiden for apraklonidin var ca. 8 timer.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av enkel og gjentatt dose toksisitet, gentoksisitet og karsinogent potensial.

#### **Reproduksjonstoksitet**

Studier hos rotter og kaniner har ikke vist teratogen effekt av apraklonidin. Hos drektige kaniner gitt orale doser med apraklonidin gjennom hele organogenesen ble det sett embryotoksiske effekter ved doser som var toksisk for morydret (>1,25 mg/kg/dag, eksponeringsnivåer >100 ganger den anbefalte daglige dosen av Iopidine).

#### **Lokal toleranse**

Topikal okulær administrasjon av apraklonidinhydrokloridoppløsning 0,5 %, 1 % eller 1,5 % (2 dråper dosert med 30 minutters intervaller i ett øye i 6 timer) førte til en doseavhengig konjunktival og korneal irritasjon hos kanin.

Målinger av sensibiliseringspotensiale hos marsvin viste at apraklonidinhydroklorid var moderat sensibiliserende

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumacetat  
Natriumklorid  
Saltsyre og/eller natriumhydroksid (til justering av pH)  
Renset vann

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

Endosebeholderen skal kastes umiddelbart etter bruk.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25° C. Oppbevar endosebeholderen i ytteremballasjen.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Endosebeholdere laget av LDPE som inneholder 0,25 ml. 2 endosebeholdere er pakket i én foliepose.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

1 eske inneholder 1 foliepose med 2 endosebeholdere  
1 eske inneholder 5 folieposer med 2 endosebeholdere  
1 eske inneholder 6 folieposer med 2 endosebeholdere  
1 eske inneholder 10 folieposer med 2 endosebeholdere  
1 eske inneholder 12 folieposer med 2 endosebeholdere  
1 eske inneholder 15 folieposer med 2 endosebeholdere  
1 eske inneholder 20 folieposer med 2 endosebeholdere  
1 eske inneholder 25 folieposer med 2 endosebeholdere

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Kast de resterende ubrukte endosebeholderne umiddelbart etter bruk.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

MT nr. 7884

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 juli 1993

Dato for siste fornyelse: 12 juli 2008

**10. OPPDATERINGSDATO**

12.10.2023