

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iopidine 5 mg/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 5 mg apraklonidin (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml oppløsning inneholder 0,1 mg benzalkoniumklorid

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning.

Iopidine er en klar til fargeløs, lys gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Glaukom, for reduksjon av det intraokulære trykket ved kronisk glaukom med åpen kammervinkel og til kortvarig tilleggsterapi til annen maksimalt tolerert terapi i påvente av kirurgisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne, inklusive eldre personer

1 dråpe 3 ganger daglig.

Ettersom Iopidine brukes sammen med andre øyedråper, anbefales ca. 5 minutters intervall mellom hvert legemiddel for å unngå utskylning av tidligere gitte dose.

Den maksimalt anbefalte behandlingstiden er vanligvis 1 måned på grunn av tap av effekt over tid (taktyfylakse).

Ingen spesielle forholdsregler gjelder til eldre.

Pediatrisk populasjon

Kliniske studier for å utrede effekt og sikkerhet på barn er ikke utført. Iopidine anbefales derfor ikke til bruk hos 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.

Hvis forseglingsringen har løsnet fra korken ved åpning av flasken, fjernes denne før produktet tas i bruk.

For å forhindre forurensing av dråpespissen og oppløsningen, bør forsiktighet iakttas slik at ikke øyelokkene, omgivelsene rundt øyet eller andre overflater berøres av flaskens dråpespiss.

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

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

Bruk av Iopidine kan forårsake allergiske reaksjoner i øyet og kan som oftest relateres til pasienter som behandles lenger enn 1 måned (se pkt. 4.8). Dersom symptomer på allergi oppstår, bør behandling med Iopidine avbrytes.

Tap av effekt

Hos de fleste pasienter oppstår tap av effekt over tid. Tidspunktet varierer fra pasient til pasient og det bør følges opp nøye. Ved glaukom i sluttstadiet bør behandling opphøre, dersom pasienten viser akutt forverring av synet direkte etter drypping av preparatet. Alle glaukompasienter som står på maksimalt tolerert behandling og som behandles med Iopidine for å utsette kirurgi, må følges opp med hyppige kontroller og synsfeltsundersøkelse bør utføres med jevne mellomrom. Dersom behandlingen må seponeres grunnet økende intraokulært trykk, bør alternativ behandling startes eller trykksenkende kirurgi gis.

Kardiovaskulære sykdommer

Okulær administrasjon av to dråper Iopidine 1,0 % hadde minimal effekt på hjerterefrekvens 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. Iopidine 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 thromboangiitis obliterans bør behandles med forsiktighet.

Pasienter med depresjon bør behandles med forsiktighet, siden apraklonidin i sjeldne tilfeller har vært assosiert med depresjon.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Okulær bruk av apraklonidin til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt. Systemisk absorpsjon av apraklonidin etter bruk i øyene 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.

Ipidine inneholder benzalkoniumklorid

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Benzalkoniumklorid skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen. Pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk.

Benzalkoniumklorid er også kjent for å misfarge myke kontaktlinser. Unngå kontakt med myke kontaktlinser. Pasienter må instrueres til å ta ut kontaktlinsene (harde og myke) før drypping med Ipidine og vente minst 15 minutter før kontaktlinsene settes inn igjen.

Pediatrik populasjon

Ipidine 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 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere (MAO hemmer)

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

Sympatomimetika

Ipidine er kontraindisert hos pasienter som behandles med systemiske sympatomimetika (se pkt. 4.3). Der er en teoretisk mulighet for at samtidig bruk av Ipidine 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. Ipidine 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 punkt 4.3). Denne interaksjonen kan også redusere effekten Ipidine har på reduksjon av det intraokulære trykket.

En mulig additiv eller potenserende effekt med CNS-depressiva (alkohol, barbiturater, opiat, sedativer, 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 hjerterefrekvens 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 Ipidine, 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 (se pkt. 5.3).

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 med Iopidine var de vanligste bivirkningene okulær hyperemi, pruritus og konjunktivitt. Dette forekom hos ca. 12–23 % av pasientene.

Sammendrag av bivirkninger i tabellformat

Følgende inndeling har vært brukt til klassifisering av bivirkningene: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene er observert i kliniske studier og gjennom erfaringer etter markedsføring.

Systemorganklasse	Best egnet MedDRA-term
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Vanlige:</i> rinitt
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):</i> overfølsomhet
Psykiatriske sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> depresjon, nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige:</i> hodepine, dysgeusi <i>Mindre vanlige:</i> svimmelhet, unormal koordinasjon, somnolens
Øyesykdommer	<i>Svært vanlige:</i> konjunktivitt, pruritus, okulær hyperemi <i>Vanlige:</i> øyelokksødem, tørre øyne, konjunktivale follikler, fremmedlegemefølelse i øynene, skorpedannelse i øyet, økt tåreflom, ubehag i øyet <i>Mindre vanlige:</i> mydriase, keratitt, keratopati, synshemming, redusert synsskarphet, blefarospasmer, fotofobi, uklart syn, korneale infiltrater, blefaritt, øyelokksptose, øyelokkserytem, konjunktivalt ødem, øyelokksykdommer, øyesmerter, øyeødem, konjunktival vaskulær sykdom, rennende øyne, øyeirritasjon
Karsykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> vasodilatasjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Vanlige:</i> tørr nese <i>Mindre vanlige:</i> dyspné, rhinoré, halsirritasjon
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> tørr munn <i>Mindre vanlige:</i> kvalme, forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige:</i> dermatitt <i>Mindre vanlige:</i> kontaktdermatitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Vanlige:</i> asteni <i>Mindre vanlige:</i> brystmerter, malaise, fatigue, irritasjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Iopidine kan resultere i okulære intoleransereaksjoner som karakteriseres av symptomer som okulær hyperemi, pruritus, økt tåreflom, fremmedlegemefølelse og øyelokks- og konjunktivalødem (se pkt. 4.4). Disse bivirkningene er vanligvis reversible etter seponering av legemiddelet. Den gjennomsnittlige tiden til slike reaksjoner startet var cirka 44 dager (variasjon 1–169 dager).

Muligheten for bradykardi basert på apraklonidins alfa-2-adrenerg agonisteffekt bør vurderes. Enkelte rapporter om bradykardi er mottatt etter markedsføringsstart.

Pediatrisk populasjon

Reaksjoner som letargi, bradykardi og redusert oksygenmetning har vært rapportert hos nyfødte og spedbarn under 1 år etter en enkelt dose 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.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdose ved lokal eller peroral bruk: hypotensjon, letargi, søvnighet, bradykardi, hypoventilasjon og krampeanfall, 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 peroral overdosering.

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 gutt på 23 måneder svelget oralt en ukjent mengde av Iopidine. Barnet ble innlagt på sykehus med hypotermi, bradykardi og tretthet. Blodanalyser avslørte et apraklonidins serumnivå på 2,9 ng/ml. Barnet ble varmet og behandlet med atropin og dopamin med det resultatet at hypotermien og bradykardien gikk tilbake i løpet av 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: Sympatomimetika i glaukombehandling
ATC-kode: S01E A03.

Apraklonidin er en relativt selektiv alfa-2-adrenerg agonist som ikke har signifikant membranstabiliserende (lokalanestetisk) effekt. Ved instillasjon i øyet har apraklonidin en intraokulær trykksenkende effekt. Apraklonidin for oftalmologisk bruk har minimale kardiovaskulære effekter. Fluorofotometristudier på mennesker tyder på at den intraokulære trykksenkende effekten skyldes reduksjon av kammervannproduksjonen.

Den trykksenkende effekten av Iopidine reduseres med tiden hos de fleste pasientene. Selv om enkelte pasienter har blitt fremgangsrikt behandlet med Iopidine i lengre tid, så har de fleste pasientene nytte av behandlingen i mindre enn 1 måned.

Tillegg av Iopidine til pasienter som allerede behandles med to kammervannshemmende midler (for eks. betablokkere pluss karboanhydrasehemmere) som en del av deres maksimalt tolererte terapi, behøver nødvendigvis ikke innebære ytterligere fordeler. Dette skyldes at Iopidine også er et kammervannshemmende legemiddel og et tillegg av et tredje kammervannshemmende middel behøver derfor ikke ytterligere redusere det intraokulære trykket.

Iopidine øyedråper begynner vanligvis å virke i løpet av en time og den maksimale trykksenkningen inntreffer vanligvis i løpet av 3–5 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske dokumentasjonen er begrenset.

Etter tilførsel i øyet på New Zealand White-kaniner ble maksimal konsentrasjon i kammervann, iris, ciliarlegeme og linsen oppnådd etter to timer. Kornea viste den høyeste konsentrasjonen som ble nådd allerede etter 20 minutter. Vevskonsentrasjonen av apraklonidin (ug/g) var høyest i kornea, etterfulgt av iris, ciliarlegemet, kammervannet, linsen og vitreusvannet. Halveringstiden for apraklonidin i kammervann ble bestemt til ca. 2 timer.

Plasmakonsentrasjonen av apraklonidin etter en dose på én dråpe Iopidine øyedråper tre ganger daglig bilateralt til friske forsøkspersoner var mindre enn 1 ng/ml. Steady-state ble oppnådd etter 5 dager, og halveringstiden ble bestemt til 8 timer. Det er ukjent hvordan apraklonidin elimineres. Det finnes ikke studier med pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsopplysninger

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Hos rotte er det ikke sett effekter på fertilitet ved orale doser 5-10 ganger den anbefalte daglige dosen av Iopidine. 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 mordyret (60 ganger den anbefalte daglige dosen av Iopidine).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Benzalkoniumklorid
Natriumacetat

Natriumklorid
Saltsyre og/eller natriumhydroksid (for å justere pH)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Kastes 4 uker etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastflaske laget av LDPE med en naturfarget dryppeanordning laget av LDPE og et hvitt skrulokk laget av polypropylen.

Pakningsstørrelse: 5 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

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)

94-1969

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. juni 2000

Dato for siste fornyelse: 23. mars 2010

10. OPPDATERINGSDATO

2.7.2024