

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Apraclonidine 1,0% (10 mg/ml) (als hydrochloride).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.
IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing is een lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing is geïndiceerd voor het onder controle houden of voorkomen van postchirurgische verhogingen van de intraoculaire druk bij patiënten die een laserbehandeling van het voorste oogsegment hebben ondergaan (klinische studies zijn uitgevoerd bij trabeculoplastie, iridotomie en capsulotomie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend voor plaatselijk oogheelkundig gebruik.

Volwassenen (inclusief ouderen):

Eén druppel IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing dient één uur vóór de laserbehandeling van het voorste oogsegment in het te behandelen oog te worden gedruppeld. Onmiddellijk na beëindiging van de laserbehandeling dient een tweede druppel in hetzelfde oog te worden gedruppeld.

Als om de een of andere reden de druppel IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing niet in het oog blijft, herhaal dan de dosis door een nieuwe druppel in het oog te brengen.

Nasolacrimale occlusie of het zachtjes sluiten van het ooglid na indruppeling wordt aangeraden. Dit kan de systemische absorptie van geneesmiddelen die in het oog worden toegediend verminderen en resulteren in een vermindering van systemische bijwerkingen.

Er zijn geen speciale voorzorgen voor toediening aan ouderen.

Pediatrie patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van IOPIDINE bij kinderen zijn niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik van IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing bij kinderen niet aangeraden.

Wanneer meer dan één oogheelkundig geneesmiddel gebruikt wordt, moet er minimaal 5 minuten tijd zitten tussen iedere toediening. Oogzalven moeten als laatste aangebracht worden.

4.3 Contra-indicaties

- bij patiënten met een anamnese van een ernstige of onstabiele en ongecontroleerde

- cardiovasculaire aandoening
- voor gebruik bij kinderen
- bij patiënten die monoamine-oxidaseremmers, systemische sympathicomimetische middelen of tricyclische antidepressiva gebruiken
- overgevoeligheid voor de werkzame stof (of clonidine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen:

Hoewel de lokale toediening van twee druppels IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing tijdens klinische studies met patiënten die een laserbehandeling van het voorste oogsegment ondergingen, inclusief patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, een minimaal effect had op hartfrequentie en bloeddruk, moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een vasovagale aanval, en is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een anamnese van zulke episodes. IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een anamnese van angina, ernstige coronaire insufficiëntie, een recent myocardinfarct, bekend hartfalen, een cerebrovasculaire ziekte, chronische nierfunctiestoornissen, de ziekte van Raynaud of thromboangiitis obliterans. Bij depressieve patiënten worden voorzichtigheid en een nauwlettende controle aangeraden omdat apraclonidine in zeldzame gevallen met depressie is geassocieerd.

Voorzorgen:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het lokale gebruik van apraclonidine bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. De systemische absorptie van apraclonidine na lokale toediening is gering, resulterend in plasmaconcentraties lager dan 1,0 ng/ml. Desalniettemin wordt aangeraden patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen te controleren. Ook wordt nauwlettende controle van de cardiovasculaire parameters aangeraden bij patiënten met een verstoorde leverfunctie, aangezien de systemische doseringsvorm van clonidine gedeeltelijk gemetaboliseerd wordt in de lever.

Aangezien apraclonidine een krachtige verlager van de intraoculaire druk is, dienen patiënten die een overdreven verlaging van de intraoculaire druk ontwikkelen nauwlettend gecontroleerd te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gezien de plasmaconcentraties van apraclonidine na toediening via het oog, lijkt het risico op het optreden van klinisch relevante interacties gering.

IOPIDINE 1,0% is gecontra-indiceerd in patiënten die monoamine-oxidaseremmers gebruiken (zie rubriek 4.3).

Alhoewel in de klinische studies met IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing geen specifieke interacties met lokale glaucoommiddelen of systemische geneesmiddelen werden vastgesteld, dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van een additief of versterkend effect bij middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa, anesthetica). Er bestaat een theoretische mogelijkheid dat het gebruik van IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing in combinatie met lokale sympathicomimetica aanleiding kan geven tot een systemische pressor respons. Daarom moet in het begin de bloeddruk worden gecontroleerd bij patiënten die deze geneesmiddelencombinaties krijgen toegediend.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden met tricyclische antidepressiva die het metabolisme en de opname van circulerende aminen kunnen beïnvloeden.

Een additief hypotensief effect werd gerapporteerd bij de combinatie van systemisch toegediende clonidine en neuroleptische therapie. Systemisch toegediende clonidine kan de productie van catecholaminen als respons op insuline-geïnduceerde hypoglykemie remmen, en aldus de verschijnselen en symptomen van hypoglykemie maskeren.

Aangezien apraclonidine de pols- en bloeddruk kan verlagen, is voorzichtigheid aangeraden bij het gebruik van geneesmiddelen zoals bètablokkers (oculair en systemisch), antihypertensiva, en hartglycosiden. Bij patiënten die gelijktijdig met IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing cardiovasculaire geneesmiddelen gebruiken, dient de pols- en bloeddruk frequent gecontroleerd te worden. Voorzichtigheid is geboden bij simultaan gebruik van clonidine en andere vergelijkbare farmacologische middelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van IOPIDINE 1,0% bij zwangere vrouwen. Uit preklinisch onderzoek met apraclonidine is embryotoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Het wordt daarom afgeraden om IOPIDINE 1,0% te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lokaal toegediende apraclonidine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor de neonat/zuiigeling kan niet worden uitgesloten. Daarom moet het geven van borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met IOPIDINE 1,0%.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van lokaal in het oog toegediende IOPIDINE 1,0% oogdruppels op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen te evalueren. In ratten werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen na orale toediening van apraclonidine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

IOPIDINE 1,0% kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken. Patiënten die hiervan last hebben dienen geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies was de meest voorkomende bijwerking het hebben van een droge mond, hetgeen optrad bij 5,6% van de patiënten. Andere veel voorkomende bijwerkingen waren ooglidterugtrekking en mydriasis, wat bij ongeveer 3 tot 4% van de patiënten optrad. Alle andere bijwerkingen traden op bij minder dan 2% van de patiënten.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische studies en postmarketing surveillancestudies, en zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem-/orgaanklassen	MedRA Voorkeursterm (v 19.0)
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Onbekend</i> : Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i> : Dysgeusie <i>Soms</i> : Vasovagale syncope, paresthesie, verlaagd libido, geprikkeldheid, posturale duizeligheid, hoofdpijn <i>Zelden</i> : Hypoësthesie
Oogaandoeningen	<i>Vaak</i> : Oculaire hyperemie, mydriasis, droge

	ogen, abnormaal gevoel in het oog, ooglidterugtrekking, oogaandoening (verbleken van de conjunctiva) <i>Soms:</i> Conjunctivale bloeding, oogontsteking, ooglidstoornis (elevatie van het bovenste ooglid), hypotonie van het oog, verminderde gezichtsscherpte (vaag zicht), wazig zicht, oogallergie, pruritus in het oog, oogirritatie, oculair discomfort, keratitis punctata
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i> Onregelmatige hartslag, bradycardie, palpitaties
Psychische stoornissen	<i>Soms:</i> Slapeloosheid, abnormale dromen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Vaak:</i> Nasale droogheid <i>Zelden:</i> Dyspneu, verhoogde afscheiding van de bovenste luchtwegen, nasaal discomfort
Bloedvataandoeningen	<i>Soms:</i> Orthostatische hypotensie <i>Onbekend:</i> Hypotensie, hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> Droge mond <i>Soms:</i> Diarree, braken, abdominale pijn, last van de maag, misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zelden:</i> Hyperhydrose, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<i>Zelden:</i> Pijn aan de ledematen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak:</i> Vermoeidheid <i>Zelden:</i> Pijn in de borst, warmtesensatie, warm-koud gevoel.

Pediatrische patiënten

IOPIDINE 1,0% is contra-indiceerd voor gebruik bij kinderen. Bijwerkingen waaronder lethargie, bradycardie en verminderde zuurstofverzadiging zijn gemeld bij neonaten en zuigelingen jonger dan 1 jaar, zelfs wanneer een enkele dosis apraclonidine werd toegediend (zie rubrieken 4.3 en 4.9).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van accidentele overdosering kan IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing verwijderd worden door het oog te spoelen met water of een steriele zoutoplossing.

Een meisje van 2 maanden kreeg 1 druppel IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing in

beide ogen toegediend. Het meisje werd erg bleek en vertoonde hypothermie en miosis twee tot drie uur na toediening. Ze werd comateus en werd behandeld met een glucose infuus. Hierop reageerde ze, maar bleef lethargisch met een langzame, regelmatige hartslag. Het meisje herstelde volledig zonder verdere gevolgen.

Een jongetje van 23 maanden had oraal een onbekende hoeveelheid IOPIDINE 5 mg/ml ingeslikt. Het kind werd in het ziekenhuis opgenomen met hypothermie, bradycardie, en slaperigheid. Analyse van het bloed bracht een apraclonidine-serumspiegel aan het licht van 2,9 ng/ml. Het kind werd opgewarmd en behandeld met atropine en dopamine, waarbij de hypothermie en bradycardie binnen 4 uur werden opgelost. Het kind bleef slaperig gedurende 24 uur en werd ontslagen uit het ziekenhuis 48 uur na opname zonder gerapporteerde sequelae.

Er is gerapporteerd dat overdosering met de orale vorm van clonidine hypotensie, voorbijgaande hypertensie, asthenie, braken, geprikkeldheid, vermindering of afwezigheid van reflexen, lethargie, somnolentie, sedatie of coma, bleekheid, hypothermie, bradycardie, geleidingsstoornissen, aritmie, droge mond, miosis, apnoe, respiratoire depressie, hypoventilatie en insulden veroorzaakten. Een orale overdosering wordt behandeld met een ondersteunende en symptomatische therapie; de luchtwegen dienen opgehouden te worden. Hemodialyse heeft een beperkte waarde aangezien maximaal 5% van het circulerende geneesmiddel wordt verwijderd.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Oogheelkundige producten; antiglaucoommiddelen en miotica.
ATC-code: S01E A03

Apraclonidine is een relatief selectieve alfa-2 adrenerge agonist zonder duidelijke membraan-stabiliserende (lokaal anaesthetische) activiteit. Bij indruppeling in het oog vermindert apraclonidine de intraoculaire druk. In het oog toegediende apraclonidine heeft een minimaal effect op cardiovasculaire parameters. Studies bij mensen waarbij fluorfotometrie werd toegepast, suggereren dat het mechanisme van de oculaire hypotensieve werking van apraclonidine is toe te schrijven aan een vermindering van de vorming van kamerwater.

De werking van IOPIDINE 1,0% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing begint doorgaans binnen een uur en de maximale vermindering van de intraoculaire druk doet zich meestal drie tot vijf uur na de toediening van een eenmalige dosis voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na lokale oculaire toediening aan albino Nieuw Zeelandkonijnen bereikte apraclonidine na twee uur maximale concentraties in het kamerwater, de iris, het corpus ciliare en de lens. De cornea vertoonde de grootste concentratie en bereikte het snelst de maximale concentratie (na 20 minuten). De weefseldistributie van apraclonidine, van hoogste naar laagste concentratie, uitgedrukt in microgram-equivalenten per gram weefsel, was als volgt: cornea, iris/corpus ciliare, kamerwater, lens en glasvocht. De eliminatie-halfwaardetijd van apraclonidine uit het kamerwater werd vastgesteld op ongeveer twee uur.

De plasmaconcentratie van apraclonidine na bilaterale, lokale oculaire toediening van 0,5% apraclonidine oogdruppels, driemaal per dag aan normale gezonde vrijwilligers bedroeg minder dan 1,0 ng/ml. Een steady state concentratie werd na vijf dagen bereikt. De systemische eliminatie-halfwaardetijd van apraclonidine was ongeveer 8 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Intraveneuze en lokale oculaire toediening van apraclonidine aan katten en apen resulteerde in een

verminderde doorbloeding van het voorste oogsegment, terwijl de bloedtoevoer naar het achterste segment (nl. retina, choroidea of uiteinde van de gezichtsenuw) niet werd beïnvloed. De chronische behandeling van primaten met 1,5% apraclonidinehydrochloride in het oog, driemaal per dag gedurende één jaar, had geen morfologische effecten tot gevolg.

Acute toxiciteit

Acute toxiciteit werd geëvalueerd na intraveneuze en orale toediening bij ratten en muizen en na orale toediening bij primaten. De geschatte orale LD₅₀ varieerde van 5,04 mg/kg (muizen) tot 63,9 mg/kg (ratten); er werd geen letaliteit vastgesteld bij primaten bij 55 mg/kg. Toxische verschijnselen bij knaagdieren bestonden uit lethargie, hypothermie, corneale troebeling, en hemorragische zones, evenals zwelling van het gastro-intestinaal stelsel. Een sterke remming van de gastro-intestinale motiliteit wordt gezien als de mortaliteitsoorzaak bij muizen. De verminderde intestinale motiliteit werd bij muizen waargenomen na intraveneuze toediening van 0,1 mg/kg. Bij apen werden lethargie en een verstoorde defecatie waargenomen na orale toediening van 55 mg/kg. De normale humane dosis bij oogheelkundig gebruik is ongeveer 0,01 mg/kg/dag.

Subchronische en chronische toxiciteit

Konijnen verdroegen apraclonidinehydrochloride oplossingen van 0,5%, 1% of 1,5% (3 maal per dag 2 druppels) gedurende een periode van een maand zonder verschijnselen van systemische toxiciteit. Minimale cornea-troebeling werd sporadisch waargenomen in sommige ogen waarin 1,5% apraclonidinehydrochloride oplossing werd toegediend.

Ratten en muizen kregen dagelijkse orale doses tot respectievelijk 1,2 mg/kg en 2 mg/kg toegediend gedurende een periode van 13 weken. Mortaliteit kwam voor bij ratten bij 1,2 mg/kg/dag en bij muizen bij 1,6 mg/kg/dag. Farmacotoxische reacties waren: verstoorde defecatie en opgezwollen abdomens, plus corneale troebeling bij met name de vrouwelijke muizen van de hoge-dosis-groep. Ratten uit de hoge-dosis-groep die vóór het einde van de studie stierven, vertoonden lymfocytair effecten in de milt en de thymus, maar deze effecten werden niet waargenomen bij dieren die tot het einde van de studie overleefden. Er werden geen geneesmiddel-gerelateerde toxische of oogheelkundige bevindingen waargenomen bij apen die gedurende een jaar driemaal daags lokaal apraclonidinehydrochloride oplossingen van 0,5%, 1% en 1,5% in het oog kregen toegediend.

Lokale tolerantie

Lokale oculaire toediening van apraclonidinehydrochloride oplossingen van 0,5%, 1% en 1,5% (instillatie van 2 druppels met 30 minuten interval in één oog gedurende 6 uur) leidde tot dosis-afhankelijke conjunctivale en corneale irritatie bij het konijn.

Bepaling van het sensibilisatiepotentieel bij de cavia toonde aan dat apraclonidinehydrochloride gematigd sensibiliserend was.

Mutageen en tumorverwekkend vermogen

Mutageniciteitstesten met apraclonidinehydrochloride volgens verschillende standaardsystemen gaven alle negatieve resultaten.

In lange termijn studies van twee jaar werd het carcinogeen vermogen bij ratten (doses van 0,1; 0,3 en 1,0 mg/kg/dag) en muizen (doses van 0,1; 0,3 en 0,6 mg/kg/dag) geëvalueerd; er kwam geen carcinogeen vermogen van apraclonidinehydrochloride aan het licht.

Beide diersoorten vertoonden een verhoogde incidentie van oculaire veranderingen (mineralisatie en neovascularisatie van de cornea, en keratitis) die worden beschouwd als gerelateerd aan het farmacologische effect van het geneesmiddel in het verminderen van de traanfilm. Tevens werden bij ratten veranderingen in de nieren (mineralisatie) waargenomen bij doses vanaf 0,3 mg/kg/dag.

Reproductietoxiciteit

Studies bij ratten en konijnen wezen niet op enige teratogene effecten van apraclonidine. Er werd embryotoxiciteit vastgesteld wanneer drachtige konijnen oraal doses apraclonidine (doses > 1,25 mg/kg/dag) kregen die maternaal toxisch waren en gedurende de gehele periode van organogenese werden toegediend in doses > 100 maal het aanbevolen dagelijkse doseringsregime voor IOPIDINE 1% 10 mg/ml oogdruppels, oplossing gebaseerd op een persoon van 50 kg.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat,
natriumchloride,
zoutzuur en/of natriumhydroxide (voor het instellen van de pH)
en gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 2 jaar.

Onmiddellijk na eerste opening van de ampul gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaar de ampullen in de kartonnen buitenverpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Twee verzegelde LDPE ampullen voor eenmalig gebruik, elk met een inhoud van 0,25 ml, verpakt in een foliezakje.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar:

1 doosje met 1 foliezakje met 2 ampullen voor eenmalig gebruik
1 doosje met 5 foliezakjes met 2 ampullen voor eenmalig gebruik
1 doosje met 6 foliezakjes met 2 ampullen voor eenmalig gebruik
1 doosje met 10 foliezakjes met 2 ampullen voor eenmalig gebruik
1 doosje met 12 foliezakjes met 2 ampullen voor eenmalig gebruik
1 doosje met 15 foliezakjes met 2 ampullen voor eenmalig gebruik
1 doosje met 20 foliezakjes met 2 ampullen voor eenmalig gebruik
1 doosje met 25 foliezakjes met 2 ampullen voor eenmalig gebruik

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Slechts voor eenmalig gebruik.

Niet gebruikte inhoud direct na gebruik weggooien.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 19708.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 april 1996

Datum van laatste verlenging: 9 april 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 10 augustus 2022