

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC)

Essential Pharma**IOPIDINE®**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IOPIDINE® 5 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält Apraclonidin 5 mg (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
IOPIDINE enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid pro 1 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMAugentropfen
Farblose bis blassgelbe Lösung.**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

IOPIDINE 5 mg/ml Augentropfen¹ ist als Zusatztherapeutikum zur Kurzzeitbehandlung des chronischen Glaukoms bei Patienten indiziert, deren bestehende Therapie die Höchstdosierung erreicht hat, die jedoch auf eine zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks (IOD) angewiesen sind, um eine Laserbehandlung oder eine Glaukomoperation hinauszuzögern.

Bei den meisten Patienten lässt die von IOPIDINE erzielte Senkung des Augeninnendrucks mit der Zeit nach. Zwar ist IOPIDINE in einigen Fällen erfolgreich als Langzeittherapeutikum eingesetzt worden, bei den meisten Patienten ist jedoch ein Behandlungszeitraum von weniger als einem Monat sinnvoll.

Bei Patienten, die bereits zwei die Kammerwasserproduktion reduzierende Arzneimittel als Teil einer maximal verträglichen Therapie erhalten (z. B. einen Betarezeptorenblocker und einen Carboanhydrasehemmer), kann ein weiterer Nutzen durch die zusätzliche Anwendung von IOPIDINE nicht erwartet werden. Da auch IOPIDINE die Produktion des Kammerwassers senkt, wird der Augeninnendruck durch ein drittes Therapeutikum mit diesem Wirkmechanismus möglicherweise nicht signifikant verringert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

¹ Im Folgenden als IOPIDINE bezeichnet

Dosierung

Dreimal täglich einen Tropfen IOPIDINE in das (die) erkrankte(n) Auge(n) eintropfen. Da IOPIDINE in Kombination mit anderen lokalen Glaukomtherapeutika angewendet wird, sollte ein Abstand von etwa fünf Minuten zwischen den jeweiligen Applikationen liegen, um ein Ausspülen des zuvor verabreichten Arzneimittels zu verhindern. Augensalben sollten immer zuletzt angewendet werden. Sollte ein Tropfen nicht oder nicht vollständig in den Bindehautsack gelangen, so kann ein weiterer Tropfen nachgetropft werden. Aufgrund von Wirkverlust bei wiederholter Anwendung über einen längeren Zeitraum (Tachyphylaxie) wird eine maximale Behandlungsdauer von einem Monat empfohlen. Jedoch kann für manche Patienten nach ärztlicher Entscheidung eine längere Behandlung mit IOPIDINE von Nutzen sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei älteren Patienten sind beim Einsatz von IOPIDINE nicht zu beachten.

Kinder und Jugendliche

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von IOPIDINE sind nicht an Kindern untersucht worden. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung am Auge.

Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschutzring lose und sollte vor der ersten Anwendung entfernt werden.

Verschließen des Tränenkanals oder sanftes Schließen des Augenlids nach der Anwendung werden empfohlen. Dadurch können die systemische Aufnahme von Arzneimitteln, die über die Augen verabreicht werden, verringert und systemische Nebenwirkungen gemindert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- IOPIDINE ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer oder instabiler und therapeutisch nicht kontrollierter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich schwerer, unkontrollierter, arterieller Hypertonie.
- IOPIDINE ist kontraindiziert bei Kindern.
- IOPIDINE ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile des Arzneimittels oder systemischem Clonidin sowie bei Patienten, die bereits Monoaminoxidasehemmer, systemische Sympathomimetika oder trizyklische Antidepressiva einnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zwar hatte IOPIDINE in klinischen Studien an Glaukompatienten, einschließlich Patienten mit gleichzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen bei topischer Verabreichung nur eine minimale Auswirkung auf Herzfrequenz und Blutdruck, doch muss die Möglichkeit eines vasovagalen Anfalls in Betracht gezogen werden und Patienten mit entsprechenden Hinweisen in der Anamnese sollten mit Vorsicht behandelt werden.

IOPIDINE sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Angina pectoris, schweren koronaren Herzerkrankungen, frischem Myokardinfarkt, manifester Herzinsuffizienz, Bluthoch-

druck, Herz-Kreislaufkrankungen einschließlich Schlaganfall, zerebrovaskulären Erkrankungen, Parkinson-Syndrom, chronischer Niereninsuffizienz, Raynaud-Syndrom oder Thromboangiitis obliterans mit Vorsicht eingesetzt werden.

Vorsicht und strenge Überwachung sind bei depressiven Patienten angeraten, da die Verabreichung von Apraclonidin in seltenen Fällen mit einer Depression in Verbindung gebracht wurde.

Die Behandlung sollte ausgesetzt werden, wenn es bei fortgeschrittenem Glaukom unmittelbar nach Anwendung von IOPIDINE zu einem Sehverlust kommt.

Wie bei allen Glaukompatienten, deren medikamentöse Therapie die Höchstdosierung erreicht hat, und die mit IOPIDINE behandelt werden, um einen chirurgischen Eingriff hinauszuzögern, wird auch hier eine strenge Verlaufsüberwachung empfohlen, und die Behandlung sollte bei einem signifikanten Augeninnendruckanstieg abgesetzt werden. Ein Wirkverlust stellt sich im Laufe der Zeit bei den meisten Patienten zu individuell unterschiedlichen Zeitpunkten ein. Die Patienten müssen daher streng überwacht und einer regelmäßigen Überprüfung des Gesichtsfeldes unterzogen werden.

Zur topischen Gabe von Apraclonidin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Zwar ist die systemische Resorption der Substanz nach topischer Verabreichung niedrig (Plasmawerte unter 1,0 ng/ml), dennoch wird eine engmaschige Überwachung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion empfohlen. Da die systemische Form von Clonidin zum Teil in der Leber metabolisiert wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion auch eine strenge Kontrolle der Herz-Kreislauf-Parameter angezeigt.

Die Anwendung von IOPIDINE kann zu okulären Unverträglichkeitsreaktionen führen, die ganz oder teilweise durch Symptome wie okuläre Hyperämie, okulären Pruritus, okuläres Unbehagen, verstärkten Tränenfluss, okuläre Missempfindungen und Lid- bzw. Bindehautödem gekennzeichnet sind (siehe Abschnitt 4.8). Sollten die beschriebenen Symptome am Auge auftreten, ist die Behandlung mit IOPIDINE abzubrechen. Darüber hinaus lassen die präklinischen Daten erkennen, dass es bei wiederholtem Einsatz der Augentropfen zu einer Kontaktsensibilisierung kommen kann. Okuläre Unverträglichkeiten sind häufiger bei Behandlungszeiträumen von mehr als einem Monat zu beobachten.

Bei Therapieabbruch aufgrund steigenden Augeninnendrucks muss unmittelbar zu einer alternativen medikamentösen Behandlung gewechselt werden, bzw. eine operative Druckentlastung erfolgen.

Da Apraclonidin hochwirksam den Augeninnendruck senkt, ist bei Patienten, die mit einer unverhältnismäßigen Augeninnendrucksenkung reagieren, eine strenge Überwachung erforderlich.

IOPIDINE enthält Benzalkoniumchlorid

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Benzalkoniumchlorid pro 5 ml, beziehungsweise 1 mg Benzalkoniumchlorid pro 10 ml Augentropfen. Dies entspricht einer Konzentration von 0,1 mg/ml.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist daher zu vermeiden. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut. Es wurde berichtet, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und Symptome trockener Augen verursacht und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Daher sollte es bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten, bei denen die Hornhaut geschädigt sein könnte, mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

IOPIDINE ist kontraindiziert bei Patienten, die mit Monoaminoxidasehemmern, systemischen Sympathomimetika oder trizyklischen Antidepressiva behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Unter Berücksichtigung der Plasmakonzentration von okulär verabreichtem Apraclonidin erscheint das Risiko klinisch relevanter Interaktionen gering.

Während der klinischen Studien mit IOPIDINE wurden keine Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten bekannt, die wegen Glaukom, anderer Augenerkrankungen oder systemischer Erkrankungen Begleitmedikationen erhielten. Trotzdem sollte die Möglichkeit eines additiven bzw. potenzierenden Effekts beim Einsatz ZNS-dämpfender Substanzen (Alkohol, Barbiturate, Opiate, Sedativa, Anästhetika) in Betracht gezogen werden.

Bei kombinierter Gabe von IOPIDINE und topischen Sympathomimetika ergibt sich jedoch theoretisch die Möglichkeit einer systemischen Druckveränderung; der Blutdruck sollte daher zu Beginn einer solchen Kombinationstherapie gemessen werden.

Bei Einnahme von trizyklischen Antidepressiva ist jedoch Vorsicht geboten, da sie den Stoffwechsel und die Aufnahme von Katecholaminen beeinflussen können.

Eine additive blutdrucksenkende Wirkung ist unter Kombinationsbehandlung mit systemisch verabreichtem Clonidin und Neuroleptika beobachtet worden. Systemisch verabreichtes Clonidin kann die Katecholaminausschüttung bei Insulin-induzierter Hypoglykämie hemmen und die Symptome einer Hypoglykämie maskieren.

Da Apraclonidin zu Puls- und Blutdrucksenkung führen kann, ist Vorsicht beim Einsatz von Arzneimitteln wie ophthalmologischen oder systemischen Betablockern, Antihypertonika und Herzglykosiden geboten. Bei Patienten, die neben der Behandlung mit IOPIDINE Herz-Kreislauf-Arzneimittel einnehmen, müssen Puls und Blutdruck häufig kontrolliert werden. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Gabe von Clonidin und anderen ähnlichen Wirksubstanzen angezeigt.

Wird mehr als ein topisches Ophthalmikum verabreicht, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinander liegen. Augensalben sollten zuletzt angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Kontrollierte Studien zum Einsatz von IOPIDINE bei Schwangeren liegen nicht oder nur begrenzt vor. Die Anwendung von IOPIDINE während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Jedoch wurde eine Embryotoxizität bei trächtigen Kaninchen festgestellt, die während des gesamten Zeitraumes der Organogenese eine Apraclonidin-Dosierung von $> 1,25$ mg/kg/Tag erhielten, die auch für die Muttertiere toxisch war. Das entspricht einer über 60-mal höheren systemischen Gabe (bezogen auf eine 50 kg schwere Person) von Apraclonidinhydrochlorid, als zur Behandlung mit IOPIDINE empfohlen wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apraclonidin nach der Anwendung am Auge in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit IOPIDINE sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Studien zur Abschätzung der Wirkung von topisch verabreichtem IOPIDINE auf die männliche oder weibliche Fertilität wurden nicht durchgeführt. Bei oraler Anwendung von Apraclonidin bei Ratten zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IOPIDINE hat einen mäßigen Einfluss auf die Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen.

Da Arzneimittel vom Clonidin-Typ Schwindelgefühl oder Somnolenz verursachen können, wird betroffenen Patienten geraten, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen. Fahrer und Personen, die Maschinen bedienen, sollten auf die Risiken hingewiesen werden, die mit der Anwendung des Arzneimittels verbunden sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung von Unbedenklichkeit und Sicherheit

In klinischen Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen okuläre Hyperämie, Augenjucken und Konjunktivitis; diese traten bei ca. 12-23 % der Patienten auf.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Organsystemen klassifiziert und werden folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden). In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

<u>Systemorganklasse</u>	<u>MedDRA-Terminologie der Nebenwirkung (v. 19.0)</u>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt:</i> Hypersensitivität
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Depression, Nervosität, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig:</i> Kopfschmerz, Geschmacksstörung <i>Gelegentlich:</i> Schwindelgefühl, Koordinationsstörungen, Somnolenz, Parästhesie
--------------------------------	---

Augenerkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Konjunktivitis, okulärer Pruritus, okuläre Hyperämie <i>Häufig:</i> Augenlidödem, trockenes Auge, Bindehautfollikel, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenlidrandverkrustung, verstärkte Tränensekretion, Augenbeschwerden <i>Gelegentlich:</i> Mydriasis, Keratitis, Keratopathie, Sehschärfe vermindert, Sehstörung, Photophobie, Verschwommensehen, Hornhauterosion, Hornhautinfiltrate, Blepharospasmus, Blepharitis, Augenlidptosis, Augenliderythem, Augenschmerzen, Augenödem, Augenliderkrankung, Augenlidschuppen, Augenlidretraktion, Erkrankungen der Bindehautgefäße, Bindehautödem, Augenausfluss, Augenreizung
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Brustkorbschmerz, periphere Ödeme, Arrhythmie
Erkrankungen des Gefäßsystems	<i>Gelegentlich:</i> Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> trockene Nasenschleimhaut <i>Gelegentlich:</i> Asthma, Dyspnoe, Rhinorrhoe, Parosmie, Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Mundtrockenheit <i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig:</i> Dermatitis <i>Gelegentlich:</i> Kontaktdermatitis, Gesichtsoedem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig:</i> Asthenie <i>Gelegentlich:</i> Unwohlsein, Ermüdung, Reizbarkeit
Untersuchungen	<i>Gelegentlich:</i> Hornhautfärbung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

IOPIDINE kann okuläre Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4). Die Reaktionen begannen im Durchschnitt nach 44 Tagen (Spanne 1-127 Tage).

In klinischen Studien betrug die Abbruchrate bei IOPIDINE insgesamt 15 %. Die häufigsten – zu einem Abbruch führenden – Nebenwirkungen waren (in absteigender Reihenfolge): okuläre Hyperämie, okulärer Pruritus, verstärkter Tränenfluss, okuläres Unbehagen, Lidödem, Mundtrockenheit und okuläre Missempfindungen.

Es sollte berücksichtigt werden, dass die alpha-2-adrenerge agonistische Wirkung von Apraclonidin eine Bradykardie bewirken kann. Zwar liegen aus klinischen Studien keine Berichte über Bradykardien im Zusammenhang mit IOPIDINE vor, doch sind vereinzelte Berichte nach Markteinführung eingegangen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall ei-

ner Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei lokaler Überdosierung lässt sich IOPIDINE mit lauwarmem Leitungswasser oder steriler physiologischer Kochsalzlösung aus dem Auge spülen.

Nach versehentlicher oder absichtlicher oraler Einnahme von Clonidin wurden folgende Reaktionen beschrieben: Blutdruckabfall, vorübergehende Hypertonie, Asthenie, Erbrechen, Reizbarkeit, Reflexabschwächung oder Areflexie, Lethargie, Somnolenz, Sedierung oder Koma, Blässe, Hypothermie, Bradykardie, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien, Mundtrockenheit, Miosis, Atemstillstand, Atemnot, Hypoventilation, Krampfanfall. Bei oraler Überdosierung besteht die Behandlung aus unterstützenden und symptomatischen Maßnahmen; wichtig ist, dass die Atemwege offengehalten werden. Die Hämodialyse ist von sekundärer Bedeutung, da höchstens 5 % des Wirkstoffes aus dem Blut entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika; Antiglaukomatosa und Miotika.
ATC-Code: SO1E A03.

Bei Apraclonidin handelt es sich um einen relativ selektiven α_2 -adrenergen Agonisten, der keine signifikante Membranstabilisierung (Lokalanästhesie) bewirkt. Bei Anwendung am Auge senkt Apraclonidin den Augeninnendruck und beeinflusst nur minimal kardiovaskuläre Parameter. Fluorofotometrische Kammerwasseruntersuchungen am Menschen lassen darauf schließen, dass die apraclonidininduzierte Reduktion des Augeninnendrucks an eine reduzierte Kammerwasserbildung gekoppelt ist. Ein Wirkbeginn lässt sich unter IOPIDINE normalerweise innerhalb einer Stunde feststellen, wobei eine maximale Drucksenkung drei bis fünf Stunden nach Gabe einer Einzeldosis verzeichnet wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Neuseeland-Albinokaninchen, die topische Apraclonidin-Gaben erhalten hatten, wurden nach zwei Stunden Spitzenkonzentrationen in Kammerwasser, Iris, Ziliarkörper und Linse erreicht. Die höchsten Konzentrationen wurden in der Hornhaut nachgewiesen, wo die Spitzenwerte auch zum frühesten Zeitpunkt verzeichnet wurden (nach 20 Minuten). In absteigender Reihenfolge (in Mikrogramm-Äquivalenten pro Gramm Gewebe) ergab sich für Apraclonidin folgende Verteilung: Hornhaut, Iris-Ziliarkörper, Kammerwasser, Linse und Glaskörper. Apraclonidin wurde mit einer Halbwertszeit von ca. zwei Stunden aus dem Kammerwasser eliminiert.

Bei dreimal täglicher topischer Gabe von IOPIDINE an beiden Augen bei Probanden wurde Apraclonidin in Plasmakonzentrationen von unter 1,0 ng/ml bestimmt. Ein Fließgleichgewicht stellte sich nach fünftägiger Verabreichung ein. Als Halbwertszeit des Präparates wurden acht Stunden errechnet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei intravenöser Verabreichung von Apraclonidin oder topischer Applikation am Auge kam es sowohl bei Katzen als auch bei Affen zu einer verminderten Durchblutung im vorderen Augenabschnitt, während der hintere Abschnitt (d. h. Netzhaut, Aderhaut und Sehnervenkopf) nicht betroffen war. Eine lokale Langzeitbehandlung, bei der eine Apraclonidinhydrochloridlösung von 15 mg/ml über einen Zeitraum von einem Jahr dreimal täglich am Auge bei Primaten eingesetzt wurde, ergab keine morphologischen Effekte, die auf eine Vasokonstriktion der vorderen oder hinteren Augenabschnitte hindeuten würden.

Obwohl keine Durchblutungsstudien am menschlichen Auge durchgeführt worden sind, weisen Untersuchungen am Tier auf die Unbedenklichkeit dieses Präparates bei der Behandlung des chronischen Glaukoms hin.

Akute Toxizität

Die LD₅₀ nach oraler Gabe lag zwischen 5 mg/kg (Maus) und 64 mg/kg (Ratte). Keine Letalität trat bei Primaten bei Dosen von 55 mg/kg auf.

Subchronische und chronische Toxizität

Orale Verabreichung

Über 13 Wochen erhielten Ratten und Mäuse Dosierungen bis zu 1,2 mg/kg/Tag bzw. 2 mg/kg/Tag oral. Todesfälle traten zwischen 1,2 mg/kg/Tag und 1,6 mg/kg/Tag auf. Gestörte Defäkation, geblähtes Abdomen und Korneatrübungen wurden beobachtet.

Lokale Verabreichung

Bei topischer okulärer Applikation von Apraclonidinhydrochloridlösungen am Kaninchen (alle 30 Minuten 2 Tropfen in ein Auge über einen Zeitraum von 6 Stunden) traten konzentrationsabhängig ab 5 mg/ml Irritationen von Konjunktiva und Kornea auf.

Kaninchen tolerierten eine Lösung von 15 mg/ml (2 Tropfen 3-mal täglich) über einen Zeitraum von einem Monat ohne Anzeichen einer systemischen Toxizität. Dennoch wurden Irritationen der Kornea und sporadisch minimale Korneatrübungen beobachtet.

Bei Affen, die 3-mal täglich okulär Apraclonidinhydrochloridlösungen von 5 mg/ml, 10 mg/ml und 15 mg/ml über einen Zeitraum von einem Jahr erhielten, wurden keine substanzbedingten systemischen Befunde oder Befunde am Auge erhoben.

Lokale Verträglichkeit

Bei der Prüfung auf sensibilisierende Eigenschaften am Meerschweinchen erwies sich Apraclonidinhydrochlorid als mäßig sensibilisierend.

Mutagenes und tumorigenes Potenzial

Mutagenitätsprüfungen in unterschiedlichen Standardsystemen verliefen mit Apraclonidinhydrochlorid negativ. Trotzdem wurde während dieser tumorigenen Studien von okulären (Keratitis) und renalen Auswirkungen berichtet.

Reproduktionstoxizität

Obwohl Untersuchungen an Ratten und Kaninchen keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergaben, wurde bei einer über 60-mal höheren systemischen Gabe als der therapeutischen Dosierung eine leichte fetale Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumacetat-Trihydrat
Natriumchlorid
Salzsäure und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Tropfflasche im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1-mal 5 ml oder 2-mal 5 ml in weißen LDPE-Tropfflaschen (DROP-TAINER®) mit einer LDPE Tropferspitze und einem weißen Polypropylen-Verschluss.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

30756.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Dezember 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Oktober 2010

10. STAND DER INFORMATION

13 Februar 2023

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

EP logo