

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IOPIDINE 5 mg/ml collirio, soluzione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 5 mg di Apraclonidina (come cloridrato).

Eccipienti con effetti noti:

1 ml di soluzione contiene 0,1 mg di benzalconio cloruro

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione da incolore a giallo pallido

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IOPIDINE 5 mg/ml è indicata come terapia aggiuntiva a breve termine del glaucoma cronico nei pazienti in trattamento con la massima terapia medica tollerata e che necessitano di un'ulteriore riduzione della pressione intraoculare (IOP) per ritardare il trattamento chirurgico o laser del glaucoma.

In molti pazienti, l'efficacia di IOPIDINE nell'abbassare la IOP diminuisce nel tempo. Sebbene in alcuni pazienti il trattamento con IOPIDINE sia stato efficace per periodi prolungati, in molti altri il beneficio è durato meno di un mese.

La somministrazione di IOPIDINE può non produrre beneficio aggiuntivo in pazienti già in trattamento con due farmaci inibenti la produzione di umore acqueo (es. beta-bloccanti più inibitori dell'anidrasi carbonica) come elemento della loro massima terapia medica tollerata. Ciò è dovuto al fatto che anche IOPIDINE agisce come inibente della produzione dell'umore acqueo e l'aggiunta di un terzo farmaco con questa proprietà può non ridurre in maniera significativa la IOP.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una goccia di IOPIDINE tre volte al giorno nell'occhio(i) affetto(i). Poiché IOPIDINE viene somministrata insieme ad altre terapie oftalmiche antiglaucoma, si deve aspettare circa cinque minuti tra l'instillazione di un farmaco e il successivo al fine di evitare il fenomeno di wash-out della precedente somministrazione. Gli unguenti oftalmici devono essere somministrati per ultimi. Se, per qualsiasi ragione, una goccia di IOPIDINE non rimane nell'occhio, il paziente deve ripetere l'instillazione mettendo un'altra goccia nell'occhio. Dal momento che è possibile riscontrare una perdita di efficacia nel tempo (tachifilassi), si raccomanda una terapia massima di un mese anche se alcuni pazienti hanno avuto beneficio con trattamenti per periodi superiori.

Non ci sono speciali precauzioni per la somministrazione negli anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IOPIDINE nei bambini non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso oftalmico.

Dopo aver tolto il tappo, se l'anello di sicurezza si è allentato rimuoverlo prima di usare il prodotto.

Si raccomanda di occludere delicatamente il dotto nasolacrimale o chiudere la palpebra dopo l'instillazione. In questo modo si può ridurre l'assorbimento sistemico dei medicinali somministrati per via oculare e ne deriva una riduzione degli effetti collaterali sistemici.

4.3 Controindicazioni

- IOPIDINE è controindicata nei pazienti con storia di gravi o incontrollate e instabili malattie cardiovascolari, inclusa l'ipertensione arteriosa grave e incontrollata.
- IOPIDINE è controindicata nei bambini
- IOPIDINE è controindicata nei pazienti con ipersensibilità ad uno qualsiasi dei componenti o alla clonidina somministrata per via sistemica e nei pazienti in trattamento con inibitori della monoamminossidasi, simpaticomimetici per via sistemica o antidepressivi triciclici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nonostante negli studi clinici su pazienti glaucomatosi si sia osservato che la somministrazione topica di IOPIDINE ha minimo effetto sulla frequenza cardiaca o sulla pressione sistemica, anche in presenza di malattie cardiovascolari, deve essere considerata la possibilità di insorgenza di una crisi vasovagale e si deve usare cautela nei pazienti che abbiano in precedenza manifestato tale genere di episodi.

IOPIDINE deve essere usata con cautela nei pazienti con storia di angina, grave insufficienza coronarica, recente infarto del miocardio, manifesta insufficienza cardiaca, ipertensione, malattie cardiovascolari inclusa l'apoplezia, malattie cerebrovascolari, sindrome di Parkinson, insufficienza renale cronica, malattia di Raynaud o tromboangiite obliterante.

Cautela e controlli vanno effettuati nei pazienti depressi in quanto apraclonidina ha, in alcuni rari casi, provocato depressione.

Nel glaucoma terminale, si deve sospendere il trattamento con IOPIDINE se, in seguito alla sua somministrazione, si osserva un'immediata diminuzione della vista.

Come tutti i pazienti affetti da glaucoma in trattamento con la massima terapia medica tollerata, i soggetti in trattamento con IOPIDINE al fine di posticipare l'intervento chirurgico devono essere sottoposti a frequenti controlli e il trattamento deve essere interrotto se si riscontra un significativo rialzo della pressione endoculare. La riduzione di efficacia che si manifesta nel tempo nella maggior parte dei pazienti ha carattere individuale e un tempo di manifestazione variabile, per cui va accuratamente controllata. In aggiunta, a questi pazienti deve essere effettuato periodicamente un esame del campo visivo.

Non sono disponibili dati sull'uso topico di apraclonidina nei pazienti con insufficienza renale o epatica. L'assorbimento sistemico di apraclonidina in seguito a somministrazione topica è basso, con livelli plasmatici inferiori a 1,0 ng/ml. Comunque, si consiglia un attento controllo dei pazienti con insufficiente funzionalità renale o epatica. Considerando il parziale metabolismo epatico di clonidina somministrata per via sistemica, nei pazienti con alterata funzionalità epatica si consiglia un attento controllo dei parametri cardiovascolari.

L'uso di IOPIDINE può provocare una reazione di intolleranza oculare che si manifesta attraverso sintomi, non sempre tutti contemporaneamente presenti, quali iperemia oculare, prurito oculare, fastidio oculare, aumento della lacrimazione, anomala sensibilità oculare ed edema delle palpebre e della congiuntiva (si veda paragrafo 4.8). Se si manifestano tali sintomi, si deve sospendere l'uso di IOPIDINE. Inoltre, dati preclinici indicano che ci possono essere pazienti che sviluppano una reazione di sensibilizzazione in seguito a un uso prolungato del prodotto. Le reazioni di intolleranza oculare sono più frequenti nei pazienti trattati per più di un mese.

Nel caso di un aumento della pressione endoculare, l'interruzione del trattamento deve coincidere con l'inizio di una terapia alternativa o con l'intervento chirurgico.

Dal momento che apraclonidina è un potente depressore della pressione endoculare, si devono seguire attentamente i pazienti in cui si osserva un'eccessiva diminuzione pressoria.

IOPIDINE contiene il conservante benzalconio cloruro, che può causare irritazione oculare ed è noto che può provocare un'alterazione del colore delle lenti a contatto morbide. Evitare il contatto con lenti a contatto morbide. Pertanto, i pazienti devono rimuovere le lenti a contatto prima dell'instillazione di IOPIDINE ed essere avvisati di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione prima di indossare le lenti a contatto.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

IOPIDINE è controindicata nei pazienti che assumono inibitori delle monoaminossidasi, simpaticomimetici sistemici o antidepressivi triciclici (vedere paragrafo 4.3).

Visti i livelli plasmatici di apraclonidina a seguito della somministrazione topica oculare, si ritiene basso il rischio di interazioni clinicamente rilevanti. Non sono state osservate interazioni farmacologiche nei pazienti che, durante gli studi clinici, ricevevano terapie concomitanti per il glaucoma, per altri disturbi oculari o per altre malattie sistemiche. Sebbene durante gli studi clinici con IOPIDINE non siano state identificate interazioni specifiche con farmaci topici antiglaucoma o farmaci per uso sistemico, deve essere considerata la possibilità di un effetto additivo o di potenziamento con sostanze depressive del SNC (alcol, barbiturici, oppiacei, sedativi, anestetici). Esiste la possibilità teorica che l'uso di IOPIDINE con simpaticomimetici topici possa provocare un rialzo della pressione sistemica, per cui si deve controllare la pressione arteriosa nei pazienti ai quali si intende prescrivere questa associazione di farmaci.

Usare cautela con i pazienti che assumono antidepressivi triciclici, che possono influenzare il metabolismo e l'assorbimento delle amine circolanti.

Associando clonidina sistemica a terapie neurolettiche è stato segnalato un effetto ipotensivo additivo. La clonidina sistemica può inibire la produzione di catecolamine in risposta a ipoglicemia indotta da insulina e mascherare segni e sintomi di ipoglicemia.

Poiché apraclonidina può ridurre la pressione del sangue e la frequenza cardiaca, usare cautela nell'assunzione di farmaci quali beta-bloccanti (oftalmici e sistemici), antipertensivi e glicosidi cardiaci. Controllare frequentemente il polso e la pressione arteriosa ai pazienti in trattamento con farmaci cardiovascolari e IOPIDINE. Usare attenzione nel somministrare contemporaneamente clonidina e altri farmaci con profilo farmacologico simile.

Se il paziente fa uso di più farmaci oftalmici topici, è necessario somministrarli ad almeno 5 minuti di distanza l'uno dall'altro. Gli unguenti oftalmici devono essere somministrati per ultimi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono, o sono in numero limitato, gli studi con IOPIDINE nelle donne in gravidanza.

L'uso di IOPIDINE non è raccomandato durante la gravidanza.

Studi sugli animali hanno dimostrato assenza di effetti teratogeni nei ratti e nei conigli. Si è osservata embriotossicità in seguito alla somministrazione in coniglie gravide di dosi orali di apraclonidina risultate tossiche anche per le madri (dosi superiori a 1,25 mg/kg/die), somministrate per l'intero periodo dell'organogenesi a un livello di esposizione (mg/kg/die) di oltre 60 volte superiore ai livelli raccomandati di IOPIDINE collirio per una persona del peso di 50 kg.

Allattamento

Non è noto se apraclonidina somministrata per via topica è escreta nel latte materno.

Non è da escludersi un rischio per neonati/lattanti. Durante il trattamento con IOPIDINE bisogna sospendere l'allattamento al seno.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto della somministrazione topica oculare di IOPIDINE sulla fertilità maschile o femminile. Nei ratti non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità dopo somministrazione orale di apraclonidina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IOPIDINE altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Poiché i farmaci clonidino-simili possono causare vertigini o sonnolenza, in questa evenienza si sconsigliano la guida e l'utilizzo di macchinari. Guidatori e manovratori di macchinari devono essere coscienti dei rischi correlati all'uso di questo farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Negli studi clinici nei quali è stata somministrata IOPIDINE, le reazioni avverse più comuni sono state iperemia oculare, prurito oculare e congiuntivite, rilevate in una percentuale di pazienti compresa tra il 12% e il 23% .

Le reazioni avverse di seguito elencate sono state classificate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito MedDRA (v. 19.0)
Infezioni ed infestazioni	Comune: riniti
Disturbi del sistema immunitario	Non nota: ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Non comune: depressione, nervosismo, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Comune: mal di testa, disgeusia Non comune: vertigini, anomalie della coordinazione, sonnolenza, parestesia

Patologie dell'occhio	<p>Molto comune: congiuntivite, prurito oculare, iperemia oculare</p> <p>Comune: edema palpebrale, secchezza oculare, congiuntivite follicolare, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, formazione di croste sul margine palpebrale, aumento della lacrimazione, fastidio oculare</p> <p>Non comune: midriasi, cheratite, cheratopatia, riduzione dell'acuità visiva, compromissione della vista, fotofobia, vista offuscata, erosione corneale, infiltrati corneali, blefarospasmo, blefarite, ptosi palpebrale, eritema palpebrale, dolore oculare, edema oculare, disturbo palpebrale, desquamazione delle palpebre, retrazione palpebrale, disturbi vascolari della congiuntiva, edema congiuntivale, secrezioni oculari, irritazione oculare</p>
Patologie cardiache	Non comune: dolore al torace, edema periferico, aritmia
Patologie vascolari	Non comune: vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p>Comune: secchezza delle mucose nasali</p> <p>Non comune: asma, dispnea, rinorrea, parosmia, irritazione della gola</p>
Patologie gastrointestinali	<p>Comune: bocca secca</p> <p>Non comune: nausea, costipazione</p>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p>Comune: dermatite</p> <p>Non comune: dermatite da contatto, edema facciale</p>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune: mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p>Comune: astenia</p> <p>Non comune: malessere, affaticamento, irritabilità</p>
Esami diagnostici	Non comune: macchie corneali

Descrizione di eventi avversi selezionati

L'uso di IOPIDINE può provocare una reazione di intolleranza oculare (vedere paragrafo 4.4). Il tempo medio di insorgenza di queste reazioni è di 44 giorni (range 1 - 127 giorni).

Negli studi clinici, la percentuale di interruzioni correlate a IOPIDINE è stata del 15%, mentre gli eventi che più frequentemente ne sono stati causa sono stati, in ordine decrescente di frequenza, iperemia oculare, prurito oculare, aumento della lacrimazione, fastidio oculare, edema palpebrale, secchezza delle fauci, anomala sensibilità oculare.

Tenere in considerazione la possibilità che si manifesti bradicardia per l'azione di agonista alfa-2-adrenergico di apraclonidina. Sebbene non sia mai stata segnalata bradicardia nel corso degli studi clinici condotti con

IOPIDINE sono stati ricevuti rapporti occasionali durante la sorveglianza in seguito alla commercializzazione del farmaco.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

IOPIDINE può essere eliminata dall'occhio mediante lavaggio con acqua tiepida o soluzione salina sterile.

È stato riportato che l'ingestione accidentale o intenzionale di clonidina provoca ipotensione, ipertensione transitoria, astenia, vomito, irritabilità, riflessi assenti o attenuati, letargia, sonnolenza, sedazione o coma, pallore, ipotermia, bradicardia, difetti nella conduzione, aritmie, secchezza delle fauci, miosi, apnea, depressione respiratoria, ipoventilazione e crisi epilettiche. Il trattamento di un sovradosaggio orale richiede una terapia di supporto e sintomatica; le vie aeree devono essere mantenute pervie. L'emodialisi è di limitato valore in quanto riesce a rimuovere solo il 5% del farmaco circolante.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici: preparati antiglaucoma e miotici.

Codice ATC: S01E A03.

Apraclonidina è un agonista alfa-2-adrenergico relativamente selettivo che non possiede significativa attività stabilizzante di membrana (anestetico locale). Quando instillata nell'occhio, apraclonidina riduce la pressione endoculare. Apraclonidina per uso oftalmico ha minimi effetti sui parametri cardiovascolari. Studi di fluorofotometria dell'umore acqueo nell'uomo suggeriscono che il meccanismo dell'azione ipotensiva oculare di apraclonidina è collegato alla riduzione della formazione di umore acqueo. L'insorgenza dell'azione di IOPIDINE® può di solito essere osservata entro un'ora dalla somministrazione e la massima riduzione della pressione endoculare si manifesta di solito entro 3-5 ore dalla somministrazione di una dose singola.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito alla somministrazione topica oculare di apraclonidina in conigli bianchi New Zealand, si sono ottenuti picchi di concentrazione nell'umore acqueo, iride, corpo ciliare e cristallino dopo due ore dalla somministrazione. La cornea ha mostrato la più alta concentrazione nel minor tempo (20 minuti). La distribuzione tissutale di apraclonidina dalla più alta alla più bassa concentrazione in microgrammi equivalenti per grammo di tessuto si è osservata rispettivamente nella cornea, nell'iride-corpo ciliare, nell'umore acqueo, nel cristallino e nel vitreo. È stato determinato che l'emivita di eliminazione di apraclonidina dall'umore acqueo è di circa due ore.

La concentrazione plasmatica di apraclonidina in seguito a somministrazione topica in entrambi gli occhi tre volte al giorno di IOPIDINE a volontari sani è risultata inferiore a 1,0 ng/ml. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo cinque giorni di trattamento ed è stato valutato che l'emivita del farmaco è di otto ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione di apraclonidina per via endovenosa e via topica oculare nel gatto e nella scimmia riduce il flusso ematico nel segmento anteriore, mentre non altera il flusso del segmento posteriore (retina, coroide, testa del nervo ottico). Il trattamento cronico oculare di primati con apraclonidina cloridrato 15 mg/ml tre

volte al giorno per un anno non ha provocato alterazioni morfologiche indicative di vasocostrizione dei segmenti anteriore e posteriore dell'occhio. Non sono stati condotti studi sul flusso ematico oculare nell'uomo, ma gli studi sull'animale costituiscono una base per la sicurezza d'uso del farmaco nel trattamento del glaucoma cronico.

Tossicità acuta

La LD₅₀ orale è compresa tra 5 mg/kg (topo) e 64 mg/kg (ratto); con dosi fino a 55 mg/kg non si sono registrate morti nei primati.

Tossicità subcronica e cronica

Somministrazione orale

Ratti e topi sono stati trattati per 13 settimane con dosi giornaliere fino a 1,2 mg/kg e 2 mg/kg, rispettivamente. Si sono registrati decessi con somministrazioni da 1,2 mg/kg/die a 1,6 mg/kg/die. Sono stati rilevati disturbi della defecazione, distensione addominale e offuscamento corneale.

Somministrazione topica

La somministrazione topica oculare di soluzioni di apraclonidina cloridrato (2 gocce instillate in un occhio ogni 30 minuti per 6 ore) ha provocato nel coniglio irritazione congiuntivale e corneale dose-dipendente a partire da 5 mg/ml.

I conigli hanno tollerato soluzioni di 15 mg/ml (2 gocce tre volte al giorno) per un periodo di un mese senza manifestare segni di tossicità sistemica. Tuttavia, sono state riscontrate irritazione congiuntivale e, sporadicamente, minime opacizzazioni corneali.

Nelle scimmie trattate per via topica oculare tre volte al giorno per un anno con soluzioni contenenti apraclonidina cloridrato alla concentrazione di 5, 10 e 15 mg/ml non sono stati rilevati effetti tossici oftalmici o sistemici.

Tollerabilità locale

La valutazione del potenziale sensibilizzante nel porcellino d'India ha mostrato che apraclonidina cloridrato è moderatamente sensibilizzante.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Tutti i test di mutagenesi di apraclonidina cloridrato effettuati hanno dato risultati negativi. Tuttavia, durante gli studi di cancerogenesi sono stati riportati effetti oculari (cheratiti) e renali.

Tossicità della funzione riproduttiva

Sebbene gli studi condotti nel ratto e nel coniglio non abbiano fatto sospettare un'azione teratogena, una lieve tossicità fetale è stata riscontrata con dosi 60 volte superiori a quelle terapeutiche.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Sodio acetato (tridrato)
Sodio cloruro

Acido cloridrico e/o sodio idrossido (per regolazione del pH)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

4 settimane dopo la prima apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone DROP-TRAINER in LDPE da 5 o 10 ml, con contagocce in LDPE naturale e capsula di chiusura in polipropilene bianco.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Largo Umberto Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 029823010 – 5 mg/ml collirio, soluzione – 1 flacone in LDPE da 5 ml con contagocce
AIC n. 029823022 – 5 mg/ml collirio, soluzione – 1 flacone in LDPE da 10 ml con contagocce

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: maggio 1996

Data del rinnovo più recente: ottobre 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO