

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iopidine 0,5 % - Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml (ca. 30 Tropfen) Lösung enthält als Wirkstoff Apraclonidinhydrochlorid 5,75 mg (entspricht 5,0 mg/ml Augentropfenlösung Apraclonidin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Benzalkoniumchlorid 0,01% als Konservierungsmittel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.
Farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Iopidine 0,5 % - Augentropfen sind als Zusatztherapeutikum zur Kurzzeitbehandlung des chronischen Glaukoms bei Patienten indiziert, deren bestehende Therapie die maximale Verträglichkeit erreicht hat, die jedoch auf eine zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks angewiesen sind, um eine Laserbehandlung oder eine Glaukomoperation hinauszuzögern.

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 0,5 % - Augentropfen nicht erwartet werden. Da auch Iopidine 0,5 % - Augentropfen die Produktion des Kammerwassers senken, wird der Augeninnendruck durch ein drittes Therapeutikum mit diesem Wirkmechanismus möglicherweise nicht signifikant verringert.

Iopidine 0,5% - Augentropfen werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dreimal täglich einen Tropfen Iopidine 0,5% - Augentropfen in das (die) erkrankte(n) Auge(n) eintropfen.

Kinder und Jugendliche

Iopidine 0,5% - Augentropfen werden bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen und dürfen bei Kindern unter einem Jahr nicht angewendet werden. Es besteht ein Risiko schwerwiegender systemischer Nebenwirkungen, welche bereits nach einer Einzeldosis auftreten können (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei älteren Patienten

Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind beim Einsatz von Iopidine 0,5% - Augentropfen bei älteren Patienten nicht zu beachten.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Da Iopidine 0,5 % - Augentropfen in Kombination mit anderen lokalen Glaukomtherapeutika angewendet werden, sollte ein Abstand von etwa fünf Minuten zwischen den jeweiligen Applikationen liegen, um ein Ausspülen des zuerst verabreichten Arzneimittels zu verhindern. Augensalben sollten zuletzt angewendet werden.

Sollte ein Tropfen Iopidine 0,5 % - Augentropfen nicht im Bindehautsack verbleiben, so kann ein weiterer Tropfen verabreicht werden.

Es wird empfohlen, nach der Applikation den Tränen-Nasengang kurzfristig abzurücken oder das Augenlid zu schließen. Dieses Vorgehen kann die systemische Aufnahme von ophthalmologisch verabreichten Arzneimitteln reduzieren und damit zu einem verminderten Auftreten von systemischen Nebenwirkungen führen.

Es ist darauf zu achten, dass die Tropferspitze der Flasche nicht mit den Augenlidern, dem umgebenden Bereich und anderen Oberflächen in Berührung kommt, um eine Verunreinigung der Tropferspitze und der Lösung zu vermeiden.

Hinweis für Kontaktlinsenträger: siehe Abschnitt 4.4

Dauer der Anwendung

Bei den meisten Patienten lässt die von Iopidine 0,5 % - Augentropfen erzielte Senkung des Augeninnendrucks mit der Zeit nach. Zwar sind Iopidine 0,5 % - Augentropfen in einigen Fällen erfolgreich als Langzeittherapeutikum eingesetzt worden, bei den meisten Patienten ist jedoch ein Behandlungszeitraum von weniger als einem Monat sinnvoll.

Aufgrund von Wirkverlust bei wiederholter, langzeitiger Anwendung (Tachyphylaxie) wird daher eine maximale Behandlungsdauer von einem Monat empfohlen. Jedoch kann für manche Patienten nach ärztlicher Entscheidung eine längere Behandlung mit Iopidine 0,5 % - Augentropfen von Nutzen sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil oder gegenüber Clonidin.
- Patienten, die bereits MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva oder Sympathomimetika einnehmen.
- Kinder unter 1 Jahr, aufgrund des Risikos systemischer Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Nur zur topischen Anwendung am Auge geeignet.

Nicht zur Injektion oder zur Einnahme.

Bei den meisten Patienten stellt sich im Laufe der Zeit ein Verlust der Wirkung ein. Dies geschieht zu individuell unterschiedlichen Zeitpunkten und die Patienten müssen daher streng überwacht werden.

Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sollten mit Vorsicht behandelt werden und die Möglichkeit eines vasovagalen Anfalles sollte bei dieser Patientengruppe in Betracht gezogen werden. Iopidine 0,5 % - Augentropfen sollten bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Angina pectoris, schweren koronaren Herzerkrankungen, frischem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, zerebrovaskulären Erkrankungen, chronischer Niereninsuffizienz, Raynaud-Syndrom oder Thromboangiitis obliterans und bei Patienten mit unkontrollierten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich schwerem unkontrolliertem Bluthochdruck mit Vorsicht eingesetzt werden.

Vorsicht und Überwachung sind bei depressiven Patienten erforderlich, da die Verabreichung von Apraclonidin in seltenen Fällen mit einer depressiven Verstimmung einhergeht.

Die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn es bei fortgeschrittenem Glaukom unmittelbar nach Anwendung von Iopidine 0,5 % - Augentropfen zu einem Sehverlust kommt.

Vorsichtsmaßnahmen

Zur topischen Gabe von Apraclonidin an Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Zwar ist die systemische Resorption von Apraclonidin 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 strukturverwandte Substanz Clonidin zum Teil in der Leber metabolisiert wird und ihre Halbwertszeit bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion deutlich erhöht ist. Aus diesem Grund ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion auch eine strenge Kontrolle der Herz-Kreislauf-Parameter angezeigt.

Wie bei allen Glaukompatienten, deren medikamentöse Therapie die Höchstdosierung erreicht hat, und die mit Iopidine 0,5 % - Augentropfen behandelt werden, um einen chirurgischen Eingriff hinauszuzögern, wird auch hier eine strenge Verlaufüberwachung empfohlen und die Behandlung sollte bei einem signifikanten Druckanstieg abgesetzt werden. Bei Therapieabbruch aufgrund steigenden Augeninnendrucks muss unmittelbar zu einer alternativen medikamentösen Behandlung gewechselt werden, bzw. eine operative Druckentlastung erfolgen.

Die Anwendung von Iopidine 0,5% - Augentropfen kann zu allergischen Reaktionen am Auge mit dem Auftreten aller oder einzelner Symptome wie okulärer Hyperämie, Augenjucken, okulärem Missempfinden, vermehrtem Tränenfluss, Unbehagen, Lidödem und Bindehautödem (siehe Abschnitt 4.8) führen. Beim Auftreten entsprechender Symptome ist die Behandlung abzusetzen. Präklinische Daten weisen auch auf die Entwicklung einer Kontaktsensibilisierung bei wiederholter Anwendung hin. Okuläre Unverträglichkeiten treten häufiger bei Patienten auf, die länger als einen Monat behandelt werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält Benzalkoniumchlorid.

Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen. Während der Behandlung mit Iopidine 0,5% - Augentropfen sind Kontaktlinsen zu vermeiden, da das beinhaltete Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid Reizungen verursachen und weiche Kontaktlinsen verfärben kann. Soweit Patienten ihre Kontaktlinsen tragen dürfen, müssen sie angewiesen werden, die Kontaktlinsen vor Anwendung dieses Arzneimittels herauszunehmen und sie nach frühestens 15 Minuten wieder einzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Iopidine 0,5% - Augentropfen sind bei Patienten, die Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer) einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Während der klinischen Studien 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.

Ipidine 0,5 % - Augentropfen wurden als Zusatztherapie mit topischem Epinephrin und Dipivefrin ohne Anzeichen unerwünschter Interaktionen verabreicht.

Bei kombinierter Gabe von Ipidine 0,5 % - Augentropfen und topischen Sympathomimetika ergibt sich jedoch theoretisch die Möglichkeit einer systemischen Blutdrucksteigerung; der Blutdruck sollte daher zu Beginn einer solchen Kombinationstherapie gemessen werden. Ipidine 0,5% - Augentropfen sind bei Patienten, die Sympathomimetika einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht die Möglichkeit einer additiven oder potenzierten Wirkung mit zentral dämpfenden Arzneimitteln; bei gleichzeitiger Anwendung von trizyklischen Antidepressiva ist teilweise eine Abschwächung des blutdrucksenkenden Effekts von systemisch gegebenem Clonidin beschrieben worden. Es ist nicht bekannt, ob trizyklische Antidepressiva die augeninnendrucksenkende Wirkung von Ipidine 0,5 % - Augentropfen vermindern. Zur Konzentration von Katecholaminen im Blut nach Absetzen von Apraclonidin liegen keine Informationen vor. Trizyklische Antidepressiva können den Stoffwechsel und die Aufnahme von Katecholaminen beeinflussen. Ipidine 0,5% - Augentropfen sind bei Patienten, die trizyklische Antidepressiva einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
da sie

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 verschleiern.

Da Apraclonidin zu Puls- und Blutdrucksenkung führen kann, ist Vorsicht beim Einsatz von Arzneimitteln wie Betablockern (ophthalmologischen oder systemischen), Antihypertonika und Herzglykosiden geboten. Bei Patienten, die neben der Behandlung mit Ipidine 0,5 % - Augentropfen Herz-Kreislauf-Arzneimittel einnehmen, müssen Puls und Blutdruck häufig kontrolliert werden.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Gabe von Clonidin und anderen ähnlichen Wirksubstanzen angezeigt.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zum Einsatz von Ipidine 0,5 % - Augentropfen bei Schwangeren liegen keine oder limitierte Daten vor.

Untersuchungen zeigen allerdings an Ratten Dosis-abhängige mütterliche Toxizität und bei Kaninchen direkte embryotoxische Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Ipidine 0,5 % -Augentropfen werden während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apraclonidin nach der Anwendung am Auge in die Muttermilch übertritt. Ein mögliches Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Anwendung von Ipidine 0,5 % - Augentropfen sollte abgestillt werden.

Fertilität

Studien zu Auswirkungen der topischen Anwendung von Iopidine 0,5 % - Augentropfen am Auge auf die männliche bzw. weibliche Fertilität wurden nicht durchgeführt. Nach oraler Verabreichung von Apraclonidin an Ratten wurde kein Einfluss auf die Fertilität beobachtet.

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

Dieses Arzneimittel kann Schwindel und Müdigkeit verursachen. Patienten, die Iopidine 0,5 % - Augentropfen anwenden, sollten über diese Nebenwirkungen informiert und angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen betrug etwa 41 Tage (1-169 Tage). Die allgemeine Abbruchrate für Iopidine 0,5 % - Augentropfen lag bei < 10 %. Die am häufigsten (> 1 % der Patienten) zu einem Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen waren okuläre Hyperämie, Augenjucken, okuläres Unbehagen, vermehrtes Tränen und Mundtrockenheit.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklassen	MedDRA Terminologie der Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt:</i> Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Depression, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, Geschmacksmisempfindungen <i>Gelegentlich:</i> Schwindelgefühl, Koordinationsstörungen, Benommenheit Geruchstäuschungen
Augenerkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Konjunktivitis, Pruritus, Hyperämie <i>Häufig:</i> Lidödem, trockenes Auge, Bindehautfollikel, Fremdkörpergefühl, Lidrandverkrustung, verstärkte Tränensekretion, Unbehagen <i>Gelegentlich:</i> Mydriasis, Keratitis, Keratopathie, Sehstörungen, verminderte Sehschärfe, Photophobie, Hornhautverfärbung, Verschwommensehen, Hornhautinfiltrat, Hornhauterosion, Blepharospasmus, Blepharitis, Blepharokonjunktivitis, Ptosis, Liderythem, Lidfunktionsstörung, Lidretraktion,

Systemorganklassen	MedDRA Terminologie der Nebenwirkung
	Schmerzen, Ödeme, vaskuläre Störungen der Bindehaut (Bindehautblässe), Bindehautödem, Augenabsonderung, Reizung, Lidschuppenbildung
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> peripheres Ödem, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> Trockene Nasenschleimhaut <i>Gelegentlich:</i> Atemnot, Rhinorrhoe, Rachenreizung, Asthma
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 Knochenerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Muskelschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig:</i> Schwächegefühl <i>Gelegentlich:</i> Brustschmerzen, Unwohlsein, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Reizbarkeit

Die Möglichkeit einer Bradykardie aufgrund des α_2 -adrenergen Effekts von Apraclonidin muss in Betracht gezogen werden. Obwohl es in klinischen Prüfungen von Iopidine 0,5 % - Augentropfen keine Hinweise auf Bradykardien gab, wurden einzelne Fallberichte nach Zulassung bekannt.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Nebenwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Iopidine 0,5 % - Augentropfen sind für Kinder unter 1 Jahr kontraindiziert. Bei Neugeborenen und Babys unter 1 Jahr wurden Reaktionen wie Lethargie, Bradykardie und verringerte Sauerstoffsättigung berichtet, die bereits nach Verabreichung einer einzigen Dosis Apraclonidin aufgetreten waren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.9).

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 einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine okulare Überdosis lässt sich mit lauwarmem Leitungswasser aus dem Auge spülen.

Eine topische oder orale Überdosierung von Apraclonidin kann sich durch folgende Symptome, besonders bei Kindern, äußern: Blutdruckabfall, Lethargie, Benommenheit, Bradykardie, Hypoventilation und Krampfanfälle.

Die Notfallmaßnahmen bestehen aus einer unterstützenden und symptomatischen Behandlung; wichtig ist, dass die Atemwege offen gehalten werden. Die Hämodialyse ist von untergeordneter Bedeutung, da höchstens 5 % des Wirkstoffes aus dem Blut entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Sympathomimetika in der Glaukomtherapie
ATC-Code: S01EA03

Bei Apraclonidin handelt es sich um einen relativ selektiven α_2 -adrenergen Agonisten, der keine signifikante membranstabilisierende (lokanästhetische) Aktivität besitzt.

Bei Anwendung am Auge senkt Apraclonidin den Augeninnendruck und beeinflusst nur minimal kardiovaskuläre Parameter. Ein Wirkbeginn lässt sich unter Iopidine 0,5% -Augentropfen normalerweise innerhalb einer Stunde feststellen, wobei eine maximale Drucksenkung normalerweise drei bis fünf Stunden nach Gabe einer Einzeldosis verzeichnet wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Im Allgemeinen erscheinen unerwünschte systemische Wirkungen von Apraclonidin weniger wahrscheinlich als von Clonidin, bedingt durch Unterschiede in der Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe. Apraclonidin ist deutlich weniger lipophil und dringt daher nach topischer Anwendung weit weniger durch die Blut-Kammerwasser-Schranke als Clonidin. Dies führt zu geringerer systemischer Resorption.

Bei weniger als 1 % der Patienten wurde jedoch unregelmäßiger Herzschlag berichtet. Mindestens ein Patient erlitt nach üblicher Dosierung des Wirkstoffes einen vasovagalen Anfall, wobei ein kausaler Zusammenhang mit Apraclonidin nicht erwiesen ist. Apraclonidin hat ein minimales Potenzial, Sedierung und andere Wirkungen im Nervensystem zu verursachen.

Wirkungen am Auge:

Iopidine 0,5 % - Augentropfen führen nicht zu Miosis oder Myopie, wie sie gemeinhin mit cholinergen Wirkstoffen in Verbindung gebracht werden.

Bei gesunden Probanden, die einseitig mit Apraclonidin 1 % behandelt worden waren, wurde im kontralateralen Auge ein verminderter Augeninnendruck beobachtet. Während der 7-stündigen Nachbeobachtungszeit wurde im behandelten Auge eine maximale Erniedrigung um $6,5 \pm 4,3$ mm Hg (entsprechend einer Abnahme um $37,3 \% \pm 20,4 \%$ gegenüber dem Ausgangswert) gemessen, im kontralateralen Auge eine maximale Erniedrigung um $2,7 \pm 3,4$ mm Hg (entsprechend einer Abnahme um $14,9 \% \pm 19 \%$ gegenüber dem Ausgangswert).

Wirkmechanismus

Der genaue Mechanismus der Augeninnendruck-senkenden Wirkung von Iopidine 0,5 % - Augentropfen ist nicht vollständig aufgeklärt. Studien an Menschen weisen darauf hin, dass die Hauptwirkung von Apraclonidin in einer Reduktion der Kammerwasserbildung besteht. Im Unterschied zu Betablockern und Epinephrin reduziert Apraclonidin den Kammerwasserfluss sowohl tagsüber als auch während des nächtlichen Schlafes. Dieser Wirkmechanismus könnte für die

zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks durch Apraclonidin bei Patienten verantwortlich sein, die Betablocker oder die maximal verträgliche Therapie erhalten.

Es wurde postuliert, dass die durch diese Wirkstoffe reduzierte Bildung von Kammerwasser hauptsächlich durch eine Verengung der afferenten Gefäße der Ziliarfortsätze erreicht wird.

Kinder und Jugendliche

Die erhöhte Empfindlichkeit von (Klein-)Kindern kann erklärt werden durch Unreife der Blut-Hirn-Schranke, im Verhältnis zur Körpergröße erhöhter Dosis, nicht ausgereiftem Stoffwechsel, nicht ausgereifter Exkretion und erhöhter Rezeptor-Empfindlichkeit. Dies deckt sich mit der publizierten wissenschaftlichen Literatur (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Daten

Die Wirksamkeit von Iopidine 0,5 % - Augentropfen wurde in 6 klinischen Studien mit 192 Patienten gezeigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach topischer okularer Anwendung wird Apraclonidin ins Auge resorbiert, und geringe Konzentrationen werden im Körperkreislauf gefunden. Bei gesunden Probanden wurden 5 Stunden nach Anwendung von Apraclonidin 0,5 % an beiden Augen mittlere Plasmakonzentrationen von $0,8 \pm 0,5$ ng/ml gemessen. Acht Stunden nach der Verabreichung betrug der Plasmaspiegel $0,6 \pm 0,3$ ng/ml.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach topischer Anwendung von Apraclonidin in einer Studie mit Probandinnen wurde eine Tendenz steigender Plasma-Exposition (linear) mit steigender Apraclonidin-Konzentration bemerkt.

PK/PD-Beziehung

In einer Studie an Probandinnen, bei denen Apraclonidin topisch am Auge angewendet wurde, ergab sich keine klare Korrelation zwischen systemischer Exposition gegenüber dem Wirkstoff und dem Ausmaß der Reduktion des Augeninnendrucks.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus präklinischen Daten zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen sich keine besonderen Gefahren für den Menschen ableiten.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Apraclonidin.

In Reproduktions- und Fertilitätsstudien an Ratten wurden nach oraler Verabreichung von 0,5 mg/kg/Tag (entsprechend dem 12,5-fachen der für Menschen empfohlenen Dosierung am Auge) keine unerwünschten Effekte beobachtet. Andererseits waren orale Dosierungen von 0,25 mg/kg/Tag (entsprechend dem 6,25-fachen der für Menschen empfohlenen Dosierung) bei trächtigen Ratten toxisch für die Muttertiere.

Bei trächtigen Kaninchen, die während des gesamten Zeitraumes der Organogenese Apraclonidin-Dosierungen von $> 1,25$ mg/kg/Tag erhielten, die auch für die Muttertiere toxisch waren, wurde Embryotoxizität festgestellt. Das entspricht einer ca. 60mal höheren systemischen Gabe (bezogen auf eine 50 kg schwere Person) von Apraclonidinhydrochlorid, als zur Behandlung mit Iopidine 0,5 % - Augentropfen empfohlen wird. Nach Dosierungen von 3 mg/kg/Tag (entsprechend dem 75-fachen der für Menschen empfohlenen Dosierung am Auge) wurden embryozide Wirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid 0,01 % als Konservierungsmittel, Natriumacetat, Natriumchlorid, Salzsäure und/oder Natriumhydroxid zur pH-Einstellung auf pH 5,3 und gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Präparat soll nach dem ersten Öffnen der Flasche nicht länger als vier Wochen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5ml LDPE Drop-Tainer® Tropfflasche mit einem Polypropylen-Schraubverschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-21531

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.07.1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.07.2017

10. STAND DER INFORMATION

10/ 2017

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig