

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EMADINE 0,5 mg/ml oogdruppels, oplossing.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 0,5 mg emedastine (als difumaraat)

Hulpstof met bekend effect

Benzalkoniumchloride 0,1 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische conjunctivitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

EMADINE is niet onderzocht in klinische studies van meer dan zes weken.

Dosering

De dosis is één druppel EMADINE tweemaal daags in het (de) aangedane oog (ogen).

Wanneer meerdere oftalmische geneesmiddelen worden gebruikt, moet er 10 minuten worden gewacht tussen het toedienen van ieder geneesmiddel. Oogzalven dienen als laatste aangebracht te worden.

Ouderen

EMADINE is niet onderzocht bij bejaarde patiënten ouder dan 65 jaar, en daarom wordt het gebruik ervan niet aanbevolen bij deze patiëntengroep.

Pediatrische patiënten

EMADINE kan bij pediatrie patiënten (3 jaar en ouder) worden gebruikt in dezelfde dosering als bij volwassenen.

Gebruik bij lever- en nierfunctiestoornissen

EMADINE is niet onderzocht bij deze patiënten. Daarom wordt het gebruik ervan niet aanbevolen bij deze patiëntengroep.

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Om besmetting van de druppelteller en de oplossing te voorkomen, moet er op gelet worden dat de druppelteller niet in contact komt met de oogleden, het omringende gedeelte of andere oppervlakken.

Na verwijdering van de dop, moet de veiligheidsring, als deze los is, worden verwijderd voor gebruik van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oculaire cornea-infiltraten

Oculaire cornea-infiltraten werden gerapporteerd in associatie met het gebruik van EMADINE. In geval van cornea-infiltraten dient het gebruik van het product te worden stopgezet en een gepaste behandeling te worden ingezet.

Hulpstoffen

Er werd gerapporteerd dat benzalkoniumchloride, dat vaak wordt gebruikt als conserveermiddel in oftalmische producten, keratopathia punctata en/of toxische ulceratieve keratopathie veroorzaakt. Aangezien EMADINE benzalkoniumchloride bevat, is nauwlettend toezicht vereist bij frequent of langdurig gebruik.

Bovendien kan benzalkoniumchloride het oog irriteren en is het bekend dat het zachte contactlenzen kan verkleuren. Contact met zachte contactlenzen dient te worden vermeden. Patiënten moeten geïnstrueerd worden vóór toediening van EMADINE hun contactlenzen te verwijderen en 15 minuten te wachten na indruppeling van de dosis voordat zij hun contactlenzen weer kunnen inzetten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen geschikte gegevens over het gebruik van emadastine bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Desondanks kan EMADINE, gezien de afwezigheid van effecten van emadastine op adrenerge, dopaminerge en serotonine receptoren, tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het doseringsadvies in rubriek 4.2 wordt opgevolgd.

Borstvoeding

Emedastine is na orale toediening aangetroffen in de moedermelk van ratten. Het is niet bekend of topische toediening bij de mens kan leiden tot voldoende systemische resorptie om tot aantoonbare hoeveelheden in de moedermelk te leiden. Voorzichtigheid is geboden als EMADINE tijdens de borstvoeding wordt toegediend.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is geen verminderde vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij de mens.

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

EMADINE heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals echter geldt voor alle oculaire geneesmiddelen, dient de patiënt indien bij het indruppelen voorbijgaand wazig zicht of een andere zichtstoornis optreedt, te wachten totdat het zicht helder wordt alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In 13 klinische studies onder 696 patiënten werd EMADINE één tot vier maal daags tot 42 dagen toegediend in beide ogen. In klinische studies ondervond ongeveer 7% van de patiënten een bijwerking die geassocieerd kon worden met het gebruik van EMADINE. Echter, minder dan 1% van deze patiënten stopte met het gebruik vanwege deze bijwerkingen. Er werden geen ernstige oftalmische of systemische bijwerkingen gerapporteerd in de klinische studies. De meest voorkomende bijwerkingen waren oogpijn en pruritus aan het oog, die voorkwamen bij 1% tot 2,0% van de patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hieronder genoemde bijwerkingen zijn waargenomen in klinische studies of bij post marketing ervaring. Ze zijn gerangschikt volgens orgaanklasse en geklassificeerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare data). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Psychische stoornissen	Soms	abnormale dromen
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	hoofdpijn, sinushoofdpijn, dysgeusie
Oogaandoeningen	Vaak	oogpijn, pruritus aan het oog, conjunctivale hyperemie
	Soms	corneale infiltraten, verkleuring van de cornea, wazig zicht, oogirritatie, droog oog, gevoel van een vreemd voorwerp in het oog, verhoogde

		tranenvloed, asthenopie, oculaire hyperemie
Hartaandoeningen	Niet bekend	tachycardie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	huiduitslag

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

Er worden geen specifieke reacties verwacht bij een oculaire overdosering met het product.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering bij de mens door accidentele of opzettelijke inname. In geval van accidentele inname van de inhoud van een flesje EMADINE kunnen sederende effecten optreden en dient er rekening gehouden te worden met de mogelijkheid dat emedastine het QT-interval verlengt en dient geschikte controle en behandeling te worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: decongestiva en anti-allergica; andere anti-allergica, ATC-code: S01G X 06

Emedastine is een krachtige selectieve en topisch effectieve histamine H₁-antagonist (K_i = 1,3 nM). *In vitro*-onderzoeken naar de affiniteit van emedastine voor histaminereceptoren (H₁, H₂ en H₃,) tonen een 10.000-voudige selectiviteit aan voor de H₁-receptor, met respectievelijke K_i's van 1,3 nM, 49.064 nM en 12.430 nM. *In vivo* topische toediening van emedastine in het oog geeft een concentratie-afhankelijke inhibitie van histamine-gestimuleerde conjunctivale vasculaire permeabiliteit. Studies met emedastine hebben geen effecten op adrenerge, dopaminerge en serotonine-receptoren aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Emedastine wordt evenals andere topisch toegediende geneesmiddelen systemisch geabsorbeerd. In een onderzoek bij tien gezonde vrijwilligers bij wie gedurende 15 dagen EMADINE 0,05% oogdruppels oplossing, tweemaal daags in beide ogen werd toegediend, lagen de plasmaconcentraties van het oorspronkelijke geneesmiddel over het algemeen onder de kwantificatielimiet van de gehaltesbepaling (0,3 ng/ml). In monsters waarin emedastine kwantificeerbaar was, lag de concentratie tussen 0,30 en 0,49 ng/ml.

De orale biologische beschikbaarheid van emedastine bij de mens bedraagt ongeveer 50% en maximale plasmaconcentraties werden bereikt binnen één tot twee uur na toediening.

Biotransformatie

Emedastine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever. De eliminatiehalfwaardetijd van topisch toegediend emedastine is tien uur. Ongeveer 44% van een orale dosis wordt binnen 24 uur teruggevonden in de urine, waarbij slechts 3,6% van de dosis wordt uitgescheiden als het oorspronkelijke geneesmiddel. Twee primaire metabolieten, 5-en 6-hydroxy-emedastine, worden in de urine uitgescheiden zowel in vrije als in geconjugeerde vorm. De 5-oxo-analogen van 5-en 6-hydroxy-emedastine en het N-oxide worden eveneens gevormd als minder belangrijke metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Emedastinedifumaraat liet in een aantal soorten een lage acute toxiciteit zien bij verschillende toedieningswegen. Er werden geen klinisch significante lokale of systemische effecten waargenomen in topische oculaire langdurige studies bij konijnen.

Cornea-limbale mononucleaire celinfiltraten werden vastgesteld bij 1/4 mannetjesapen behandeld met 0,5 mg/ml en bij 4/4 mannetjes en 1/4 vrouwtjes behandeld met 1,0 mg/ml. Sclerale mononucleaire celinfiltraten waren aanwezig bij 1/4 mannetjes en 1/4 vrouwtjes behandeld met 0,5 mg/ml en bij 2/4 mannetjes en 1/4 vrouwtjes behandeld met 1,0 mg/ml. De gemiddelde maximum-plasmaconcentraties waren circa 1 ng/ml en 2 ng/ml voor respectievelijk de behandeling met 0,5 en 1,0 mg/ml.

Er werd aangetoond dat emedastine het QT-interval verlengde bij honden. De NOEL (No Observed Effect Level; waarde waarbij geen effect wordt gezien) komt overeen met concentraties die 23 keer hoger waren dan degene die gevonden werden bij patiënten (7 ng/ml in vergelijking met 0,3 ng/ml, d.w.z. de detectielimiet voor emedastine).

Emedastinedifumaraat werd niet carcinogeen bevonden in studies bij muizen en ratten. Emedastinedifumaraat was niet genotoxisch in een standaardreeks van *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsproeven.

In een teratologische studie bij ratten werden foetotoxische maar geen teratogene effecten waargenomen bij de hoogst geëvalueerde dosis (140 mg/kg/dag); er werden geen effecten waargenomen bij een lagere dosis (40 mg/kg/dag), welke overeenkomt met een blootstelling die duidelijk hoger ligt dan een blootstelling die voorkomt bij de therapeutisch aanbevolen dosis. Er werd geen reproductietoxiciteit waargenomen in een studie met konijnen.

Er was geen bewijs van een verminderde vruchtbaarheid of een lagere reproductiecapaciteit bij ratten die orale doses emedastinedifumaraat van maximaal 30 mg/kg/dag toegediend kregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride 0,1 mg/ml
Trometamol
Natriumchloride
Hypromellose
Zoutzuur/natriumhydroxide (voor het instellen van de pH)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

EMADINE mag niet langer gebruikt worden dan 4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

EMADINE wordt geleverd in 5 ml en 10 ml DROPTAINER flesjes van ondoorzichtig plastic. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/095/001-2

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 januari 1999
Datum van laatste verlenging: 13 januari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23 augustus 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.