

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

OFTAN TIMOLOL 5 mg/ml silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Timololi 5 mg/ml (timololimaleaatti 6,84 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus.

Kirkas, väritön liuos.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Avokulmaglaukooma, kohonnut silmänpaine, glaukooma kaihileikatuissa silmissä sekä joillakin potilailla sekundaarinen glaukooma. Valmistetta voidaan käyttää sulkukulmaglaukooman hoidossa vain yhdessä mioottien kanssa.

Suosittelaa käytettäväksi vain silmätautien erikoislääkärien määräyksestä tai heidän aloittamaansa jatkohoitoon.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Yksi tippa 1–2 kertaa vuorokaudessa.

#### Antotapa

Painetta alentavaa tehoa saadaan useimmiten lisättyä yhdistämällä Oftan Timolol -lääkitys toisenlaiseen glaukoomalääkitykseen (prostaglandiiniainalogit, miootit, adrenergiset agonistit ja karboanhydraasin inhibiittorit). Siirryttäessä muusta glaukoomalääkityksestä Oftan Timololiin voidaan aiempi lääkitys lopettaa portaattomasti ja Oftan Timololin käyttö aloittaa edellä kuvatusti.

Systeemistä imeytymistä voidaan vähentää käyttämällä nasolakrimaalista okklusiota tai pitämällä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

#### Pediatriset potilaat

Tietojen vähäisyyden vuoksi timololia voidaan suositella käytettäväksi ainoastaan primaarisen synnyntäisen tai primaarisen juveniilin glaukooman hoitoon siirtymävaiheessa leikkauksesta päätettäessä sekä siinä tapauksessa, että leikkaus on epäonnistunut ja muita hoitovaihtoehtoja odotetaan.

#### *Annustus:*

Kun klinikko harkitsee timololin käyttöä lapsipotilaan hoidossa, hänen on arvioitava huolellisesti hoidon riskit ja edut. Ennen timololin käyttöä on otettava tarkka pediatriinen anamneesi ja tehtävä tarkka pediatriinen tutkimus mahdollisten systeemisten poikkeavuuksien havaitsemiseksi.

Spesifisiä annostussuosituksia ei voida antaa, sillä kliinistä tietoa on vähän (ks. myös kohta 5.1).

Jos edut ovat kuitenkin riskejä suuremmat, suositellaan pienintä saatavilla olevaa vahvuutta (pienin vaikuttavan aineen pitoisuus) kerran vuorokaudessa. Jos silmänpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan, voidaan harkita annoksen titraamista huolellisesti enintään kahteen tippaan vuorokaudessa sairasta silmää kohti. Jos valmistetta käytetään kahdesti vuorokaudessa, antokertojen välillä on hyvä pitää 12 tunnin väli.

Potilaiden, etenkin vastasyntyneiden, vointia on myös seurattava tarkoin vastaanotolla 1–2 tunnin ajan ensimmäisen annoksen jälkeen. Potilaita on seurattava tarkoin silmään kohdistuvien ja systeemisten haittavaikutusten varalta, kunnes silmä leikataan.

Lapsia hoidettaessa 0,1 % vaikuttavaa ainetta sisältävä valmiste saattaa riittää.

#### *Antotapa:*

Mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi annetaan kullakin antokerralla vain yksi tippa.

Paikallisesti käytettävien beetasalpaajien systeemistä imeytymistä voidaan vähentää painamalla nenänpuoleista silmäkulmaa nenänvarrtta vasten ja pitämällä silmät kiinni mahdollisimman pitkään (esim. 3–5 minuutin ajan) tippojen tiputtamisen jälkeen. Ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2.

#### *Hoidon kesto:*

Lapsipotilailla hoidon on oltava lyhytkestoista.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sino-atriaalinen katkos, II ja III asteen eteiskammiokatkos, jota ei säädelä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki.

Reaktiivinen keuhkosairaus mukaan lukien vaikea keuhkoastma tai anamnestinen vaikea keuhkoastma, vaikea keuhkohtaumatauti.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Ennen hoidon aloittamista olisi selvitettävä potilaan yleistila (ks. 4.3 Vasta-aiheet).

Koska hoitovaste beetasalpaajille saattaa muuttua, suositellaan, että potilaan silmänpaineet mitataan 2–4 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Potilaan silmät olisi senkin jälkeen tarkastettava säännöllisesti, koska joissakin tapauksissa vaste timololimaleaatille on pitkän ajan kuluessa muuttunut.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmälääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Johtuen timololin beeta-adrenergisestä luonteesta, samantyyppisiä kardiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

#### *Muiden beetasalpaajien samanaikainen käyttö*

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpaajien tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia annetaan potilaalle, joka ennestään käyttää suun kautta otettavia beetasalpaajia. Tällaisen potilaan vastetta tulee tarkkailla tiiviisti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

### *Vaikutukset sydämeen*

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoitoa on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkettä harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen ja haittavaikutusten takia.

Koska beetasalpaajat vaikuttavat johtumisaikaan, niitä on annettava varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen katkos.

### *Vaikutukset verenkiertoelimistöön*

Potilaita, joilla on vakava ääreisverenkiertohäiriö (s.o. vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä), on lääkittävä varoen.

### *Vaikutukset hengitysteihin*

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen. Oftan Timolol –silmätippoja pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikkea keuhkohtaumatauti (COPD) ja vain jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

### *Anafylaktiset reaktiot*

Beetasalpaajahoitoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistuksella eikä vastetta saada anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniannoksilla.

### *Anestesia*

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia- ja lääketieteellisille on kerrottava, jos potilas on saanut timololia.

### *Hypoglykemia/diabetes*

Beetasalpaajia on annettava varoen potilaille, joilla voi spontaanisti ilmetä hypoglykemiaa, tai epävakaa diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet.

### *Hypertyreoosi*

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet.

### *Myastenia gravis*

Myastenia gravis -taudissa on kuvattu yleistilan huononemista timololisilmätippojen yhteydessä.

### *Sarveiskalvon sairaudet*

Silmään annettavat beetasalpaajat saattavat aiheuttaa silmien kuivumista. Potilaita, joilla on sarveiskalvosairaus, on lääkittävä varoen.

### *Silmän suonikalvon irtoaminen*

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

### *Piilolinssien käyttö*

Piilolinssit tulee poistaa lääkkeen tiputtamisen ajaksi ja ne voi asettaa takaisin tiputtamisen jälkeen.

### *Muut*

Oftan Timolol -silmätipat kerta-annospakkauksessa eivät sisällä säilytysainetta ja sopivat täten säilytysaineille yliherkille potilaille. Säilytysaineeton Oftan Timolol -annos on steriili. Koska pakkaus ei

säily steriilinä avaamisen jälkeen, jäljelle jäävä liuos tulee hävittää välittömästi lääkkeen ottamisen jälkeen.

#### Pediatriset potilaat

Valmistetta suositellaan käytettäväksi vastasyntyneillä ja pienillä lapsilla vain pediatrisen oftalmologin valvonnassa.

Timololiliuosten käytössä nuorilla glaukoomapotilailla on yleisesti ottaen noudatettava varovaisuutta (ks. myös kohta 5.2).

Mahdollisista haittavaikutuksista on tärkeää kertoa vanhemmille, jotta he osaavat tarvittaessa lopettaa hoidon heti. Silmällä pidettäviä varoitusmerkkejä ovat esim. yskä ja hengityksen vinkuminen.

Hengityskatkosten ja Cheyne–Stokesin hengityksen riskin vuoksi lääkkeen käytössä on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta vastasyntyneitä, imeväisiä ja pikkulapsia hoidettaessa. Myös kannettavasta hengityskatkoshälytyksestä voi olla hyötyä timololihoitoa saavien vastasyntyneiden hoidossa.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Oftan Timololilla.

Oftan Timolol -silmätippoja voidaan käyttää yhdessä muiden glaukoomalääkkeiden kanssa.

Hypotensioon ja/tai ilmeiseen bradykardiaan johtavia additiivisia vaikutuksia voi mahdollisesti ilmetä, kun silmään annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta annettavien kalsiuminestäjien, beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni), digitaalisglykosidien, parasympatomimeettien tai guanetidiinin kanssa. Myös potilaita, jotka samanaikaisesti saavat systeemisesti alfasalpaajaa, reserpiiniä, ryhmän I rytmihäiriölääkkeitä (esim. kinidiiniä) tai klonidiinia, olisi tarkkailtava mahdollisesti voimistuvien haittavaikutusten vuoksi.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Keskushermostohaittavaikutuksia voi voimistaa samanaikainen barbituraatti-, analgeetti- tai ergotalkaloidihoito.

Ajoittain on raportoitu samanaikaisesti silmään annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin (epinefriini) käytöstä aiheutuvaa mydriaasia.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Timololi kulkeutuu istukan läpi. Ei ole olemassa riittävää tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole tullut ilmi epämuodostumia, mutta ne osoittavat, että on olemassa riski sikiön kasvun hidastumiseen, kun beetasalpaajia annetaan suun kautta. Lisäksi beetasalpaajien oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Oftan Timolol -silmätippoja annetaan synnytykseen asti, on vastasyntynyttä tarkkaan seurattava ensipäivien aikana.

#### Imetys

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Silmätipoissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus äidinmaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpauksen oireita vastasyntyneellä. Systemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Oftan Timolol ei oikein annosteltuna aiheuta heikotusta eikä näköhäiriöitä eikä sillä näin ollen ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Se saattaa kuitenkin alentaa verenpainetta, ja joillain potilailla tästä voi aiheutua väsymystä ja huimausta. Tästä on syytä mainita potilaalle lääkitystä aloitettaessa.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Oftan Timolol -silmatipat ovat yleensä hyvin siedettyjä.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmä lääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti.

Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä.

Systemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa.

Listattuihin haittavaikutuksiin sisältyy silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä nähdyt luokkavaikutukset.

##### Silmät

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ):

Sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen, pinnallinen pistemäinen keratiitti.

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ):

Kuiva silmä -syndrooma, blefarokonjunktiviitti, näköhäiriöt, kaksoiskuvat, riippuluomi

Sarveiskalvon kalkkiutumista on raportoitu erittäin harvoin fosfaatteja sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä joillakin potilailla, joilla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

##### Sydän

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ):

Bradykardia

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ):

Sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt

##### Verisuonisto

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ):

Hypotensio, perifeerisen ja aivoverenkierron heikkeneminen

##### Hermosto

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Päänsärky

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ):

Huimaus

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ):  
Hengenahdistus

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ):

Bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus kuten astma tai sydämen vajaatoiminta), nenän tukkoisuus

### Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ):  
Masennus

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ):

Ahdistuneisuus, painajaiset, sekavuus

### Iho ja ihonalainen kudos

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ):

Yliherkkyysoireet: ihottuma, urtikaria, hiustenlähtö

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ):  
Uupumus

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ):

Voimattomuus

Näiden lisäksi silmään annettavilla beetasalpaajilla on kuvattu seuraavia haittavaikutuksia, joita voi mahdollisesti esiintyä myös Oftan Timolol –silmätipoilla:

### Immuunijärjestelmä

Systeemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien angioedeema, kutina, anafylaktinen reaktio

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hypoglykemia

### Psyykkiset häiriöt

Unettomuus, muistinmenetys, hallusinaatiot

### Hermosto

Pyörtyminen, aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia, myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen ja harhatunteukset

### Silmät

Silmä-ärsytyksen oireet (esim. polte, kirvely, kutina, kyynelehtiminen, punaisuus), sarveiskalvotulehdus, näön hämärtyminen, suonikalvon irtauma filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset), sarveiskalvon haavauma

### Sydän

Rintakipu, sydämentykytys, turvotus, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, eteiskammiokatkos, sydänpysähdys

#### Verisuonisto

Raynaud'n tauti

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yskä

#### Ruoansulatuselimistö

Makuhäiriö, pahoinvointi, ruoansulatushäiriö, ripuli, suun kuivuminen, vatsakipu, oksentaminen

#### Iho ja ihonalainen kudος

Psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihaskipu

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Sukupuolinen toimintahäiriö, heikentynyt sukupuolivietti

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista osoitteeseen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea (www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)).

## **4.9 Yliannostus**

Annostus on yksi tippa sairaaseen silmään 1–2 kertaa päivässä (aamuin illoin). Yliannostusta on vältettävä. Yhdestä suun kautta otetusta timololitabledista (10 mg) imeytyvä timololin kokonaismäärä saadaan n. 30 Oftan Timolol 5 mg/ml -silmätipasta, mutta silmän ja nenän limakalvoilta tapahtuvan imeytymisen nopeuden takia jo muutama tippa voi aiheuttaa rytmihäiriöitä, hetkellistä pulssin harvenemista, verenpaineen laskua ja bronkospasmeja. Yliannostuksen oireita hoidetaan oireiden mukaan adrenergisillä agonisteilla: esim. isoprenaliinilla, dobutamiinilla ja mahdollisesti dopamiinilla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: beetasalpaajat, ATC-koodi: S01ED01

Oftan Timolol -silmätippojen vaikuttava aine on timololin l-isomeeri maleaattisuolana. Timololimaleaatti on epäselektiivinen beeta-adrenerginen antagonist, jota käytetään veren- ja silmänpainetta alentavana lääkkeenä sekä angina pectoriksen hoidossa. L-timololilla on hyvin suuri affiniteetti sekä  $\beta$ -1- että  $\beta$ -2-reseptoreihin. Oftan Timololin silmänpainetta alentava vaikutus perustuu kammionesteen muodostuksen vähenemiseen. Lääke kulkeutuu silmässä paikallisesti kohde-elimeen, siliaarikudokseen, jossa kammioneste muodostuu. Timololilla ei ole mainittavaa vaikutusta kammionesteen ulosvirtaukseen. Mahdollinen vaikutus silmän etuosan verisuonistoon on epäselvä, mutta silmänpaineen alentumisen myötä on verkkokalvon verenkierron paranemista kuvattu. Timololilla on useiden muiden beetasalpaajien tavoin pitkäkestoinen ns. post-reseptorivaikutus; adrenerginen reseptori ei pysty välittämään agonistin vaikutusta, vaikka timololi on siitä jo poistunut. Timololimaleaatilla ei ole

sympatomimeettistä (ISA) eikä mainittavaa membraaneja stabiloivaa vaikutusta. Oftan Timolol ei vaikuta mustuaisen kokoon eikä akkommodaatioon. Oftan Timolol on osoittautunut hyödylliseksi avokulmaglaukoomassa sekä okulaarisessa hypertoniassa. Sitä voidaan menestyksellisesti käyttää myös useissa sekundaariglaukoomissa. Oftan Timolol on hyvin siedetty. Valmiste ei aiheuta lääkeaineriippuvuutta. Todennäköisimmin annoksen pienuuden vuoksi ei Oftan Timolol hoidon lopettamisen yhteydessä ole havaittu systeemisen beetasalpaajahoidon yhteydessä varottavaa withdrawal-oireyhtymää.

#### Pediatriset potilaat:

Timololin (0,25 %, 0,5 %, yksi tippa kahdesti vuorokaudessa) käytöstä lapsipotilailla enimmillään 12 viikon ajan on hyvin vähän tietoa. Yhteen julkaistuu pieneen, kaksoissockkoutettuun, satunnaistettuun kliiniseen tutkimukseen osallistui 105 lasta (timololiryhmässä n = 71), joiden ikä oli 12 vrk – 5 v. Tutkimuksessa saatiin jossain määrin näyttöä siitä, että lyhytkestoinen timololihoito on tehokasta *primaarisen synnyntäisen tai primaarisen juveniilin glaukooman* hoidossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Timololi on rasvaliukoinen aine ja siten imeytyy silmään hyvin. Sidekalvon sekä nenän limakalvon ja gastrointestinaalikanavan kautta valmistetta imeytyy myös systeemiverenkiertoon. Silmänpaine laskee paikallisesta vaikutuksesta. Maksimaalinen teho silmässä saavutetaan 3–4 tunnin kuluttua tiputuksesta, ja vaikutus voi kestää 24 tuntia.

Timololi sitoutuu silmässä solujen pinnalle moniin kudoksiin, erityisesti värikalvon ja siliaariulokkeiden endoteelin pigmenttisoluihin. Se poistuu silmästä kammionesteen myötä. Eliminaation puoliintumisaikaksi silmän kudoksista on arvioitu n. 8 tuntia.

Timololi metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka poistuvat pääasiassa munuaisten kautta. Oraalisen annoksen jälkeen ensikierron metabolia maksassa on voimakasta, n. 50 %.

Sitoutuminen seerumin proteiineihin on kohtalaista (60 %). Jakaantumistilavuus on keskimäärin yli 2 l/kg, ja aine läpäisee veri-aivoesteen. Näennäinen eliminaation puoliintumisaika plasmasta on n. 4 tuntia.

#### Pediatriset potilaat

Aikuisia koskevat tiedot ovat jo vahvistaneet, että 80 % kustakin silmätipasta kulkeutuu kyynelteihin ja nenään ja imeytyy nopeasti systeemiseen verenkiertoon nenän limakalvon, sidekalvon, kyynelkanavan, suunielun ja suolen limakalvolta. Lääkettä voi imeytyä myös iholta, jos kyynelnestettä vuotaa silmästä. Lasten veritilavuus on pienempi kuin aikuisten, joten veren lääkepitoisuudet ovat heillä suuremmat, mikä on otettava huomioon. Lisäksi vastasyntyneiden entsyymimetabolia on kehittymätön, joten eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä ja haittatapahtumat saattavat korostua.

Rajallisten tietojen mukaan plasman timololipitoisuus on 0,25 % vahvuutta saaneilla lapsilla huomattavasti suurempi kuin 0,5 % vahvuutta käyttäneillä aikuisilla ja erityisen suuri imeväisillä, mikä suurentaa oletettavasti haittavaikutusten kuten bronkospasmin ja bradykardian riskiä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Akuuttitoksisuustutkimuksissa timololimaleaatin oraalisen kerta-annoksen LD<sub>50</sub>-arvoksi saatiin hiirillä n. 1,4 g/kg, mikä on suhteutettuna yli 16 000-kertainen ihmisen päivittäiseen altistukseen Oftan Timolol -silmatippahoidossa. Paikallisesti timololimaleaattia on annettu konsentroituna (15 mg/ml) 3–12 kk:n ajan kaniineille ja koirille. Tutkimuksissa ainoina oireina on esiintynyt silmien vetistystä, luomien räpytystä ja sidekalvon kemoosia, jotka menevät ohi pian tipan annon jälkeen. Kaniineilla tehtyjen tutkimusten perusteella timololi saattaa hidastaa korneavaurion paranemista. Timololi on lievästi karsinogeeninen hyvin suurina annoksina (yli 100 mg/kg/vrk). Feokromosytooman ja rintarauhasen adenokarsinooman riski lisääntyi rotilla tilastollisesti merkitsevästi pitkäaikaisaltistuksessa, kun annos oli 300 tai 400 mg/kg/pv. Ihmisellä oraalinen suositeltu maksimiannos päivässä on n. 1 mg/kg. Yhdessä Oftan Timolol



5 mg/ml -tipassa on noin 0,2 mg timololia. Timololi ei ole kliinisissä tutkimuksissa osoittautunut mutageeniseksi eikä teratogeeniseksi suurinakaan annoksina. Se saattaa kuitenkin hidastaa sikiökehitystä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti  
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti  
Natriumhydroksidi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta. Yksittäiset avatut kerta-annospakkaukset on käytettävä välittömästi ja heitettävä pois jäljelle jääneine sisältöineen. Avatussa pussissa olevien kerta-annospakkausten kesto aika on 28 päivää.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C). Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Muoviset (LDPE) kerta-annospakkaukset  
Pakkauskoko: 60 x 0,2 ml.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Santen Oy  
Nütyhaankatu 20  
33720 Tampere

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11350

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 tammikuu 1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26 toukokuu 2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.11.2019