

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FOTIL[®] forte -silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

timololi 5 mg/ml (timololimaleaatti 6,84 mg/ml), pilokarpiinihydrokloridi 40 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Avo- tai ahdaskulmaglaukooma, afaakkinen glaukooma, sekundäärinen glaukooma, lisänä muuhun glaukoomaterapiaan, silmänpaineen alentaminen silmäleikkauksen jälkeen, kaihileikattujen potilaiden glaukooma ja kohonneen silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla monoterapia ei riitä.

Suositteluaan käytettäväksi vain silmätautien erikoislääkärien määräyksestä tai heidän aloittamaansa jatkohoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi tippa sairaaseen silmään kaksi kertaa päivässä. Yhdestä pipetistä voi tiputtaa molempiin silmiin. Runsaammalla annostuksella ei silmänpaineen laskua useimmiten enää saada merkittävästi tehostettua. Mikäli potilaan silmänpaine ei pysy tällä annostelulla tyydyttävällä tasolla, voidaan kokeilla samanaikaista hoitoa dipivefriinillä ja/tai karboanhydraasin estäjällä.

Antotapa

Fotil forte -hoitoa aloitettaessa muiden glaukoomalääkkeiden käyttö lopetetaan ja hoitoa jatketaan seuraavana päivänä Fotil forte -silmätipalla.

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

Turvallisuutta ja tehokkuutta Fotil fortin käytöstä lapsille ei ole osoitettu riittävillä ja hyvin kontrolloiduilla tutkimuksilla.

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

Annostus

Kun klinikko harkitsee timololin käyttöä lapsipotilaan hoidossa, hänen on arvioitava huolellisesti hoidon riskit ja edut. Ennen timololin käyttöä on otettava tarkka pediatrinen anamneesi ja tehtävä tarkka pediatrinen 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 % timololia 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 vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Beetasalpaajat (timololi) ovat vasta-aiheisia potilailla, joilla on II tai III asteen eteiskammiokatkos, jota ei säädellä tahdistimella, sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sino-atriaalinen katkos, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen shokki, reaktiivinen keuhkosairaus mukaan lukien vaikea keuhkoastma tai anamnestinen vaikea keuhkoastma, vaikea keuhkohtaumatauti. Kolinergiset yhdisteet (pilokarpiini) ovat vasta-aiheisia akuutissa iriitissä ja tiloissa, joissa mioosia tulee välttää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoidon aloittamista olisi selvitettävä potilaan yleistila (ks. Kontraindikaatiot). Koska hoitovaste erityisesti beetasalpaajille saattaa muuttua, suositellaan, että potilaan silmänpaineet mitataan 2–4 viikon kuluttua Fotil forte -hoidon aloittamisesta. Pitkäaikaisen (vuosia kestävä) käytön aikana vaste Fotil forte -hoitoon saattaa heikentyä kuten muillakin glaukoomalääkkeillä.

Fotil forte -silmitipat kerta-annospakkauksessa eivät sisällä bentsalkoniumkloridia ja sopivat käytettäväksi pehmeiden piilolinssien kanssa. Piilolinssit suositellaan kuitenkin otettavaksi pois lääkkeen tiputtamisen ajaksi.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden tavoin myös Fotil fortin vaikuttavat aineet imeytyvät systeemisesti. Vaikka annos on hyvin pieni, saattaa paikallinen anto silmään aiheuttaa samoja haitallisia reaktioita kuin beetasalpaajien ja parasymptomimeettien anto systeemisesti. Johtuen timololin beeta-adrenergisestä luonteesta, samantyyppisiä kardiiovaskulaarisia, 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. Sympaattinen stimulaatio saattaa olla olennainen verenkiertoa ylläpitävä tekijä potilailla, joiden

sydänlihaksen supistuvuus on heikentynyt, ja sen esto beetasalpauksella voi aiheuttaa kompensoimattoman sydäninsuffiensiin. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen ja haittavaikutusten takia. Fotil fortin käyttö tulee lopettaa, jos esiintyy merkkejä tai oireita sydämen toiminnanvajaksesta.

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.

Jos Fotil forte -hoidon aikana esiintyy merkkejä tai oireita vähentyneestä aivoverenkierrosta, tulee harkita vaihtoehtoista hoitoa.

Vaikutukset hengitysteihin

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen. Fotil forte –silmätippoja pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD) ja vain jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat. Timololi saattaa estää endogeenisen tai eksogeenisen katekoliamiinin aiheuttaman bronkodilataation.

Anafylaktiset reaktiot

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

Anestesia

Beetasalpaajaa sisältävää lääkettä tulee annostella varoen potilaille, joille tehdään leikkaus anestesiassa. Vähittäinen käytön lopettaminen ennen leikkausta on suositeltavaa, jotta vältettäisiin beeta-adrenergisen aktiivisuuden kautta välittyvien sydänheijasteiden estyminen, ja tästä mahdollisesti aiheutuva verenpaineen lasku ja sydänpysähdys nukutuksen aikana. Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia-aikeille pitää kertoa, jos potilas on saanut timololia.

Hypoglykemia/diabetes

Beetasalpaajaa tulee antaa varoen potilaille, joilla voi ilmetä spontaania hypoglykemiaa, tai epävakaata diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet.

Hypertyreoosi

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet.

Myastenia gravis

Taudissa on kuvattu yleistilan huononemista timololia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä.

Retina-ablaatio

Mioottia ei suositella silmään, jossa verkkokalvoa on irronnut.

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, asetatsoliamidit) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

Pediatriset potilaat

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 hengityskatkoshälyttimestä voi olla hyötyä timololihoitoa saavien vastasyntyneiden hoidossa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Fotil forte-silmätipoilla.

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), digitalisglykosidien, parasympatomimeettien tai guanetidiinin kanssa. Myös systeemisesti annettavat alfasalpaajat tai katekoliaamiinivarastoja tyhjentävät lääkkeet, kuten reserpiini, saattavat aiheuttaa additiivisia vaikutuksia, kuten hypotoniaa, bradykardiaa, häiriöitä eteis-kammiojohtumisessa, vasemman kammion toiminnanvajausta, huimausta ja pyörtymisen. Erityisesti suoneen antoa on varottava. Ryhmän I rytmihäiriölääkkeiden (esim. lidokaiini ja kinidiini) ja klonidiinin käytössä on Fotil forte -hoidon aikana noudatettava erityistä varovaisuutta mahdollisesti voimistuvien haittavaikutusten vuoksi. Fotil fortin keskushermostohaittavaikutuksia voi voimistaa samanaikainen barbituraatti-, analgeetti- tai ergotalkaloidihoito.

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

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

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Fotil forte -silmätippoja ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2). Timololi kulkeutuu istukan läpi. Ei ole olemassa riittävää tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole tullut ilmi epämuodostumia, mutta ne osoittavat, että on olemassa riski sikiön kasvun hidastumiseen, kun beetasalpaajia annetaan suun kautta. Lisäksi beetasalpauksen oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Fotil forte -silmätippoja annetaan synnytykseen asti, on vastasyntynyttä tarkkaan seurattava ensipäivien aikana.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mioosi vaikeuttaa yleensä pimeäadaptaatiota. Potilasta tulee varoittaa pimeässä ajamisesta. Timololi saattaa alentaa verenpainetta ja joillakin potilailla tästä voi aiheutua ohimenevää väsymystä ja huimausta. Tästä on syytä mainita potilaalle lääkitystä aloitettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmat odotettavissa olevat Fotil fortin haittavaikutukset ovat selitettävissä sen farmakologisten vaikutusten perusteella. Fotil forte -silmätippojen yleisin haittavaikutus on ohimenevä, pistävä tai polttava tunne silmässä.

Fotil forte -silmätipat ovat yleensä hyvin siedettyjä. Muiden paikallisesti annosteltavien silmälääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa.

Listattuihin haittavaikutuksiin sisältyy silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä nähdyt luokkavaikutukset.

Silmät

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

Pilokarpini: ohimenevä pistävä tai polttava tunne silmässä, näön sumeneminen, lisääntynyt kyyneleritys, akkommodaatiospasmi, sidekalvon punoitus, silmäkipu, silmän kutina ja ärsytys, temporaalinen tai supraorbitaalinen päänsärky, näöntarkkuuden aleneminen heikossa valaistuksessa (johtuen mioosista, erityisesti kataraktapotilailla), myopia tai akkommodaatiohäiriöt.

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

Timololi: sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen, pinnallinen pistemäinen keratiitti.

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

Pilokarpini: verkkokalvon irtauma, lasiaisen verenvuoto, iiriksen rigiditeetti, kystamuodostus iiriksessä, iiriksen verisuonten laajentuminen, silmäluomien kontraktio, etukammion kapeneminen, palautuva linssin samentuminen (pilokarpiniin pitkäaikaisessa käytössä)

Timololi: kuiva silmä –syndrooma, blefarokonjunktiviitti, näköhäiriöt, kaksoiskuvat, riippuluomi.

Sydän

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

Timololi: bradykardia

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

Timololi: sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt

Verisuonisto

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

Pilokarpini: hypotensio

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

Timololi: Hypotensio, perifeerisen ja aivoverenkierron heikkeneminen

Hermosto

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

Timololi: Päänsärky

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

Timololi: huimaus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Timololi: hengenahdistus

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

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

Psyykkiset häiriöt

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

Timololi: Masennus

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

Timololi: Ahdistuneisuus, painajaiset, sekavuus

Ruoansulatuselimistö

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

Pilokarpiini: pahoinvointi

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

Pilokarpiini: oksentelu, lisääntynyt syljeneritys, ripuli

Iho ja ihonalainen kudus

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

Yliherkkyysoireet: ihottuma, urtikaria, hiustenlähtö

Pilokarpiini: hikoilu

Yleisoireet

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

Timololi: uupumus

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

Timololi: voimattomuus

Glaukoomasilmä saattaa pitkäaikaisen, vuosia kestävä käytön aikana kehittää toleranssin pilokarpiinille ja timololille.

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

Immuunijärjestelmä

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt

Unettomuus, muistinmenetys, hallusinaatiot

Hermosto

Pyörtöminen, aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia, myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen ja harhatuntemukset

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 varotoimet), sarveiskalvon haavauma

Sydän

Rintakipu, sydämentykytykset, 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 kudokset

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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista osoitteeseen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea (www-sivusto: www.fimea.fi).

4.9 Yliannostus

Yhdestä suun kautta otetusta timololitablistista (10 mg) imeytyvän timololin määrä voidaan saada systeemivierennkiertoon n. 30 Fotil forte -silmatipasta, mutta silmän ja nenän limakalvoilta tapahtuvan imeytymisen nopeuden takia jo muutama tippa Fotil fortea voi aiheuttaa rytmihäiriöitä, hetkellistä pulssin harvenemista, verenpaineen laskua, bronkospasmia tai sydämen toiminnanvajausta. Yliannostuksen oireita hoidetaan oireiden mukaan adrenergisillä agonisteilla: esim. isoprenaliinilla, dobutamiinilla tai mahdollisesti dopamiinilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttilinen ryhmä: beetasalpaajat, ATC-koodi: S01ED51

Pilokarpiini on parasymptomimeetti, joka asetylikoliinin tavoin stimuloi muskariinireseptoreita. Paikallisesti silmään annettuna pilokarpiini aiheuttaa silmänpaineen laskun, silmäterän supistumisen ja akkommodaatiospasmin. Silmänpaineen alenemisen arvellaan johtuvan siliaarilihaksen ja iiriksen sileän lihaksen supistumisesta, mikä laajentaa etukammion kulmaa sekä muuttaa trabekulaarikudoksen säikeiden järjestäytymistä siten, että kammionesteen ulosvirtaus helpottuu. Pilokarpiinia on käytetty jo pitkään mioottina supistamaan silmäterää ja alentamaan silmänpainetta lähes kaikissa glaukoomatyypeissä. Fotil fortin sisältämä timololin 1-isomeeri on beetasalpaaja, joka estää tehokkaasti sympatomimeettisten välittäjäaineiden tarttumisen sekä beeta 1- että beeta 2-adrenergisiin reseptoreihin. Timololilla ei ole merkittävää omaa sympatomimeettistä aktiivisuutta (ISA) tai paikallista solukalvoa stabiloivaa vaikutusta. Timololia on käytetty myös kohonneen verenpaineen ja angina pectoriksen hoitoon, mutta sen pääasiallinen käyttöaihe on glaukooma. Silmänpainetta alentava vaikutus perustuu kammionesteen muodostuksen vähenemiseen. Lääke kulkeutuu silmässä paikallisesti kohde-elimeen, siliaarikudokseen, jossa kammioneste muodostuu. Mahdollinen vaikutus silmän etuosan verisuonistoon on epäselvä, mutta verkkokalvon verenkierron on kuvattu parantuneen silmänpaineen alenemisen myötä. Timololilla on useiden muiden beetasalpaajien tavoin pitkäkestoinen ns. post-reseptorivaikutus; adrenerginen reseptori ei pysty välittämään agonistin vaikutusta, vaikka timololi on siitä jo poistunut. Fotil forte eivät aiheuta lääkeaineriippuvuutta. Annoksen pienuuden vuoksi ei hoidon lopettamisen yhteydessä ole havaittu systeemisen beetasalpaajahoidon yhteydessä varottavaa withdrawal-oireyhtymää. Kohonnut silmän sisäinen paine on pääasiallinen riskitekijä glaukoomasta johtuvien näkökentän puutoksien patogeneesissä. Kun pilokarpiini ja timololi yhdistetään samaan silmätippaan, voimistunut (additiivinen) silmänpainetta alentava vaikutus on odotettavissa, koska nämä lääkeaineet vaikuttavat eri mekanismeilla ja eri kudoksissa. Timololi pidentää pilokarpiinin vaikutusaikaa silmässä hidastamalla sen eliminaatiota. Fotil forte alentavat sekä kohonnutta että normaalia silmänpainetta erityyppisissä glaukoomissa ja okulaarisessa hypertensiossa. Niiden koostumukseen kuuluu mioosin aiheuttava yhdiste, ja niitä voidaan siten käyttää silmänpaineen alentamiseen myös ahdaskulmaglaukoomassa.

Pediatriset potilaat

Timololin (0,25 %, 0,5 %, yksi tippa kahdesti vuorokaudessa) käytöstä lapsipotilailla enimmillään 12 viikon ajan on hyvin vähän tietoa. Yhteen julkaistuu pieneen, kaksoisokkoutettuun, 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 synnyynnäisen tai primaarisen juveniilin glaukooman* hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Silmän pinnalle annosteltu pilokarpiini kulkeutuu nopeasti sarveiskalvon läpi. Akkommodaatiospasmi ja silmäterän supistuminen alkavat jo kymmenen minuutin kuluttua lääkkeen tiputtamisesta silmään ja vaikutus on huipussaan tunnin kuluttua. Mioosi ja silmänpaineen aleneminen kestävät useita tunteja, mutta akkommodaatiospasmi häviää useimmiten kahden tunnin kuluessa. Pilokarpiini hydrolysoituu monissa kudoksissa, mm. veressä ja maksassa, mutta ei merkittävästi silmässä. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on vähemmän kuin puoli tuntia. Aineen poistuminen silmän etuosista tapahtuu pääasiassa kammionesteen ulosvirtauksen mukana.

Timololi on rasvaliukoinen aine ja imeytyy hyvin silmään. Sitä imeytyy myös systeemiverenkiertoon sidekalvon sekä nenän limakalvon ja gastrointestinaalikanavan kautta. 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 mukana. 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. Hyötyosuus on n. 50 %. Sitoutuminen seerumin proteiineihin on kohtalaista (60 %). Jakaantumistilavuus on keskimäärin 2,1 l/kg. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on n. 4 tuntia.

Silmänpaine alenee Fotil fortin kerta-annoksen jälkeen merkittävästi jo yhdessä tunnissa. Huippuvaikutus nähdään useimmiten kolmen tunnin kuluessa.

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

Timololi ei ole *in vitro*- eikä kliinisissä tutkimuksissa osoittautunut mutageeniseksi eikä teratogeeniseksi suurinakaan annoksina. Se saattaa olla lievästi karsinogeeninen. Kaksi vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa rotilla todettiin feokromosytooman lisääntyneen suun kautta otetulla annostasolla, joka oli 300 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu suurin oraalinen päivittäisannos, joka on n. 1 mg/kg/vrk. Koko elinajan kestäneessä timololialtistuksessa on hiirillä todettu lisääntynyt alttius keuhkokasvaimiin, rintarauhasen adenokarsinomaan ja hyvänlaatuisiin kohdun polyyppeihin annostasolla 500 mg/kg/vrk. Timololiannoksella 50 mg/kg/vrk ei ole ollut toksista vaikutusta jyrksijöihin elinajaisaltistuksessa. Annos 150 mg/kg ei ole heikentänyt rottien lisääntymiskykyä. Beetasalpaajana se saattaa kuitenkin hidastaa sikiökehitystä. Timololialtistus Fotil forte -hoidossa on n. 0,6 mg päivässä. Pilokarpiinilla on suurina annoksina mahdollisesti mutageenista vaikutusta. Rotilla intraperitoneaalisesti annosteltuna (12 mg/kg/vrk) on luuytimen mitosiaktiivisuuden havaittu laskevan. Tutkimuksia pilokarpiinin mahdollisista karsinogeenisistä tai teratogeenisistä vaikutuksista pitkäaikaishoidon aikana ei ole julkaistu. Paikallisesti annettuna sekä timololin että pilokarpiinin on raportoitu aiheuttaneen kaniineille palautuvaa epiteelivauriota. Timololi saattaa lisäksi hidastaa korneavaurion paranemista. Fotil-silmätippoja on tutkittu kaikkiaan 194 kaniinilla. Tutkimuksissa, joissa altistusajat ovat vaihdelleet yhdestä päivästä 6 kuukauteen, ei ole havaittu mitään merkkejä toksisuudesta eikä paikallisesta ärsytyksestä annostelun ollessa kaksi kertaa päivässä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Hypromelloosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta. Avatussa pussissa olevien kerta-annospakkausten kelpoisuusaika on 28 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Avatussa pussissa olevat kerta-annospakkaukset voidaan säilyttää huoneenlämmössä 28 päivää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kerta-annospakkaus on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen ja heitettävä pois jäljelle jääneine sisältöineen. Yksi kerta-annospakkaus riittää molempiin silmiin.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11465

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 toukokuu 1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24 elokuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.11.2019