

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BLOCANOL DEPOT 5 mg/ml depotsilmätipat

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 5,0 mg timololia (6,8 mg timololimaleaattia).

Apuaine: bentsododekiinibromidi 0,12 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotsilmätipat.

Steriili, väritön tai lähes väritön, hieman opalisoiva, hieman viskoosi silmätippaliuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla on okulaarihypertensio, krooninen avokulmaglaukooma, afakia ja glaukooma, sekundaarinen glaukooma (eräissä tapauksissa), ahtaat kammiokulmat ja anamneesissa spontaani tai hoidosta johtuva sulkukulma toisessa silmässä, ja joilla silmänpaineen alentaminen on välttämätöntä (ks. kohta 4.4).

Suositellaan käytettäväksi vain silmätautien erikoislääkärien määräyksellä ja heidän aloittamaansa jatkohoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavallinen aloitusannos on yksi tippa Blocanol depot -liuosta kerran päivässä sairaaseen silmään (silmiin). Tarvittaessa Blocanol depot -silmätippojen kanssa voidaan käyttää muitakin silmänpainetta alentavia lääkkeitä. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Muut silmään paikallisesti käytettävät lääkehoidot on annosteltava vähintään 10 minuuttia ennen Blocanol depot -silmätippojen annostelua.

Siirtyminen muusta lääkityksestä. Kun potilas siirtyy Blocanol-silmätippojen käytöstä Blocanol depot -silmätippojen käyttöön, Blocanol-silmätipat annostellaan normaalisti Blocanol depot -hoidon aloittamista edeltävänä päivänä ja Blocanol-silmätippojen käyttö lopetetaan annostelun jälkeen. Seuraavana päivänä hoito aloitetaan samaa vahvuutta olevilla Blocanol depot -silmätipoilla.

Kun potilas siirtyy muista paikallisesti silmään käytettävistä beetasalpaajista Blocanol depot -silmätippoihin, edellinen lääke lopetetaan normaalin annostelun jälkeen uuden lääkkeen aloittamista edeltävänä päivänä ja hoito aloitetaan seuraavana päivänä annostuksella yksi tippa Blocanol depot -liuosta sairaaseen silmään kerran vuorokaudessa.

Kun potilas siirtyy jostakin muusta yksittäisestä glaukoomalääkkeestä kuin paikallisesti käytettävästä beetasalpaajasta, hoitoa jatketaan vielä sen vuorokauden ajan, jolloin aloitetaan hoito Blocanol depot

-liuksella annoksella yksi tippa sairaaseen silmään (silmiin) kerran vuorokaudessa. Seuraavana päivänä edellisen glaukoomalääkkeen käyttö lopetetaan ja jatketaan Blocanol depot -silmätipoilla.

Potilasta tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu silmäreaktioita, erityisesti sidekalvontulehdusta ja silmäluomireaktioita, jotta voidaan arvioida, voiko hoitoa jatkaa.

Potilasta tulee neuvoa pesemään kätensä ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sen ympäristön koskettamista silmätippapullon kärjellä.

Potilaalle tulee myös kertoa, että epäasianmukaisesti käsiteltyihin silmätippapulloihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoituneiden silmätippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Antotapa

Käyttöohje:

Muut pullot kuin OCUMETER Plus:

Älä käytä pulloa, jos kaulan muovinen repäisynauha puuttuu tai se on murrettu. Poista muovinen repäisynauha ensimmäisellä käyttökerralla.

Joka kerran, kun käytät Blocanol depot -silmätippoja:

1. Pese kädet.
2. Käännä suljettu pullo ylösalaisin ja ravista sitä kerran ennen jokaista käyttökertaa (pulloa ei tarvitse ravistaa enempää).
3. Avaa pullo. **Huolehdi, että pullon tiputus kärki ei kosketa silmää, silmänympärysihoa tai sormiasi.**
4. Kallista päätä taaksepäin ja pitele pulloa ylösalaisin silmän yläpuolella.
5. Vedä alaluomea alaspäin ja katso ylöspäin. Purista pulloa varovasti ja anna yhden tipan pudota alaluomen ja silmän väliseen tilaan.
6. Paina sormella silmänurkkaa nenän vierestä tai sulje silmäsi 2 minuutin ajaksi. Tämä estää lääkeainetta pääsemästä muualle kehoon.
7. Toista vaiheet 4–6 toiseen silmään, jos lääkäri on niin ohjeistanut.
8. Aseta korkki takaisin paikoilleen ja sulje pullo tiiviisti.

OCUMETER Plus –pullot:

Potilaalle tulee antaa ohjeet siitä, miten OCUMETER Plus -silmätippapulloa käytetään oikein.

1. Kun avaat pullon ensimmäisen kerran, varmista, että pullon etupuolella oleva repäisynauha on ehjä. Avaamattomassa pullossa korkin ja pullon välissä on rako.
2. Pese kädet. Irrota repäisynauha ensimmäisellä käyttökerralla.
3. Kääntäkää suljettu pullo ylösalaisin ja ravistakaa kevyesti KERRAN ennen jokaista käyttöä. Pulloa ei tarvitse ravistaa kuin kerran.
4. Avatessasi pullon kierrä korkki auki korkin päällä olevien nuolten suuntaisesti. Älä vedä korkkia suoraan ylöspäin ja irti pullostani. Jos korkki vedetään suoraan irti, tiputusosa ei toimi moitteettomasti.

5. Taivuta päätäsi taaksepäin. Vedä alaluomea hiukan alaspäin siten, että silmäluomen ja silmän väliin muodostuu "tasku".
6. Käännä pullo ylösalaisin. Tiputa silmään lääkärin määräyksen mukainen annos eli yksi tippa puristamalla kevyesti peukalolla tai etusormella pullon kyljessä olevasta painamisalueesta. **ÄLÄ KOSKETA PULLON KÄRJELLÄ SILMÄÄ TAI SILMÄLUOMEA.**
7. Systeemistä imeytymistä voidaan vähentää käyttämällä nasolakrimaalista okklusiota tai pitämällä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.
8. Jos tiputtaminen on vaikeaa avattuasi pullon ensimmäisen kerran, laita korkki takaisin paikoilleen ja kierrä se kiinni (älä kierrä liikaa). Avaa sitten pullo uudelleen kiertämällä korkkia sen päällä olevien nuolten suuntaisesti.
9. Jos lääkäri on määrännyt sinulle hoidon molempiin silmiin, toista vaiheet 5 ja 6.
10. Tiputtamisen jälkeen kierrä korkki kiinni pullon reunaan asti. Pullo on oikein suljettu, kun korkin vasemmassa reunassa ja pullon etiketin vasemmassa reunassa olevat nuolet ovat samassa linjassa. Älä kierrä korkkia liikaa, etteivät korkki ja pullo vahingoitu.
11. Tiputusjärki on suunniteltu tiputtamaan yksi tippa kerrallaan. Älä siis suurena tiputuskärjen reikää.
12. Kun kaikki hoitajakson tipat on käytetty, pulloon jää jäljelle jonkin verran lääkettä. Se on normaalia, koska pulloon on tarkoituksella pakattu lääkettä ylimäärin, jotta saat varmasti käyttöösi lääkärisi määräämät täydet annokset. Älä yritä tyhjentää pulloa kokonaan.

Pediatriset potilaat

Blocanol depot -silmätippojen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

4.3 Vasta-aiheet

Blocanol depot -silmätipat on kontraindikoitu potilailla, joilla on

- reaktiivinen keuhkosairaus mukaan lukien keuhkoastma tai anamnestinen keuhkoastma, vaikea keuhkohtaumatauti
- sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sinoatriaalinen katkos, II tai III asteen eteis-kammiokatkos, jota ei säädelä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Muiden paikallisesti annosteltavien silmläläkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Koska timololi on beta-adrenergisten reseptorien salpaaja, samantyyppisiä kardiiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (katso kohta 4.2).

Sydämeen liittyvät häiriöt

Sydämen vajaatoiminta on saatava hyvin hallintaan ennen hoidon aloittamista Blocanol depot -silmätipoilla. Jos potilaalla on todettu vaikea sydänsairaus, sydämen vajaatoiminnan oireita on seurattava ja syketaajuus tarkistettava.

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angiina tai sydämen

vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoitoa on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkehoitoa harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen ja haittavaikutusten takia.

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

Verisuoniin liittyvät häiriöt

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

Hengitykseen liittyvät häiriöt

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostelun jälkeen.

Blocanol depot -valmistetta pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikkea keuhkohtaumatauti (COPD) ja vain jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

Hypoglykemia/diabetes

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

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet.

Sarveiskalvon sairaudet

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

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia annetaan potilaille, jotka ennestään käyttävät suun kautta otettavia beetasalpaajia. Tällaisten potilaiden vastetta tulee tarkkailla tiiviisti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (katso kohta 4.5).

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.

Suonikalvon irtoaminen

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

Kirurgiaan liittyvä anestesia

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia lääkeille pitää kertoa, jos potilas on saanut timololia.

Muuta

Potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma, hoidon välitön tarkoitus on kammiokulman avaaminen. Tämä vaatii mustuaisen supistamista miotilla. Timololima leaatin mustuaiseen kohdistuva vaikutus on vähäinen tai se puuttuu kokonaan. Blocanol depot -silmätippoja ei tule käyttää yksin kohonneen silmänpaineen alentamiseen ahdaskulmaglaukoomassa vaan yhdessä miotin kanssa.

Blocanol depot -silmätippoja ei ole tutkittu piilolinsejä käyttävillä potilailla. Kliinisen tutkimuksen mukaan kuluu jopa 30 minuuttia ennen kuin 50 % gellaaniliuoksesta poistuu silmästä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty timololilla.

Vaikka timololimaleaatti yksinään vaikuttaa pupillien kokoon vain vähän tai eivät ollenkaan, ajoittain on raportoitu samanaikaisesti silmään annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin (epinefriini) käytöstä aiheutuvaa mydriaasia.

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

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.

Suun kautta annettavat beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinihoidon lopettamisesta mahdollisesti seuraavaa verenpaineen kohoamista.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista.

Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (katso kohta 4.2).

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole tullut ilmi epämuodostumia, mutta niiden perusteella 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. Jos Blocanol depot -valmistetta annetaan synnytykseen asti, on vastasyntynyttä seurattava tarkkaan ensimmäisten elinpäivien aikana.

Imetys

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Silmätippoissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololimaleaattia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus äidinmaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpauksen oireita vastasyntyneellä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (katso kohta 4.2).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tiputusta seuraava ohimenevä, yleensä puolesta minuutista viiteen minuuttiin kestävä näön hämärtyminen ja mahdolliset näköhäiriöt saattavat heikentää potilaan kykyä suorittaa tarkkuutta vaativia tehtäviä, kuten käyttää koneita tai ajaa moottoriajoneuvoa.

4.8 Haittavaikutukset

Blocanol depot -silmatippojen siedettävyys on yleensä hyvä. Kliinisissä tutkimuksissa yleisin (6,0 %) lääkkeen käyttöön liittyvä haitta oli ohimenevä näön hämärtyminen, joka kesti tiputuksen jälkeen puolesta minuutista viiteen minuuttiin.

Seuraavia mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia on esiintynyt vähintään yhdellä prosentilla kontrolloitujen kliinisten tutkimusten aktiivista hoitoa saaneista potilaista:

Silmät

Polte ja kirvely, sidekalvon punoitus, rähmäisyys, vierasesinetunne, kutina.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Lueteltuihin haittavaikutuksiin sisältyy silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä havaitut luokkavaikutukset.

Lisäksi seuraavia Blocanol depot -silmatippojen tai muiden timololimaieaattivaimeisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia on ilmoitettu esiintyneen joko kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen tultua markkinoille:

Immuunijärjestelmä

Systeemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja laajalle levinnyt ihottuma, anafylaktinen reaktio.

Psyykkiset häiriöt

Unettomuus, masentuneisuus, painajaiset, muistinmenetys, hallusinaatiot.

Hermosto

Pyörtyminen, aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia, myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen, heitehuimaus, harhatunteukset, päänsärky.

Silmät

Silmä-ärsytyksen oireet (esim. polte, kirvely), luomitulehdus, sarveiskalvotulehdus, sidekalvotulehdus, suonikalvon irtauma filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet), sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen, kuivat silmät, riippuluomi, kahtena näkeminen. Näköhäiriöt, kuten valontaittokyvyn muutokset (joissakin tapauksissa mioottien käytön lopettamisen seurauksena),

Kuulo ja tasapainoelin

Tinnitus.

Sydän

Bradykardia, rintakipu, sydämentykytys, turvotus, rytmihäiriöt, sydämen johtumishäiriö, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydänpysähdys.

Verisuonisto

Hypotensio, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä, kylmät kädet ja jalat.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hengitysvajaus, bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus), hengenahdistus, yskä.

Ruoansulatuselimistö

Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, ripuli, suun kuivuminen.

Iho ja ihonalainen kudος

Hiustenlähtö, psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Systeeminen lupus erythematosus.

Sukupuolielimet ja rinnat

Heikentynyt sukupuolivietti, Peyronien tauti.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Voimattomuus, uupumus.

Seuraavia haittavaikutuksia on myös raportoitu silmään annosteltavilla beetasalpaajilla ja niitä saattaa esiintyä myös Blocanol depot -valmisteen käytön yhteydessä.

Immuunijärjestelmä
Kutina.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus
Hypoglykemia.

Psyykkiset häiriöt
Hermostuneisuus.

Silmät
Näön hämärtyminen, kyynelehtiminen, punaisuus, sarveiskalvon haavauma.

Sydän
Eteis-kammiokatkos, sydämen vajaatoiminta.

Ruoansulatuselimistö
Makuhäiriö, vatsakipu, oksentaminen.

Iho ja ihonalainen kudος
Ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos
Lihaskipu, artropatia.

Sukupuolielimet ja rinnat
Sukupuolinen toimintahäiriö.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Jano.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahattomia Blocanol depot -silmatippojen yliannostustapauksia on todettu. Yliannostuksen systeemiset vaikutukset ovat olleet systeemisten beetasalpaajien vaikutusten kaltaisia, kuten heitehuimaus, päänsärky, hengästyminen, bradykardia, bronkospasmi ja sydänpysähdys (ks. myös kohdat 4.8 ja 4.4).

Yliannostustapauksissa tulevat kysymykseen seuraavat erityistoimenpiteet:

1. Oireinen bradykardia. Lääkehoito (atropiini i.v., isoprenaliini i.v.) ja/tai tahdistinhoito harkinnan mukaan.
2. Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos. Lääkehoito (isoprenaliini i.v.) ja/tai tahdistinhoito tilanteen mukaan.
3. Hypotensio. Annetaan verenpainetta kohottavaa sympatomimeettia, kuten dopamiinia, dobutamiinia tai noradrenaliinia.
4. Äkillinen sydämen vajaatoiminta. Aloitetaan välittömästi tavanomainen digitalis-, diureetti-, happi- ja muu hoito. Huonosti hoitoon reagoiville potilaille voidaan kokeilla aminofylliinin antamista laskimoon.
5. Bronkospasmi. Annetaan isoprenaliinihydrokloridia ja/tai aminofylliiniä harkinnan mukaan.

Timololi ei poistu merkittävästi dialyysihoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, beetasalpaajat. ATC-koodi: S01ED01.

Vaikutusmekanismi.

Timololi on epäselektiivinen adrenergisten beetareseptoreiden salpaaja. Timololima leaatin silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei ole selvitetty. Eräs fluoreskiinitutkimus ja tonografiatutkimukset osoittavat, että timololima leaatin pääasiallinen vaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen kammionesteen muodostumiseen. Joissakin tutkimuksissa on kuitenkin havaittu myös ulosvirtauksen hieman parantuneen.

Blocanol depot -silmätipat sisältävät kantaja-aineena gellaanikumista valmistettua erittäin puhdasta anionista heteropolysakkaridia. Gellaanikumien laimeat vesiliuokset muodostavat kirkkaan, läpinäkyvän geelin kationien läsnäollessa. Blocanol depot -silmätipat muuttuvat geeliksi joutuessaan kosketukseen sarveiskalvon pinnalla olevan kyynelneesteen kanssa, jolloin lääkeaineen kontaktiaika silmässä pitenee.

Farmakodynamiikka.

Rinnakkaisissa, aktiivisella vertailuhoidolla kontrolloiduissa, kaksoissokkoutetuissa monikeskustutkimuksissa potilailla, joilla hoitamaton kohonnut silmänpaine oli korkeampi kuin 22 mmHg toisessa tai molemmissa silmissä, kerran vuorokaudessa annosteltavilla Blocanol depot 2,5 mg/ml ja 5 mg/ml -silmätipoilla oli vastaava silmänpainetta alentava vaikutus kuin kahdesti vuorokaudessa annosteltavilla samanvahvaisilla Blocanol-silmätipoilla.

Alla olevassa taulukossa on esitetty viisi eri vertailevaa tutkimusta. Tutkimuksiin osallistui potilaita, joilla silmänpaine oli yli 22 mmHg toisessa tai molemmissa silmissä, kun mittaus tehtiin viikon (useimmat glaukoomalääkkeet) tai jopa kolmen viikon (silmiin annosteltavat beetasalpaajat) lääkkeettömän jakson jälkeen. Tutkimuksissa käytetyt annokset olivat yksi tippa Blocanol depotia kerran päivässä sairaaseen silmään tai yksi tippa Blocanolia kaksi kertaa päivässä sairaaseen silmään.

Välittömästi ennen aamuannosta mitattu keskimääräinen silmänpaineen muutos (mmHg) viimeisten viikkojen aikana kaksoissokeissa tutkimuksissa.

VAHVUUS	BLOCANOL DEPOT (n)	BLOCANOL (n)	VIIKKO
2,5 mg/ml	5.8 (94)	5.9 (96)	12

2,5 mg/ml	6.0 (74)	5.9 (73)	12
5 mg/ml	8.3 (110)*	8.2 (111)*	12
5 mg/ml	5.6 (189)	6.3 (94)	24
5 mg/ml	6.4 (212)	6.1 (100)	24

* Silmänpaineen lähtötaso oli korkeampi verrattuna muihin tutkimuksiin, koska potilailla, joilla oli pseudoeksfoliativinen glaukooma, oli korkeammat silmänpaineet.

Timololimaleaatin vaikutus alkaa yleensä nopeasti, noin 20 minuutin kuluttua paikallisesta annostelusta silmään.

Blocanol depot -silmätipoilla maksimaalinen silmänpainetta alentava vaikutus saavutetaan 2–4 tunnissa. Merkittävä, 24 tuntia kestävä silmänpainetta alentava vaikutus on saavutettu sekä Blocanol depot 2,5 mg/ml -silmätipoilla että Blocanol depot 5 mg/ml -silmätipoilla.

Kolmessa tutkimuksessa, joissa verrattiin kerran päivässä annosteltuja Blocanol depot 5 mg/ml -silmätippoja kaksi kertaa päivässä annosteltuihin Blocanol 5 mg/ml -silmätippoihin, Blocanol depot -silmätipat alensivat keskimääräistä sydämen syketaajuutta vähemmän ja aiheuttivat harvemmin bradykardiaa kuin Blocanol-silmätipat (ks. kohta 4.4). Alimmillaan (24 tuntia Blocanol depot -silmätippojen annostelun jälkeen, 12 tuntia Blocanol-silmätippojen annostelun jälkeen) keskimääräinen sykkeen hidastuminen oli 0,8 lyöntiä minuutissa Blocanol depot -silmätipoilla ja 3,6 lyöntiä minuutissa Blocanol-silmätipoilla, kun taas kaksi tuntia annostelun jälkeen keskimääräinen hidastuminen oli samaa luokkaa (3,8 lyöntiä/min Blocanol depot -silmätipoilla ja 5 lyöntiä/min Blocanol-silmätipoilla).

Toisin kuin miootit, timololimaleaatti alentaa silmänpainetta mutta vaikuttaa vähän tai ei ollenkaan akkommodaatioon tai pupillin kokoon. Näin ollen lisääntyneestä akkommodaatiosta johtuvat näöntarkkuuden muutokset ovat epätavallisia, ja mioottien aikaansaamaa näön hämärtymistä ja hämäräsokeutta ei ilmene. Tämän lisäksi vältetään kaihipotilailla mykiösamentumien aiheuttamat näköestymät, joita ilmenee mustuaisen ollessa mioottien vaikutuksesta supistuneena. Kun potilaiden hoito vaihdetaan mioteista Blocanol depot -hoitoon, saattaa refraktion korjaaminen olla tarpeen mioottien vaikutuksien loputtua.

Kuten muitakin glaukoomalääkkeitä käytettäessä, joillakin potilailla on pitkäaikaishoidossa havaittu timololimaleaatin vasteen heikkenemistä. Blocanol-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa seurattiin 164 potilasta vähintään kolme vuotta, ei kuitenkaan havaittu merkitsevää eroa keskimääräisessä silmänpaineessa hoidon alussa saavutetun vakiintumisen jälkeen. Tämä osoittaa, että timololimaleaatin silmänpainetta alentava vaikutus säilyy hyvänä.

5.2 Farmakokineetiikka

Tutkittaessa terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä plasman timololipitoisuuksia todettiin, että systeeminen timololialtistus oli vähäisempää käytettäessä Blocanol depot 5 mg/ml -silmätippoja kerran päivässä kuin käytettäessä Blocanol 5 mg/ml -silmätippoja kaksi kertaa päivässä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mitään silmiin kohdistuneita haittavaikutuksia ei havaittu tutkimuksissa, joissa Blocanol depot -silmätippoja annettiin apinoille 12 kuukauden ajan ja kaneille yhden kuukauden ajan. Suun kautta annetun timololin LD₅₀-arvo on naarashiirillä 1 190 mg/kg ja naarasrotilla 900 mg/kg. Suun kautta annetun gellaanikumin LD₅₀-arvo on rotilla yli 5 000 mg/kg.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus ja vaikutukset hedelmällisyyteen.

Kaksivuotisessa tutkimuksessa, jossa rotille annettiin suun kautta timololimaleaattia, lisämunuaisen feokromosytoomien ilmaantuvuus lisääntyi urosrotilla tilastollisesti merkitsevästi ($p \leq 0,05$) annoksella 300 mg/kg/vrk (300-kertainen annos ihmiselle suun kautta annettavaksi suositeltuun

enimmäisannokseen verrattuna). Timololin suositeltu enimmäisannos suun kautta on 60 mg vuorokaudessa. Yksi tippa 5 mg/ml Blocanol depot -valmistetta sisältää noin 1/300 tästä annoksesta eli noin 0,2 mg. Tämänkaltaista vaikutusta ei havaittu rotilla, joiden suun kautta sama annos oli 25- tai 100-kertainen ihmiselle suun kautta annettavaksi suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna.

Hiirillä tehdyssä eläinten eliniän kestäneessä tutkimuksessa hyvänlaatuisten ja pahanlaatuisten keuhkokasvainten, hyvänlaatuisten kohtupolyyppien ja maitorauhasen adenokarsinooman ilmaantuvuus lisääntyi naarashiirillä tilastollisesti merkitsevästi ($p \leq 0,05$) annoksella 500 mg/kg/vrk (500-kertainen annos ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna), mutta ei annoksen ollessa 5 tai 50 mg/kg/vrk. Myöhemmässä naarashiirillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa obduktiossa tutkittiin vain kohtu ja keuhkot, havaittiin jälleen keuhkokasvainten ilmaantuvuuden tilastollisesti merkitsevä lisääntyminen annoksella 500 mg/kg/vrk.

Maitorauhasen adenokarsinoomien esiintymisen lisääntyminen oli yhteydessä seerumin prolaktiinipitoisuuden kohoamiseen, jota esiintyi naarashiirillä timololiannoksella 500 mg/kg/vrk, mutta ei annoksen ollessa 5 tai 50 mg/kg/vrk. Jyrsijöillä maitorauhasen adenokarsinooman lisääntynyt ilmaantuvuus on yhdistetty useiden muiden seerumin prolaktiinipitoisuutta kohottavien lääkeaineiden annosteluun, mutta ihmisellä yhteyttä seerumin prolaktiinipitoisuuden ja rintarauhasen kasvainten välillä ei ole osoitettu. Aikuisilla naisilla, joille annettiin timololimaleaattia suun kautta enimmillään 60 mg:n annoksina, joka on ihmiselle suositeltu enimmäisannos, seerumin prolaktiinipitoisuus ei muuttunut kliinisesti merkittävästi.

Tutkimuksissa, joissa gellaanikumia annettiin rotille enimmillään 105 viikon ajan gellaanikumin enimmäispitoisuuden ollessa 5 % ravinnosta ja hiirille 96–98 viikon ajan gellaanikumin enimmäispitoisuuden ollessa 3 % ravinnosta, ei havaittu mitään näkyviä myrkytyksen merkkejä eikä lisääntynyttä kasvainten ilmaantuvuutta.

Timololimaleaatilla ei ollut mutageenista vaikutusta (hiirellä) *in vivo* tehdyssä mikrotumatestissä ja sytogeneettisessä tutkimuksessa (enimmäisannos 800 mg/kg) eikä solujen neoplastista transformaatiota koskevassa testissä *in vitro* (enimmillään 100 mikrog/ml). Amesin testissä suurimmat testatut timololipitoisuudet, 5 000 ja 10 000 mikrog/malja, aiheuttivat tilastollisesti merkitsevän ($p \leq 0,05$) takaisinmutaatioiden lukumäärän lisääntymisen TA100-testikannalla (seitsemässä rinnakkaisessa määrittämisessä), mutta eivät kolmella muulla kannalla. TA100-testikannalla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu johdonmukaista annos-vastesuhdetta, ja timololilla ja negatiivisella vertailuaineella havaittujen takaisinmutaatioiden lukumäärien suhde jäi alle 2:n. Amesin testissä suhdelukua 2 pidetään tavallisesti positiivisen tuloksen rajana.

Gellaanikumilla ei ollut mutageenista vaikutusta (hiirellä) *in vivo* tehdyssä mikrotumatestissä, jossa suurin käytetty annos oli 450 mg/kg. Enimmillään 20 mg:n/ml pitoisuutena testatun gellaanikumin ei havaittu olevan mutageeninen myöskään seuraavissa tutkimuksissa *in vitro*:

- 1) epätahtisen DNA-synteesin testi (UDS-testi) rotan hepatosyyteillä
- 2) mutageenisuustesti V-79 –nisäkässoluilla
- 3) kromosomimutaatiotesti kiinanhamsterin munarauhassoluilla (CHO-testi).

Amesin testissä gellaanikumi (suurin pitoisuus 1 000 mikrog/malja, joka on gellaanikumin liukoisuusraja) ei aiheuttanut takaisinmutaatioiden lukumäärän kaksinkertaistumista tai tätä suurempaa lisääntymistä verrattuna pelkän luottimen vaikutukseen. Näin ollen gellaanikumi ei ole havaittavasti mutageeninen.

Lisääntymis- ja hedelmällisyystutkimuksissa rotilla 150-kertainen annos ihmisille suun kautta annettavaksi suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna ei vaikuttanut haitallisesti urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen.

Teratogeenisuus.

Hiirillä ja kaniineilla tehdyissä timololin teratogeenisuustutkimuksissa, joissa suurin annos oli

50 mg/kg/vrk (50-kertainen annos ihmisille suun kautta annettavaksi suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna), ei havaittu sikiöiden epämuodostumia. Vaikka rotilla havaittiin tällä annoksella hidastunutta luutumista, annos ei vaikuttanut haitallisesti jälkeläisten syntymän jälkeiseen kehitykseen. Annos 1 000 mg/kg/vrk (1 000-kertainen annos ihmisille suun kautta annettavaksi suositeltuun annokseen verrattuna) oli emotoksinen hiirillä ja se aiheutti lisääntynyttä sikiöiden resorboitumista. Sikiöiden resorboitumisen lisääntymistä havaittiin myös kaniineilla annoksella, joka oli 100-kertainen ihmisille suun kautta annettavaksi suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna. Tämä annos ei ollut selvästi emotoksinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Gellaanikumi
Trometamoli
Mannitoli
Bentsododekiinibromidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.
Blocanol depot -silmätipat on käytettävä 28 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Muut pullot kuin OCUMETER Plus: Säilytä alle 25 °C. Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

OCUMETER Plus -pullot: Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Blocanol depot -pullo sisältää 2,5 ml liuosta. Myynnissä saattaa olla kaksi vaihtoehtoista pulloa.

Muut pullot kuin OCUMETER Plus: Valkoinen läpinäkyvä polyetyleenipullo (LDPE), läpinäkyvä tiputuskärki ja valkoinen korkki
tai

OCUMETER Plus -pullot: Läpinäkyvä polyetyleenipullo (HDPE), jossa on suljettu tiputuskärki ja joustava uurrettu alue kyljessä, josta painamalla tippoja annostellaan, sekä kaksiosainen korkki. Kun pullo avataan ensimmäisen kerran, kaksiosainen korkkimekanismi lävistää suljetun tiputuskärjen ja korkin osat lukkiutuvat toisiinsa, jolloin käyttöön otetulle pullolle muodostuu yksiosainen korkki. Avaamattoman pullon etiketissä on repäisynauha.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11431

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.4.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2019