

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).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi ml silmätippaliuosta sisältää 11,8 mg fosfaatteja, ja yksi tippa sisältää noin 0,3 mg fosfaatteja.

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 säädellä 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-adrenergisesta 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 beetasalpauksen 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 analgeesia-aineille pitää kertoa, 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 -silmatippoja 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-entsyymin 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 riittävästi 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 -silmatippoja 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 silmlääkkeiden 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

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, muistinmenetykset, hallusinaatiot

Hermosto

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

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.

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

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. 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

Annostus on yksi tippa sairaaseen silmään 1–2 kertaa päivässä (aamuin illoin). Yliannostusta on vältettävä. Yhdestä suun kautta otetusta timololitablistista (10 mg) imeytyvä timololin kokonaismäärä saadaan n. 30 Oftan Timolol 5 mg/ml -silmatipasta, 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 -silmatippojen vaikuttava aine on timololin l-isomeeri maleaattisuolana. Timololimaleaatti on epäselektiivinen beeta-adrenerginen antagonisti, jota käytetään veren- ja silmänpainetta alentavana lääkkeenä sekä angina pectoriksen hoidossa. L-timololilla on hyvin suuri affiniteetti sekä β -1- että β -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 lääkeaine-riippuvuutta. Todennäköisimmin annoksen pieneneminen 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 julkaistuihin pieneen, kaksoissokkoutettuun, 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 Farmakokineetiikka

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-aivoesteet. 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 LD₅₀-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 pakkaus koko (pakkaus koot)

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 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

23.09.2020