

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BLOCANOL 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: bentsalkoniumkloridi 0,10 mg/ml, dinatriumfosfaattidodekahydraatti 30,42 mg/ml ja natriumdivetyfosfaattidihydraatti 6,10 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Steriili, kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Blocanol-silmätipat on tarkoitettu kohonneen silmänpaineen alentamiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa niiden on osoitettu alentavan silmänpainetta:

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

Suosittelaa käytettäväksi vain silmätautien erikoislääkärien määräyksellä ja heidän aloittamaansa jatkohoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavallinen aloitusannos on yksi tippa timololimaleaatti-silmätippaliuosta (vahvuus 2,5 mg/ml) kaksi kertaa vuorokaudessa sairaaseen silmään (silmiin). Mikäli kliininen vaste ei ole tyydyttävä, annostusta voidaan muuttaa yhteen tippaan timololimaleaatti-silmätippaliuosta (vahvuus 5 mg/ml) sairaaseen silmään (silmiin) kaksi kertaa vuorokaudessa. 2,5 mg/ml -vahvuutta koskeva annostelu on vain tiedoksi, sillä Blocanol 2,5 mg/ml -silmatippoja ei ole enää saatavilla.

Tarvittaessa Blocanol-silmätippojen kanssa voidaan käyttää muitakin silmänpainetta alentavia lääkkeitä. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Koska joillakin potilailla painetta alentava vaste Blocanol-silmätipoille saattaa vaatia muutamia viikkoja vakiintuakseen, hoitovasteen arviointiin tulee kuulua silmänpaineen mittaaminen noin neljän viikon Blocanol-hoidon jälkeen.

Mikäli silmänpaine saadaan pysymään tyydyttävällä tasolla, monen potilaan kohdalla voidaan siirtyä kerran päivässä annostukseen.

Siirtyminen muusta lääkityksestä. Kun potilas siirtyy muista paikallisesti silmään käytettävistä beetasalpaajista timololimaleaatti-silmätippoihin, edellinen lääke lopetetaan normaalin annostelun jälkeen uuden lääkkeen aloittamista edeltävänä päivänä ja hoito aloitetaan seuraavana päivänä annostuksella yksi tippa timololimaleaatti-liuosta (vahvuus 2,5 mg/ml) sairaaseen silmään (silmiin) kaksi kertaa vuorokaudessa. Mikäli kliininen vaste ei ole tyydyttävä, annostus voidaan nostaa yhteen tippaan timololimaleaatti-liuosta (vahvuus 5 mg/ml) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kun potilas siirtyy jostakin muusta yksittäisestä glaukoomalääkkeestä kuin paikallisesti käytettävästä beetasalpaajasta timololima leaatti-silmätippoihin, hoitoa käytetyllä lääkkeellä jatketaan vielä sen vuorokauden ajan, jolloin aloitetaan hoito timololima leaatti-liuoksella (vahvuus 2,5 mg/ml) annoksella yksi tippa sairaaseen silmään (silmiin) kaksi kertaa vuorokaudessa. Seuraavana päivänä edellisen glaukoomalääkkeen käyttö lopetetaan ja hoitoa jatketaan timololima leaatti-silmätipoilla. Mikäli tarvitaan suurempaa annosta, siirrytään annostukseen yksi tippa timololima leaatti-liuosta (vahvuus 5 mg/ml) sairaaseen silmään (silmiin) kaksi kertaa vuorokaudessa.

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

Potilasta tulee neuvota 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:

Tyyppi 6 –pullot:

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

Joka kerran, kun käytät Blocanol-silmätippoja:

1. Pese kädet.
2. Avaa pullo. **Huolehdi, että pullon tiputus kärki ei kosketa silmää, silmän ympärysihoa tai sormiasi.**
3. Kallista päätä taaksepäin ja pitele pulloa ylösalaisin silmän yläpuolella.
4. Vedä alaluomea alaspäin ja katso ylöspäin. Purista pulloa varovasti ja anna yhden tipan pudota alaluomen ja silmän väliseen tilaan.
5. Paina sormella silmänurkkaa nenän vierestä tai sulje silmäsi 2 minuutin ajaksi. Tämä estää lääkeainetta pääsemästä muualle kehoon.

6. Toista vaiheet 2–4 toiseen silmään, jos lääkäri on niin ohjeistanut.
7. 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 repäisy nauha on ehjä. Avaamattomassa pullossa korkin ja pullon välissä on rako.
2. Irrota repäisy nauha.
3. Avatessasi pullon kierrä korkki auki korkin päällä olevien nuolten suuntaisesti. Älä vedä korkkia suoraan ylöspäin ja irti pullosta. Jos korkki vedetään suoraan irti, tiputusosa ei toimi moitteettomasti.
4. Taivuta päätäsi taaksepäin. Vedä alaluomea hiukan alaspäin siten, että silmäluomen ja silmän väliin muodostuu "tasku".
5. 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.**
6. Systeemistä imeytymistä voidaan vähentää käyttämällä nasolakrimaalista okklusiota tai pitämällä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.
7. 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.
8. Jos lääkäri on määrännyt sinulle hoidon molempiin silmiin, toista vaiheet 4 ja 5.
9. 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.
10. Tiputuskärki on suunniteltu tiputtamaan yksi tippa kerrallaan. Älä siis suurena tiputuskärjen reikää.
11. 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-silmätippojen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietojen vähäisyyden vuoksi timololia voidaan suositella käytettäväksi ainoastaan primaarisen synnyttävän 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 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 % 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

Blocanol-silmätipat on kontraindikoitu potilailla, joilla on:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden paikallisesti annosteltavien silmälääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Koska timololi on beta-adrenergisten reseptorien salpaaja, samantyyppisiä kardiovaskulaarisia, 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-silmätipoilla. Jos potilaalla on todettu vaikea sydänsairaus, sydämen vajaatoiminnan oireita on seurattava ja syketaajuus tarkistettava.

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalini angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja hypotensio, 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 sydänkatkos.

Verisuoniin liittyvät häiriöt

Potilaita, joilla on vaikea 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-silmätippoja pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea 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.

Beetasalpaajahoidoa 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.

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 lääkäriille pitää kertoa, jos potilas on saanut timololia.

Muuta

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

Blocanol-silmätipat sisältävät säilytysaineena bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja imeytyä pehmeisiin piilolinssihin. Tämän vuoksi Blocanol-silmätippoja ei tule käyttää yhtä aikaa pehmeiden piilolinssien kanssa. Piilolinssit pitäisi poistaa ennen tippojen laittamista ja odottaa vähintään 15 minuuttia ennen kuin ne asetetaan jälleen paikoilleen.

Pediatriiset 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 timololilla.

Vaikka Blocanol-silmätipat yksinään vaikuttavat 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), digitaalisglykosidien, parasymptomimeettien 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 riittävää 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, hypotensio, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Blocanol-silmätippoja annetaan synnytykseen asti, on vastasyntynyttä seurattava tarkkaan ensimmäisten elinpäivien aikana.

Imetys

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Silmätipoissa 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

Mahdolliset näköhäiriöt saattavat heikentää potilaan kykyä suorittaa tarkkuutta vaativia tehtäviä, kuten käyttää koneita tai ajaa moottoriajoneuvoa (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

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.

Blocanol-silmätippojen siedettävyyden on yleensä hyvä. Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu esiintyneen tämän tai muiden timololimaleaattia sisältävien silmlääkkeiden käytön yhteydessä 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 varotoimet), sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen, kuivat silmät, riippuluomi, kahtena näkeminen. Näköhäiriöt, kuten valontaitokyvyn 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-valmisteen käytön yhteydessä.

Immuunijärjestelmä

Kutina.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hypoglykemia.

Psyykkiset häiriöt
Hermostuneisuus.

Silmät

Näön hämärtyminen, kyynelehtiminen, punaisuus, sarveiskalvon haavauma.

Kalsiumin kertymistä sarveiskalvoon on raportoitu hyvin harvoin käytettäessä fosfaattia sisältäviä silmätippoja niille potilaille, jolla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

Sydän

Eteis-kammiokatkos, sydämen vajaatoiminta.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hengenahdistus.

Ruoansulatuselimistö

Makuhäiriö, vatsakipu, oksentaminen.

Iho ja ihonalainen kudος

Ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihaskipu, artropatia.

Sukupuolielimet ja rinnat

Sukupuolinen toimintahäiriö.

Yleisoreet 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 tutkimuskeskusta 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-silmätippojen 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.

Blocanol-silmätipat (timololimalaatti) alentavat kohonnutta ja normaalia silmänpainetta joko glaukooman yhteydessä tai ilman sitä. Kohonnut silmänpaine on pääasiallisin riskitekijä glaukoomaan liittyvän näkökenttäpuutoksen patogeneesissä. Mitä korkeampi silmänpainetaso on, sitä suurempi on glaukoomaan liittyvän näkökenttäpuutoksen ja näköhermovaurion todennäköisyys.

Blocanol-silmätippojen vaikutus alkaa tavallisesti nopeasti ilmaantuen noin 20 minuutin kuluttua paikallisesta tiputuksesta silmään. Maksimaalinen silmänpaineen lasku tapahtuu 1–2 tunnissa. Merkittävä silmänpaineen aleneminen on kestänyt jopa 24 tuntia käytettäessä Blocanol-silmätippoja (2,5 mg/ml tai 5 mg/ml). Tämä pitkäaikainen vaikutuksen kesto mahdollistaa silmänpaineen hallinnan tavanomaisen yölevon aikana. Jatketut havainnot yli kolmen vuoden ajalta osoittavat, että Blocanol-silmätippojen silmänpainetta alentava vaikutus säilyy hyvin.

Timololimalaatti on epäselektiivinen adrenergisten beetareseptoreiden salpaaja, jolla ei ole merkittävää omaa sympatomimeettistä aktiivisuutta, eikä myöskään suoraa sydänlihakseen kohdistuvaa depressiivistä tai paikallisesti puuduttavaa (membraaneja stabiloivaa) vaikutusta.

Blocanol-silmätippojen silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei ole selvitetty, vaikka eräs fluoreskinitutkimus ja tonografiatutkimukset osoittavat, että niiden pääasiallinen vaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen kammionesteen muodostumiseen. Joissakin tutkimuksissa on kuitenkin havaittu myös ulosvirtauksen hieman parantuneen.

Toisin kuin miootit Blocanol-silmätipat alentavat silmänpainetta vaikuttamalla vähän tai ei ollenkaan akkommodaatioon ja pupillin kokoon. Siten lisääntyneestä akkommodaatiosta johtuvat näöntarkkuuden muutokset ovat epätavallisia, ja mioottien aikaansaamaa näön hämärtymistä ja hämäräsokeutta ei ilmene. Lisäksi vältetään kaihipotilailla mykiösamentumien aiheuttamat näköestymät, joita ilmenee mustuaisen ollessa mioottien vaikutuksesta supistuneena. Vaihdettaessa potilaiden hoitoa miooteista Blocanol-hoitoon saattaa refraktion korjaaminen olla tarpeen, kun mainitut mioottien vaikutukset ovat hävinneet.

Kliinisissä tutkimuksissa Blocanol-silmätipat olivat yleensä tehokkaita useammilla potilailla ja aiheuttivat harvempia ja vähemmän vakavia haittavaikutuksia kuin pilokarpiini tai adrenaliini.

Kuten muitakin glaukoomalääkkeitä käytettäessä, joillakin potilailla on pitkäaikaishoidossa havaittu Blocanol-silmätippojen vasteen heikkenemistä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa seurattiin 164 potilasta vähintään kolme vuotta, ei kuitenkaan havaittu merkittävää eroa keskimääräisessä silmänpaineessa hoidon alussa saavutetun vakiintumisen jälkeen.

Tavanomaisia kovia piilolinssejä käyttävät glaukoomapotilaat ovat myös käyttäneet Blocanol-

silmätippoja, joka yleensä on ollut hyvin siedetty. Blocanol-silmätippoja ei ole tutkittu potilailla, jotka käyttävät muusta kuin polymetyylimetakrylaatista valmistettuja piilolinsejä.

Pediatriset potilaat

Timololin (0,25 %, 0,5 %, yksi tippa kahdesti vuorokaudessa) käytöstä lapsipotilailla enimmillään 12 viikon ajan on hyvin vähän tietoa. Yhteen julkaistuun 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 Farmakokinetiikka

Kuuden koehenkilön plasman lääkeainepitoisuutta selvitettiin tutkimuksessa, jossa systeeminen altistus timololille määritettiin, kun Blocanol 5 mg/ml -silmätippoja oli annettu paikallisesti kaksi kertaa päivässä. Timololin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa aamuannoksen jälkeen oli 0,46 ng/ml ja iltapäiväannoksen jälkeen 0,35 ng/ml.

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 kyynelne stettä 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 imeväsillä, mikä suurentaa oletettavasti haittavaikutusten kuten bronkospasmin ja bradykardian riskiä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mitään silmiin kohdistuneita haittavaikutuksia ei havaittu tutkimuksissa, joissa Blocanol-silmätippoja annettiin kaniineille vuoden ajan ja koirille kahden vuoden ajan. Suun kautta annetun lääkeaineen LD₅₀-arvo on naarashiirillä 1 190 mg/kg ja naarasrotilla 900 mg/kg.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus ja vaikutukset hedelmällisyyteen.

Kaksivuotisessa tutkimuksessa, jossa rotille annettiin suun kautta timololima leaattia, 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). Tämänkaltaista vaikutusta ei havaittu rotilla, joiden suun kautta saama annos oli 25- tai 100-kertainen ihmiselle suun kautta annettavaksi suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna.

Hiiirillä 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 timololima leaattia suun kautta enimmillään

60 mg:n annoksina, joka on ihmiselle suositeltu enimmäisannos, seerumin prolaktiinipitoisuus ei muuttunut kliinisesti merkittävästi.

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 käytetyt 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.

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

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Natriumhydroksidi
Bentsalkoniumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Blocanol-silmätipat on käytettävä 28 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

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

Valkoinen läpinäkyvä polyetyleenipullo (LDPE), läpinäkyvä tiputuskärki ja valkoinen korkki tai

OCUMETER Plus -pullo: 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, valkoinen ja läpinäkymätön 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(T)

7753

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.4.1979

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2019