

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Timosan 1 mg/g silmägeeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g geeliä sisältää 1,37 mg timololimaleaattia, joka vastaa 1 mg timololia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: bentsalkoniumkloridi (0,05 mg/g)
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmägeeli.

Väritön, opaalinen, hajuton geeli, jossa ei ole näkyviä partikkeleita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Timosan-silmägeeliä käytetään alentamaan kohonnutta silmänpainetta seuraavissa tilanteissa:

- okulaarinen hypertensio
- krooninen avokulmaglaukooma.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Suosittelun annostus on yksi tippa Timosan-silmägeeliä päivässä sairaaseen silmään (silmiin) mieluiten aamulla.

Vanhukset

Vanhuksille voidaan käyttää edellä esitettyä annostusta.

Pediatriset potilaat

Timosan-silmägeeliä ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Kaikki ikäryhmät

Silmänpaine tulee mitata uudelleen 2–4 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, sillä hoitovasteen vakiintuminen saattaa kestää muutamia viikkoja.

Timosan-silmägeelin käytön yhteydessä voidaan samanaikaisesti tarpeen mukaan käyttää myös miootteja, adrenaliinia ja/tai hiilihappoanhydraasin estäjiä. Jotta lääkevalmisteen vaikuttava aine ei huuhtoutuisi pois silmästä, on eri lääkkeiden tiputtamisen välissä syytä odottaa vähintään 5 minuuttia, ja Timosan tulee annostella viimeisenä.

Siirryttäessä muista paikallisesti käytettävistä beetasalpaajista: muiden beetasalpaajien käyttö lopetetaan kokonaisen hoitopäivän jälkeen ja hoito Timosan-silmägeelillä aloitetaan seuraavana

päivänä. Yksi tippa geeliä tiputetaan sairaaseen silmään (silmiin) kerran päivässä, mieluiten aamulla.

Siirryttäessä jostakin muusta yksin käytetystä glaukoomalääkkeestä kuin paikallisesta beetasalpaajasta: Lääkkeen käyttöä jatketaan ja yksi tippa Timosan-silmägeeliä tiputetaan kerran päivässä sairaaseen silmään (silmiin). Seuraavana päivänä edellisen lääkkeen käyttö lopetetaan ja Timosan-silmägeelin käyttöä jatketaan.

Antotapa

Timosan annostellaan alaluomitaskuun. Sitä voidaan käyttää myös pitkäaikaisena lääkityksenä.

Oikean annostelun varmistamiseksi silmätipppapullo tulee pitää pystysuorassa annostelun aikana.

Pullo pysyy steriilinä kunnes se avataan ensimmäisen kerran. Potilaille tulee kertoa, että heidän pitää välttää koskettamasta pullon kärjellä silmää ja silmää ympäröivää aluetta, jotta geeli ei kontaminoituisi.

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

4.3 Vasta-aiheet

Kuten kaikki beetasalpaajaa sisältävät tuotteet, Timosan on kontraindisoitu potilailla, joilla on

- reaktiivinen keuhkosairaus mukaan lukien keuhkoastma tai anamnestinen keuhkoastma, vaikea keuhkohtaumatauti
- sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sino-atriaalinen katkos, toisen tai kolmannen asteen eteiskammiokatkos (AV-katkos), jota ei säädellä tahdistimella
- ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen shokki
- hoitamaton feokromosytooma
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea allerginen riniitti ja keuhkoputkien ylireaktiivisuus

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten yleensä glaukooman hoidossa, on suositeltavaa tutkia silmänpaine ja sarveiskalvo säännöllisesti.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden tavoin myös timololimaleaatti imeytyy systeemisesti. Johtuen timololimaleaatin beta-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.

Sydän

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 katkos.

Verisuonisto

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

Hengityselimet

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmän annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen. Timosan-silmägeeliä 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.

Metabolinen asidoosi

Beetasalpaajia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on metabolinen asidoosi.

Kilpirauhasen liikatoiminta

Beetasalpaajat voivat myös peittää eräitä kilpirauhasen liikatoiminnan oireita kuten takykardiaa. Potilaita, joille saattaa kehittyä tyreotoksikoosi, tulee seurata huolellisesti, jotta äkillinen beetasalpaajien käytön lopettaminen ja siitä mahdollisesti aiheutuva kilpirauhashormonien liikaeritys vältetään.

Sarveiskalvosairaudet

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

Amisulpridi

Amisulpridin käyttö samanaikaisesti Timosan-silmägeelin kanssa saattaa lisätä kammioarytmian, erityisesti kääntyvien kärkien kammiotakykardian (torsades de pointes), riskiä. Siksi varovaisuutta suositellaan silloin kun potilaalla on ennestään bradykardia (ks. kohta 4.5).

Amiodaroni, kalsiuminestäjät ja beetasalpaajat

Sydämen toiminnan tarkkailu ja potilaan seuraaminen sydämen harvalyöntisyyden tai sydänkatkoksen varalta on suositeltavaa kun amiodaronia ja beetasalpaajaa annetaan samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Vaikka plasman timololimaleaattipitoisuus Timosan-silmägeelin annon jälkeen on pienempi kuin timololisilmätippojen annon jälkeen, valmistetta ei pitäisi käyttää yhdessä amiodaronin, kalsiuminestäjien (bepridiili, verapamiili, diltiatseemi) tai beetasalpaajien kanssa (ks. kohta 4.5).

Sulkukulmaglaukooma

Timosan-silmägeelin vaikutus mustuaiseen on vähäinen tai olematon. Sitä voi käyttää sulkukulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden silmänpaineen alentamiseen vain yhdessä miootin kanssa. Sulkukulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden tapauksessa hoidon välitön tarkoitus on avata kammiokulma supistamalla mustuaista miootin avulla.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololimaleaattia 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).

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.

Bentsalkoniumkloridi

Timosan sisältää bentsalkoniumkloridia säilytysaineena. Bentsalkoniumkloridi saattaa imeytyä pehmeisiin piilolinssihin ja voi muuttaa niiden väriä. Piilolinssit tulisi poistaa ennen lääkkeen käyttöä ja laittaa takaisin 15 minuutin kuluttua. Bentsalkoniumkloridi voi myös aiheuttaa silmä-ärsytystä erityisesti, jos potilaalla on kuivat silmät tai sarveiskalvon sairauksia.

Rebound-hypertensio

Beetasalpaajat saattavat lisätä rebound-hypertension riskiä.

MAO-inhibiittorit

Timosan-silmägeelin antoa yhtä aikaa MAO-inhibiittoreiden kanssa tulee välttää.

Suonikalvon irtoaminen

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

Leikkausanestesia

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia lääkäriille pitää kertoa, jos potilas on saanut timololimaleaattia. Timosan-silmägeelin käytön vähittäinen lopettaminen 1–2 viikon kuluessa on suositeltua riskiryhmään kuuluvien potilaiden tapauksessa (esim. potilaat joilla on sepelvaltimotauti) ennen suunniteltua leikkausta. Yhtäkkäinen Timosan-silmägeelin käytön lopettaminen saattaa johtaa rasisurintakivun pahenemiseen ja verenpaineen kohoamiseen ja rytmihäiriöiden kehittymiseen. Tämän vuoksi Timosan-silmägeelin käyttö pitää lopettaa vähintään 24–48 tuntia ennen leikkausta (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

1. Muut silmätipat

Jos käytetään samanaikaisesti joitain muita silmätippoja, eri tippojen välillä tulee pitää vähintään 5 minuutin tauko ja silmägeeli tulee laittaa viimeisenä.

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

2. Muut lääkkeet

Vaikka systeeminen altistus yhden päivittäisen timololi 1 mg/g -geelitipan jälkeen onkin pienempi kuin kaksi kertaa päivässä annetun timololi 5 mg/ml -silmätipan jälkeen, timololimaleaatti imeytyy elimistöön ja oraalisten beetasalpaajien yhteydessä havaittuja yhteisvaikutuksia saattaa esiintyä.

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.

Amisulpridi

Lisääntynyt kammiooperäisten rytmihäiriöiden, erityisesti kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointes) riski.

Amiodaroni

Kompensatoristen sympaattisten mekanismien heikkeneminen voi aiheuttaa johtumishäiriöitä ja sydänlihaksen supistumiseen liittyviä häiriöitä.

Kalsiuminestäjät

Bradyarytmia (liiallinen bradykardia, sinuspysähdys), sinus-eteis- tai eteis-kammiojohtumisen häiriöt tai sydämen vajaatoiminta synergistisen vaikutuksen kautta.

Sydämeen ja verisuoniin liittyvien haittavaikutusten luonne riippuu yleensä käytetyn kalsiuminestäjän tyypistä. Dihydropyridiinijohdokset, kuten nifedipiini, voivat aiheuttaa hypotensiota, kun taas verapamiililla ja diltiatseemilla on taipumus aiheuttaa AV-johtumishäiriöitä tai vasemman kammion vajaatoimintaa, kun niitä käytetään beetasalpaajan kanssa.

Oraaliset beetasalpaajat

Kun Timosan-silmägeeliä annetaan potilaille, jotka saavat jo oraalista beetasalpaajaa, silmänpaineen aleneminen samoin kuin systeemisestä beetasalpauksesta aiheutuvat vaikutukset saattavat voimistua. Näiden potilaiden hoitovastetta tulee seurata tarkasti.

Katekoliamiinivarastoja tyhjentävät lääkkeet (esim. reserpiini)

On suositeltavaa, että potilasta tarkkaillaan huolellisesti myös silloin kun beetasalpaajaa annetaan potilaalle, joka käyttää katekoliamiinivarastoja tyhjentäviä lääkkeitä, kuten reserpiiniä, koska lääkkeiden yhteiskäytöstä voi aiheutua additiivisia vaikutuksia ja hypotensiota ja/tai merkittävää bradykardiaa, jotka saattavat aiheuttaa huimausta, pyörtymistä tai posturaalista hypotensiota.

Digitaalisglykosidit

Digitaalisglykosidien ja beetasalpaajien yhtäaikainen käyttö voi hidastaa eteis-kammiojohtuvuutta.

Luokan I rytmihäiriölääkkeet

Luokan I rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi disopyramidi, propafenoni, kinidiini, lidokaiini i.v.) ja amiodaroni saattavat voimistaa eteisjohtuvuutta, jolloin niillä on negatiivinen inotrooppinen vaikutus.

CYP2D-estäjät (esim. kinidiini, SSRI-lääkkeet)

Voimistunutta systeemistä beetasalpausta (esim. harventunut sydämenlyöntitiheys, masennus) on raportoitu kun timololia on käytetty yhdessä CYP2D6-estäjien (esim. kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) kanssa.

Parasympatomimeetit

Sydämen harvalyöntisyyden lisääntynyt riski.

Höyrystyvät halogenoidut anestesia-aineet

Beetasalpaajat heikentävät kardiovaskulaarisia kompensatorisia vaikutuksia (beeta-adrenergisen salpauksen voi kumota toimenpiteen aikana beetareseptoreita stimuloivilla lääkkeillä).

Beetasalpaajien käyttöä ei yleensä tulisi keskeyttää, ja hoidon äkillistä lopettamista tulee aina välttää. Anestesia-aikeille tulee kertoa ennen toimenpidettä potilaan käyttämästä beetasalpaajahoidosta (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Silmätippojen systeemisten vaikutusten voimistumista ja plasman beetasalpaajapitoisuuden lisääntymistä on raportoitu, kun beetasalpaajasilmätippoja on yhdistetty kinidiinin kanssa. Tämän syynä on luultavasti se, että kinidiini estää timololin metaboliaa. Lisäksi simetidiini ja hydraalatsiini saattavat lisätä plasman timololimaleaattipitoisuutta.

Meflokiini

QT-aika voi pidentyä.

Klonidiini ja muut keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet (metyylidopa, guanfasiini, moksonidiini, rilmenidiini)

Potilasta tulisi tarkkailla huolellisesti. Jotta voidaan välttää rebound-hypertensio, lääkkeiden käyttöä ei saa lopettaa yhtäkkiä.

Insuliini, oraaliset hypoglykeemiset aineet

Kaikki beetasalpaajat voivat peittää tiettyjä hypoglykemian oireita (palpitaatiota ja takykardiaa).

Useimmat ei-kardioselektiivisistä beetasalpaajista lisäävät hypoglykemian frekvenssiä ja voimakkuutta. Varoita potilasta erityisesti hoidon alussa. Potilaan tulee tarkkailla verensokeriarvojaan entistä tarkemmin.

Varjoaineet

Jodia sisältävät varjoaineet.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa timololimaleaatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Timololimaleaattia ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista.

Systemistä 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 beetasalpauksen oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Timosan-silmägeeliä annetaan synnytykseen asti, on vastasyntyntä tarkkaan seurattava ensipäivien 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. Systemistä imeytymistä on mahdollista vähentää, ks. kohta 4.2.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkevalmisteen vaikutusta kykyyn ajaa autolla ei ole tutkittu. Ajoneuvoja ajettaessa ja erilaisia koneita käytettäessä tulee ottaa huomioon, että ajoittain saattaa esiintyä näköhäiriöitä, esimerkiksi taittomuutoksia, diplopiiaa, ptoosia, usein toistuvaa lievää ja ohimenevää näön sumenemista ja toisinaan huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Kuten muutkin paikallisesti käytettävät silmlääkkeet, timololimaleaatti imeytyy systeemiverenkiertoon. 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.

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Systeemiset allergiset reaktiot, mukaanlukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja laajalle levinnyt ihottuma, kutina, anafylaktinen reaktio Systeeminen lupus erythematosus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	Unettomuus, masentuneisuus, painajaiset, muistinmenetys, hallusinaatiot
Hermosto	Tuntematon	Pyörtyminen, aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia, myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen, huimaus, harhatunteukset, päänsärky
Silmät	Tuntematon	Silmä-ärsytyksen oireet (esim. polte, kirvely, kutina, kynelehtiminen, punaisuus), luomitulehdus, sarveiskalvotulehdus, näön hämärtyminen, suonikalvon irtauma filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen, kuivat silmät, sarveiskalvon haavauma, riippuluomi, kahtena näkeminen, sidekalvotulehdus

Sydän	Tuntematon	Bradykardia, rintakipu, sydämentykytys, turvotus, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, eteiskammiokatkos, sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Tuntematon	Hypotensio, Raynaud'n tauti, kylmät kädet ja jalat, klaudikaatio (ontuminen)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	Bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus), hengenahdistus, yskä, hengitysvajaus
Ruoansulatuselimistö	Tuntematon	Makuhäiriö, pahoinvointi, ruoansulatushäiriö, ripuli, suun kuivuminen, vatsakipu, oksentaminen
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	Hiustenlähtö, psoriaasin kaltainen ihottuma ja psoriaasin paheneminen, paikallinen ja yleistynyt ihon punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Nivelsairaus, lihaskipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Seksuaalinen toimintahäiriö (esim. impotenssi), heikentynyt sukupuolivietti, Peyronien tauti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Voimattomuus, uupumus

Biologiset

Tumavasta-aineita on todettu harvoin timololimaleaattihoidon aikana, tosin liittyneenä esim. systeemiseen lupus erythematosus -oireyhtymään. Vasta-aineet ovat hävinneet, kun hoito on lopetettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tätä valmistetta koskevaa tutkimustietoa ei ole saatavilla. Tavallisimmat beetasalpaajan yliannostuksesta aiheutuvat sivuvaikutukset ovat symptomaattinen bradykardia, hypotensio, bronkospasmi ja akuutti kardiovaskulaarinen toiminnanvaja.

Yliannostustilanteissa tulee harkita seuraavia toimenpiteitä:

1. Aktiivihiihden anto, mikäli lääke on nautittu oraalisesti. Tutkimusten mukaan timololimaleaattia ei voida poistaa hemodialyysin avulla.
2. Oireellinen bradykardia: Atropiinisulfaattia 0,25–2 mg laskimonsisäisesti vagaalisen eston aikaansaamiseksi. Mikäli bradykardia jatkuu, annetaan varoen isoprenaliinihydrokloridia laskimonsisäisesti. Uusiutuvissa tapauksissa tulee harkita sydämentahdistajan käyttöä.
3. Hypotensio: Annetaan sympatomimeettia, kuten dopamiinia, dobutamiinia tai noradrenaliinia. Uusiutuvissa tapauksissa glukagoni on ollut hyödyllistä.
4. Bronkospasmi: Annetaan isoprenaliinihydrokloridia. Aminofylliinin yhtäaikaista käyttöä voi harkita.
5. Akuutti sydämen toiminnanvaja: Konventionaalinen hoito digitaalisella, diureeteilla ja hapella tulee aloittaa välittömästi. Uusiutuvissa tapauksissa suositellaan aminofylliinin käyttöä laskimonsisäisesti. Tähän voidaan tarpeen mukaan lisätä glukagonia, jonka käyttö on todettu hyödylliseksi.
6. Sydämen johtumishäiriöt: Käytetään isoprenaliinihydrokloridia tai tahdistinta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodyna miikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja miotit, beetasalpaajat.

ATC-koodi: S01ED01

Timololimaleaatti on epäselektiivinen beetasalpaaja, jolla ei ole merkittävää sydäntä stimuloivaa vaikutusta tai suoraa sydäntä depressoivaa tai paikallista anesteettista (solukalvoa stabiloivaa) aktiivisuutta. Paikallisesti silmään annettuna se laskee sekä kohonnutta että normaalia silmänpainetta. Vaikka timololimaleaatin kaikkia vaikutusmekanismeja ei vielä tunneta, sen ajatellaan ensisijaisesti vähentävän kammionesteen muodostumista. Sillä saattaa myös olla vähäinen vaikutus kammionesteen ulosvirtaukseen silmästä.

Toisin kuin miotit, timololimaleaatti alentaa silmänpainetta vaikuttamatta merkittävästi pupillin kokoon tai näön tarkkuuteen. Siten näön heikentymistä tai hämäräsokeutta ei esiinny kuten miototeja käytettäessä. Kataraktapotilailla pupillin supistumista seuraava linssin samentumien aiheuttama näön heikentyminen vältetään.

Timololimaleaatin aiheuttama silmänpaineen aleneminen voidaan tavallisesti todeta 30 minuutin kuluessa silmätipan annon jälkeen. Maksimivaikutus saadaan n. 2 tunnin kuluessa tipan annosta ja merkittävä silmänpaineen aleneminen voi kestää jopa 24 tuntia.

5.2 Farmakokinetiikka

Timosan on geelimäinen silmätippa-almiste, joka kemiallisten ominaisuuksiensa ansiosta maksimoi lääkeaineen imeytymisen silmään ja vähentää sen imeytymistä systeemiseen verenkiertoon.

On osoitettu, että Timosan-silmägeelistä imeytyy paikallisen annon jälkeen systeemiverenkiertoon 90 % vähemmän kuin 5 mg/ml timololia sisältävistä silmätipoista. Tämä johtuu siitä, että päivittäinen timololimaleaattiannos on 10 kertaa pienempi. Rasituskokeessa Timosan-silmägeelin vaikutus sydämen huippulyöntinopeuteen oli huomattavasti pienempi kuin 5 mg/ml timololia sisältävän liuoksen vaikutus.

Terveiden vapaaehtoisten farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että keskimääräinen plasman timololipitoisuus on 0,18 ng/ml, kun Timosan-silmägeeliä annetaan kerran päivässä, mikä on noin 10 kertaa vähemmän kuin silloin kun 5 mg/ml timololia sisältäviä silmätippoja annetaan kaksi kertaa päivässä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaneissa ja koirissa ei havaittu paikallisia haittavaikutuksia, kun niille annettiin timololimaleaattia silmään 4 viikon ajan. Timololimaleaatti ei aiheuttanut mutageenisuutta eikä vaikuttanut rottien lisääntymiskykyyn.

Karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin feokromosytoomatapausten lisääntyvän urosrotilla ja matorauhasen adenoomien, keuhkokasvainten ja hyvänlaatuisten kohdun polyypien lisääntyvän hiirillä, mutta vain kun käytettiin suuria oraalisia annoksia. Toistuva Timosan-silmägeelin anto ei aiheuttanut paikallista eikä systeemistä sietokyvyttömyyttä kaneissa tai koirissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Sorbitoli
Polyvinyylialkoholi
Karbomeeri 974 P
Natriumasetaatitrihydraatti
Lysiinimonohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tietoja valmisteen käytöstä piilolinssien kanssa kohdassa 4.4.

6.3 Kestoaika

2 vuotta. Avatun pakkauksen käyttöaika 4 viikkoa.

6.4 Säilytys

Säilytä kotelossa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C. Avaamisen jälkeen säilytä pullo kotelossa ylösalaisin alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

Timosan-silmägeeli tulee säilyttää poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Muovinen (LDPE) pullo ja tiputinkärki, muovinen (HDPE) kierrekorkki.

Pakkauskoot: 5 g ja 3 x 5 g.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13366

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.11.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Timosan 1 mg/g ögongel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller timololmaleat motsvarande 1 mg timolol.

Hjälpämne med känd effekt: benzalkoniumklorid (0,05 mg/g)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögongel.

Färglöst, opalescent, luktfritt gel utan synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Timosan används för sänkning av förhöjt ögontryck i följande situationer:

- okulär hypertoni
- kroniskt glaukom med öppen kammarvinkel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna och barn över 12 år

Rekommenderad dos är 1 droppe Timosan i det sjuka ögat (eller ögonen) en gång dagligen helst på morgonen.

Äldre

Hos äldre kan den ovan givna doseringen användas.

Pediatrik population

Timosan rekommenderas inte för barn under 12 år.

Alla åldersgrupper

Ögontrycket ska mätas på nytt 2-4 veckor efter att behandlingen inletts eftersom det kan ta några veckor innan svaret på behandlingen stabiliseras.

Vid användning av Timosan kan vid behov miotika, adrenalin och/eller kolsyraanhydrashämmare användas samtidigt. För att förhindra att den aktiva substansen sköljs ur ögat är det skäl att vänta minst 5 minuter mellan instillationerna av de olika ögondropparna och Timosan ska droppas i ögat till sist.

Vid byte från andra lokalt använda betablockerare: användningen av de andra betablockerarna utsätts efter hela behandlingsdagen och behandling med Timosan påbörjas följande dag. En droppe

gel droppas i det sjuka ögat (eller ögonen) en gång dagligen helst på morgonen.

Vid övergång från något annat ensamt använt glaukomläkemedel än lokal betablockerare: Användningen av läkemedlet fortsätter och en droppe Timosan droppas en gång dagligen i det sjuka ögat (ögonen). Följande dag utsätts det tidigare läkemedlet och användningen av Timosan fortsätter.

Administreringssätt

Timosan doseras i konjunktivalsäcken. Det kan också användas som långvarig medicinering.

För att säkerställa rätt dosering ska ögondropppsflaskan hållas upprätt under doseringen.

Flaskan förblir steril tills den har öppnats första gången. Patienterna bör instrueras att de ska undvika att vidröra ögat och området runt ögat med flaskans spets för att undvika kontaminering av gelet.

Systemisk absorption kan minskas genom användning av nasolakrimal ocklusion eller genom att hålla ögonen slutna under två minuter. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka den lokala effekten.

4.3 Kontraindikationer

Liksom alla produkter som innehåller betablockerare, är Timosan kontraindicerat hos patienter med

- reaktiv lungsjukdom, inklusive bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom
- sinusbradykardi, sick sinus-syndrom, sinoatriellt block, andra eller tredje gradens atrioventrikulär block (AV-block) som inte kontrolleras med pacemaker
- uppenbar hjärtsvikt, kardiogen chock
- obehandlad feokromosytom
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår allergisk rinit och bronkial hyperaktivitet

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom generellt vid behandling av glaukom rekommenderas regelbunden mätning av ögontrycket och undersökning av hornhinnan.

Liksom övriga lokalt administrerade ögonläkemedel absorberas timololmaleat systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten timololmaleat kan samma kardiovaskulära och pulmonella biverkningar som med systemiska betablockerare uppträda. Incidensen för biverkningar vid lokal administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administration. För möjlig minskning av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtat

Patienter med en hjärtsjukdom (som kranskärslsjukdom, Prinzmetals angina eller hjärtsvikt) och hypotoni bör en noggrann bedömning av behandling med betablockerare göras och behandling med andra läkemedel övervägas. Patienter med hjärtsjukdom bör följas noggrant avseende tecken på försämring av sjukdomen och biverkningar.

Med anledning av betablockerarnas effekt på överledningstiden ska de ges med försiktighet när det gäller patienter med AV-block grad I.

Blodkärl

Patienter med allvarliga cirkulatoriska störningar (dvs. svår form av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

Andningsorgan

Luftvägsreaktioner och även dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma har rapporterats efter administrering av ögondroppar innehållande betablockerare. Timosan ska användas med försiktighet hos patienter med mild eller medelsvår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (COPD) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi och till patienter med labil diabetes, eftersom betablockerare kan maskera tecken och symptom på akut hypoglykemi.

Metabol asidos

Betablockerare ska användas med försiktighet hos patienter som har metabol asidos.

Hypertyreoidism

Betablockerare kan också maskera symptom på hypertyreoidism såsom takykardi. Patienter som kan utveckla tyreotoxikos ska övervakas noggrant så att plötsligt avbruten användning av betablockerare och av det en eventuell hipersekretion av sköldkörtelhormoner undviks.

Korneal sjukdom

Ögondroppar innehållande betablockerare kan inducera torrhet i ögonen. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Amisulprid

Samtidig användning av amisulprid med Timosan kan öka risken för ventrikulär arytm särskilt kammarrytmstörning (torsades de pointes). Därför rekommenderas försiktighet hos patienten som tidigare har haft bradykardi (se avsnitt 4.5).

Amiodaron, kalciumblockerare och betablockerare

Övervakningen av hjärtfunktionen och övervakning av patienten för takykardi eller hjärtstopp rekommenderas när amiodaron och betablockerare ges samtidigt (se avsnitt 4.5). Även om plasmakoncentrationen av timololmaleat efter administreringen av Timosan är lägre än efter administrering timolol ögondroppar ska produkten inte användas tillsammans med amiodaron, kalciumblockerare (bepridil, verapamil, diltiazem) eller betablockerare (se avsnitt 4.5).

Trångvinkelglaukom

Effekten av Timosan på pupillen är minimal eller obefintlig. Det kan endast användas i kombination med miotika för att sänka trycket i ögat hos patienter trångvinkelglaukom. Hos patienter med trångvinkelglaukom är det omedelbara målet att öppna ögonkammavinkeln genom sammandragning av pupillen med miotika.

Övriga betablockerare

Effekten på det intraokulära trycket eller de kända effekterna av systemisk betablockerare kan förstärkas om timololmaleat ges till patient som redan använder orala betablockerare. Svaret från en sådan patient ska kontrolleras noga. Användning av två lokalt doserade betablockerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med betablockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot en rad allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på vanliga doser av adrenalin som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Bensalkoniumklorid

Timosan innehåller bensalkoniumklorid som konserveringsmedel. Bensalkoniumklorid kan tas upp av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Kontaktlinserna ska tas ut innan användning och sättas tillbaka efter 15 minuter. Bensalkoniumklorid kan också vara irriterande för ögon särskilt om patienten har torra ögon eller problem med hornhinnan.

Rebound-hypertoni

Betablockerare kan öka risken för rebound-hypertoni.

MAO-hämmare

Samtidig användning av Timosan och MAO-hämmare bör undvikas.

Koroidal avlossning

Efter fistulerande ingrepp har koroidal avlossning rapporterats i samband med kammarvattenproduktionshämmande terapi (t.ex. timolol eller acetazolamid).

Anestesi vid kirurgi

Betablockerare som ges i ögat kan blockera effekterna av systemiska betaagonister, t.ex. adrenalin. Narkosläkaren ska därför informeras om patienten har fått timololmaleat. Gradvist avbrytande av Timosan inom 1-2 veckor rekommenderas då det gäller patienter som hör till riskgruppen (t.ex. patienter med kranskärslsjukdom) före planerad operation. Plötsligt avbrytande av Timosan kan leda till försämrad angina och ökat blodtryck och utveckling av arytmier. Av denna anledning ska användningen av Timosan avslutas 24-48 timmar före operationen (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

1. Andra ögondroppar

Om andra ögondroppar används samtidigt ska det vara minst 5 minuter mellan de olika ögondropparna och ögongelet ska appliceras sist.

Mydriasis har rapporterats vid enstaka tillfällen när ögondroppar med betablockerare getts i kombination med adrenalin (epinefrin).

2. Övriga läkemedel

Även om den systemiska exponeringen efter en daglig droppe timolol 1 mg/g ögongel är lägre än efter en två gånger daglig dos timolol 5 mg/ml ögondroppe absorberas timololmaleat i kroppen och interaktioner som observerades med orala betablockerare kan förekomma.

Det finns en potential för additiva effekter som leder till hypotoni och/eller påtaglig bradykardi när ögondroppar innehållande betablockerare används tillsammans med orala kalciumblockerare,

betablockerare, antiarytmimedel (såsom amiodaron), digitalisglykosider, parasymptomimetika eller guanetidiner.

Amisulprid

Ökad risk för kammarrytmstörningar, särskilt torsades de pointes.

Amiodaron

Försämring av kompensatoriska sympatiska mekanismer kan orsaka ledningsstörningar och störningar i samband med hjärtmuskelns kontraktioner.

Kalciumblockerare

Bradyarytmier (överdriven bradykardi, sinushämning), sinus-, förmaks- eller förmaks-ventrikulära ledningsstörningar eller hjärtsvikt genom synergetisk effekt.

De kardiovaskulära biverkningarnas art beror vanligtvis på vilken typ av kalciumblockerare som används. Dihydropyridinderivat, som nifedipin, kan orsaka hypotoni medan verapamil och diltiazem tenderar att orsaka AV-överledningsstörningar eller insufficiens i vänster kammare då de används med betablockerare.

Orala betablockerare

När Timosan ges till patienter som redan får orala betablockerare kan en minskningen av det intraokulära trycket och effekterna av systemisk betablockad förvärras. Behandlingssvaret ska följas noggrant hos dessa patienter.

Läkemedel som tömmer katekolaminlagren (t.ex. reserpin)

Det rekommenderas att patienten övervakas noggrant även då betablockerare ges till en patient som använder katekolamintömmande läkemedel som reserpin eftersom samtidig användning kan ha additiva effekter och hypotoni och/eller signifikant bradykardi som kan orsaka yrsel, svimning eller postural hypotoni.

Digitalisglykosider

Samtidig användning av digitalisglykosider och betablockerare kan försämra den atrio-ventrikulära konduktiviteten.

Klass 1-antiarytmika

Klass 1-antiarytmika (till exempel disopyramid, propafenon, kinidin, i.v. lidokain) och amiodaron kan förstärka förmakskonduktiviteten, vilket resulterar i en negativ inotrop effekt.

CYP2D-hämmare (t.ex. kinidin, SSRI-läkemedel)

En förstärkt systemisk betablockad (t.ex. minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats då timolol har använts i kombination med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin).

Parasymptomimetika

Ökad risk för bradykardi.

Flyktiga halogenerade anestetika

Betablockerarna försvagar de kardiovaskulära kompensatoriska effekterna (beta-adrenerg blockad kan reverseras under proceduren med läkemedel som stimulerar betareceptorerna). Användningen av betablockerare ska i allmänhet inte avbrytas och abrupt behandlingsstopp ska alltid undvikas.

Anestesi­läkaren bör före ingreppet informeras om patientens betablockeringsbehandling (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Ögondropparnas ökade systemiska effekter och ökade plasmanivåer av betablockerare har rapporterats när betablockerare har kombinerats med kinidin. Detta beror troligtvis på att kinidin hämmar metabolismen av timolol. Cimetidin och hydralazin kan dessutom öka timololmaleatkoncentrationen i plasma.

Meflokin

QT-tiden kan förlängas.

Klonidin och andra centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel (metyldopa, guanfacin, moxonidin, rilmenidin)

Patienten ska noga övervakas. För att man ska kunna undvika rebound hypertoni får användningen av läkemedlen inte avbrytas abrupt.

Insulin, orala hypoglykemiska substanser

Alla betablockerare kan maskera visa hypoglykemiska symptom (palpitationer och takykardi). De flesta icke kardioselektiva betablockerare ökar hypoglykemisk frekvens och styrka. Varna patienten särskilt i början av behandlingen. Patienten ska ännu noggrannare övervaka sina blodsockervärden.

Kontrastmedel

Kontrastmedel som innehåller jod.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Tillräckliga uppgifter saknas om användning av timololmaleat hos gravida kvinnor. Timololmaleat ska inte användas av gravida kvinnor om det inte är absolut nödvändigt.

För möjlig minskning av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2. Epidemiologiska undersökningar har inte visat några missbildningar men de indikerar att det finns en risk för fördröjning av fostertillväxten när betablockerare ges oralt. Dessutom har symptom på betablockerings (t.ex. bradykardi, hypotoni, andningssvårigheter och hypokalemi) observerats hos nyfödda efter administrering av betablockerare fram till förlossningen. Om Timosan ges fram till förlossningen ska den nyfödda följas noga under de första dagarna.

Amning

Betablockerarna utsöndras i bröstmjöl­k. Vid terapeutiska doser finns det emellertid inte tillräckligt med timololmaleat i ögondropparna för att koncentrationen i bröstmjöl­k skulle vara tillräcklig för att orsaka symptom på betablockerings hos den nyfödda. För möjlig minskning av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedlets effekt på förmågan att köra bil har inte undersökts. Vid framförande av fordon och användning av olika maskiner bör beaktas att tidvisa synstörningar kan förekomma, till exempel brytningsförändringar, diplopi, ptos, ofta upprepad lindrig och övergående dimsyn och ibland yrsel eller trötthet.

4.8 Biverkningar

Liksom andra lokalt använda ögonläkemedel absorberas timololmaleat i systemcirkulationen. Liknande biverkningar kan uppstå som kan ses vid administrering av systemiska betablockerare. Incidensen för systemiska biverkningar vid lokal administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administration. Listade biverkningar inkluderar klasseffekter som ses med okulära betablockerare.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Systemiska allergiska reaktioner, inklusive angioödem, urtikaria, lokalt och utbrett utslag, klåda, anafylaktisk reaktion Systemisk lupus erythematosus
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Hypoglykemi
Psykiska störningar	Ingen känd frekvens	Sömlöshet, nedstämdhet, mardrömmar, minnesförlust, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Svimmelhet, cerebrovaskulär händelse, cerebral ischemi, ökade symptom på myasthenia gravis, yrsel, vanföreställningar, huvudvärk
Ögon	Ingen känd frekvens	Symptom på ögonirritation (t.ex. sveda, brännande känsla, klåda, tårbildning, rodnad), inflammation i ögonlock, hornhinneinflammation, dimsyn, koroidal avlossning efter fistulerande ingrepp (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet), minskad taktila känslighet i hornhinnan, torra ögon, hornhinesår, ptos, dubbelsyn, konjunktivit

Hjärtat	Ingen känd frekvens	Bradykardi, bröstmärta, palpitation, svullnad, rytmstörningar, kronisk hjärtsvikt, AV-block, hjärtstillestånd, hjärtsvikt
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Hypotoni, Raynauds sjukdom, kalla händer och fötter, klaudikation (haltande)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Bronkospasm (främst hos patienter som tidigare haft bronkospastisk sjukdom), andfäddhet, hosta, andningssvikt
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens	Dysgeusi, illamående, matsmältningsstörning, diarré, torr mun, magsmärta, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Alopeci, psoriasisliknande hudutslag och förvärrad psoriasis, lokal och generaliserad hudrodnad
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Ledsjukdom, muskelsmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Sexuell dysfunktion (t.ex. impotens), nedsatt libido, Peyronies sjukdom
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Kraftlöshet, utmattning

Biologiska

Antinukleära antikroppar har sällan konstaterats under behandling med timololmaleat, endast i samband med systemisk lupus erythematosus-syndromet. Antikropparna har försvunnit då behandlingen avslutats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga studier finns tillgängliga för denna produkt. De vanligaste biverkningarna av överdos av betablockerare är symptomatisk bradykardi, hypotoni, bronkospasm och akut kardiovaskulär svikt.

Vid överdosering bör följande åtgärder övervägas:

7. Administrering av aktivt kol om läkemedlet tagits oralt. Studier har visat att timololmaleat inte kan avlägsnas genom hemodialys.
8. Symptomatisk bradykardi: Atropinsulfat 0,25–2 mg intravenöst för att åstadkomma vagal hämning. Om bradykardin kvarstår bör isoprenalinhydroklorid administreras intravenöst försiktigt. Vid återkommande fall bör användningen av pacemaker övervägas.
9. Hypotoni: Sympatomimetika, som dopamin, dobutamin eller noradrenalin administreras. Vid återkommande fall har glukagon visat sig vara nyttigt.
10. Bronkospasm: Isoprenalinhydroklorid administreras. Samtidig administrering av aminofyllin kan övervägas.
11. Akut hjärtsvikt: Konventionell behandling med digitalis, diuretika och syre bör inledas omedelbart. Vid återkommande fall rekommenderas användning av intravenöst aminofyllin. Glukagon, som har visat sig vara nyttigt kan vid behov tillsättas.
12. Hjärtats ledningsstörningar: Isoprenalinhydroklorid eller pacemaker används.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glaukomläkemedel och miotika, betablockerare.

ATC-kod: S01ED01

Timololmaleat är en icke-selektiv betablockerare som inte har någon betydande hjärtstimulerande effekt eller direkt hjärtdepressiv eller lokal anestetisk (cellmembran stabiliserande) aktivitet. Lokalt i ögat administrerat sänker det både förhöjt och normal ögontryck. Även om timololmaleats alla effektmekanismer inte ännu är kända anses det primärt minska bildningen av kammarvätska. Det kan även ha en minimal effekt på utflödet av ögats kammarvätska.

Till skillnad från miotika sänker timololmaleat ögontrycket utan att väsentligen påverka pupillens storlek eller synskärpan. Således förekommer inte dimsyn eller nattblindhet som vid användningen av miotika. Hos kataraktpatienter undviks dimsyn som orsakas av att pupillen krymper som följd av grumling av linsen.

Sänkningen av ögontrycket som orsakas av timololmaleat kan vanligen konstateras 30 minuter efter administreringen av ögondropparna. Den maximala effekten uppnås inom cirka 2 timmar efter administreringen av droppe och betydande sänkning av ögontrycket kan räcka upp till 24 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Timosan är ett gelaktigt ögondropsmedel som tack vare sina kemiska egenskaper maximerar absorptionen av läkemedlet i ögat och minskar absorptionen av det i blodcirkulationssystemet.

Det har påvisats att Timosan absorberas efter lokal administrering i blodcirkulationssystemet till 90 % mindre än från ögondroppar som innehåller 5 mg/ml timolol. Detta beror på att den dagliga dosen timololmaleat är 10 gånger mindre. I stresstest var Timosans effekt på den maximala hjärtfrekvensen avsevärt mindre än effekten av en lösning som innehöll 5 mg/ml timolol.

Farmakokinetiska prövningar hos friska frivilliga har visat att den genomsnittliga koncentrationen i plasma av timolol är 0,18 ng/ml då Timosan administreras en gång dagligen, vilket är cirka 10 gånger mindre än då ögondroppar som innehåller 5 mg/ml timolol administreras två gånger dagligen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga lokala biverkningar har observerats i kanin eller råttor då timololmaleat gavs dem i ögat under 4 veckor. Timololmaleat orsakade inte mutagenitet och hade ingen effekt på reproduktionsförmågan hos råttor.

I karcinogenicitetsstudier konstaterades att feokromocytomhändelserna ökade hos hanråttor och mjölkkörtelns adenomer, lungtumörer och benigna polyper i livmodern hos möss ökade, men endast då stora orala doser användes. Upprepad administrering av Timosan orsakade varken lokal eller systemisk intolerans hos kanin eller råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Sorbitol
Polyvinylalkohol
Karbomer 974 P
Natriumacetattrihydrat
Lysinmonohydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Uppgifter om användningen av medlet tillsammans med kontaktlinser finns i avsnitt 4.4.

6.3 Hållbarhet

2 år. Öppnad förpackning ska användas inom 4 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i fodralet. Ljuskänsligt. Förvaras vid högst 25 °C. Förvara flaskan efter öppnande upp och ner i fodralet vid högst 25 °C. Får ej frysas.
Timosan ska förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig flaska av plast (LDPE) och droppspets, skruvkork av plast (HDPE).
Förpackningsstorlekar: 5 g och 3 x 5 g.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tammerfors
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13366

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.11.1998
Datum för den senaste förnyelsen: 23.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.2.2022