

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OFTAN TIMOLOL 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oftan Timolol 5 mg/ml: timololi 5 mg/ml (timololima-leaatti 6,84 mg/ml).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra silmätippaliuosta sisältää 0,1 mg bentsalkoniumkloridia, ja yksi tippa sisältää noin 0,003 mg bentsalkoniumkloridia.

Yksi ml silmätippaliuosta sisältää 11,8 mg fosfaatteja, ja yksi tippa sisältää noin 0,4 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

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 erikoislääkärin 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 (prostaglandiini-analogit, miootit, adrenergiset agonistit ja karboanhydraasin inhibiittorit). Siirryttäessä muusta glaukoomalääkityksestä Oftan Timololiin voidaan aiempi lääkitys lopettaa portaattomasti ja Oftan Timololin käyttö aloittaa edelläkuvatusti.

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 synnyynnäisen tai primaarisen juveniilin glaukooman hoitoon siirtymävaiheessa leikkauksesta päätettäessä sekä siinä tapauksessa, että leikkaus on epäonnistunut ja muita hoitovaihtoehtoja odotetaan.

Annostus

Kun klinikko harkitsee timololin käyttöä lapsipotilaan hoidossa, hänen on arvioitava huolellisesti hoidon riskit ja edut. Ennen timololin käyttöä on otettava tarkka pediatrinen anamneesi ja tehtävä tarkka pediatrinen tutkimus mahdollisten systeemisten poikkeavuuksien havaitsemiseksi.

Spesifisiä annostussuosituksia ei voida antaa, sillä kliinistä tietoa on vähän (ks. myös kohta 5.1). Jos edut ovat kuitenkin riskejä suuremmat, suositellaan pienintä saatavilla olevaa vahvuutta (pienin vaikuttavan aineen pitoisuus) kerran vuorokaudessa. Jos silmänpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan, voidaan harkita annoksen titraamista huolellisesti enintään kahteen tippaan vuorokaudessa sairasta silmää kohti. Jos valmistetta käytetään kahdesti vuorokaudessa, antokertojen välillä on hyvä pitää 12 tunnin väli. Potilaiden, etenkin vastasyntyneiden, vointia on myös seurattava tarkoin vastaanotolla 1–2 tunnin ajan ensimmäisen annoksen jälkeen. Potilaita on seurattava tarkoin silmään kohdistuvien ja systeemisten haittavaikutusten varalta, kunnes silmä leikataan. Lapsia hoidettaessa 0,1 % 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 nenänvartta 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 timololimaalaatille 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 beetasalpaajien tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia annetaan potilaalle, joka ennestään käyttää suun kautta otettavia beetasalpaajia. Tällaisen potilaan vastetta tulee tarkkailla tiiviisti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Piilolinssien käyttö

Oftan Timolol -silmätipat sisältävät säilytysaineenaan bentsalkoniumkloridia, joka saattaa saostua pehmeisiin piilolinssihin ja aiheuttaa värimuutoksia linssihin. Piilolinssit tulee ottaa pois ennen lääkkeen antoa ja asettaa takaisin 15 minuutin kuluttua lääkkeen annosta.

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 timololihoidosta saavien vastasyntyneiden hoidossa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Oftan Timololilla.

Oftan Timolol -silmätippoja 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), digitalisglykosidien, 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 riittävää 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 beetasalpauksen oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Oftan Timolol -silmätippoja 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. Systemisiä 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 silmatippojen 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 kudος

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

Systemiset 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 harhatuntemukset

Silmät

Silmä-ärsytyksen oireet (esim. polte, kirvely, kutina, kyynelvirtaus, punaisuus), sarveiskalvotulehdus, näön hämärtyminen, suonikalvon irtauma filtoivan 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, sydämentykytytys, 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 kudos

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 tutkimuskeskus pyytetään 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 timololitablletista (10 mg) imeytyvä timolin kokonaismäärä saadaan n. 30 Oftan Timolol 5 mg/ml -silmätipasta, mutta silmän ja nenän limakalvoilta tapahtuvan imeytymisen nopeuden takia jo muutama tippa voi aiheuttaa rytmihäiriöitä, hetkellistä pulssin harvenemista, verenpaineen laskua ja bronkospasmia. 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 -silmätippojen vaikuttava aine on timolin l-isomeeri maleaattisuolana. Timololimaleaatti on epäselektiivinen beeta-adrenerginen antagonist, 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 lääkeaineriippuvuutta. Todennäköisimmin annoksen pienuuden 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 julkaistuu 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 timololihoido on tehokasta *primaarisen synnyynnäisen 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 puoliintumisaikasi 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-aivoesteen. Näennäinen eliminaation puoliintumisaikasi 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 puoliintumisaikasi 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

Bentsalkoniumkloridi
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Natriumhydroksidi (pH 6,5–7,0)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta. Avatun pullon kesto aika on 28 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Läpinäkyvä muovinen (LDPE) pullo, muovinen (HDPE) kierrekorkki.
Pakkaus koko: 5 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle 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

Oftan Timolol 5 mg/ml: 8896

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.12.1984
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.5.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

OFTAN TIMOLOL 5 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oftan Timolol 5 mg/ml: timolol 5 mg/ml (timololmaleat 6,84 mg/ml).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En milliliter ögondroppar, lösning innehåller 0,1 mg bensalkoniumklorid och en droppe innehåller cirka 0,003 mg bensalkoniumklorid.

En milliliter ögondroppar, lösning innehåller 11,8 mg fosfater, och en droppe innehåller cirka 0,4 mg fosfater.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Glaukom med öppen kammarvinkel, ökat intraokulärt tryck, glaukom i ögon som opererats för katarakt, samt hos vissa patienter, sekundärt glaukom. Vid behandling av glaukom med slutna kammarvinkel kan preparatet endast användas i kombination med miotika.

Användning rekommenderas endast på ordinerings av specialistläkare i ögonsjukdomar eller som fortsättning till behandling påbörjad av ovannämnda läkare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En droppe 1–2 gånger dagligen.

Administreringsätt

Den trycksänkande effekten kan oftast förstärkas om Oftan Timolol ges i kombination med en annan typ av antiglaukommedicinering (prostaglandinanaloger, miotika, adrenerga agonister och karboanhydrashämmare). Vid övergång från annan antiglaukommedicinering till Oftan Timolol kan den tidigare medicineringen sättas ut utan nedtrappning och användning av Oftan Timolol påbörjas på ovan beskrivet sätt.

Det systemiska upptaget kan reduceras genom att använda nasolakrimal oklusion eller att hålla ögonlocken slutna under 2 minuter. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka den lokala effekten.

Pediatrik population

På grund av begränsad information kan timolol endast rekommenderas för användning vid primärt kongenitalt glaukom eller primärt juvenilt glaukom under en begränsad tid medan kirurgisk behandling övervägs eller då andra alternativ övervägs efter att kirurgisk behandling inte har gett önskat resultat.

Dosering

I samband med att medicinsk behandling med timolol övervägs för pediatrik användning bör en noggrann bedömning av riskerna och nyttan göras. Behandling med timolol bör föregås av en detaljerad pediatrik anamnes och undersökning så att eventuella systemiska abnormiteter kan fastställas.

På grund av begränsad klinisk information kan inte någon specifik rekommenderad dos anges (se även avsnitt 5.1).

Om fördelarna bedöms överväga riskerna rekommenderas emellertid att lägsta tillgängliga styrka (lägsta koncentration av den aktiva substansen) administreras en gång dagligen. Om det intraokulära trycket inte kan kontrolleras på ett tillfredsställande sätt måste en upptitrering till högst två droppar dagligen per angripet öga övervägas. Om läkemedlet administreras två gånger dagligen är ett intervall om 12 timmar att föredra.

Dessutom bör patienter, i synnerhet om det är fråga om nyfödda, observeras noga på kliniken 1–2 timmar efter den första dosen. Patienter bör övervakas noga så att eventuella okulära eller systemiska biverkningar kan upptäckas innan ett kirurgiskt ingrepp på ögat görs.

Vid pediatrik användning kan en koncentration av den aktiva substansen på 0,1 % visa sig vara tillräcklig.

Administreringssätt

För att eventuella negativa biverkningar ska begränsas bör endast en droppe administreras vid varje doseringstillfälle.

Det systemiska upptaget av lokalt administrerade betablockerare kan reduceras genom att trycka ett finger i ögonvrån vid näsan och genom att ögonlocken hålls slutna så länge som möjligt (t.ex. 3–5 minuter) efter att ögondropparna administrerats. Se även avsnitt 4.4 och 5.2.

Behandlingstid

För tillfällig behandling hos pediatrika patienter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sinusbradykardi, sjuka sinus-syndromet, sinoatriellt block eller atrioventrikulärt block grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, påtaglig hjärtsvikt, kardiogen chock.

Reaktiv lungsjukdom inklusive svår bronkialastma eller anamnes med svår bronkialastma, svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling påbörjas bör patientens allmäntillstånd utredas (se 4.3 Kontraindikationer).

Eftersom responsen på betablockerare kan förändras rekommenderas mätning av det intraokulära trycket 2–4 veckor efter att behandling påbörjats. Patientens ögon bör kontrolleras regelbundet även efter detta eftersom responsen på timololmaleat har i vissa fall förändrats under en längre period.

Liksom andra ögonläkemedel som doseras lokalt absorberas timolol systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten i timolol kan liknande kardiovaskulära, pulmonella eller andra biverkningar uppträda som vid användning av systemiska betablockerare. Incidensen för biverkningar vid administrering i ögat är lägre än vid systemisk administration. Den systemiska absorptionen kan reduceras (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning av andra betablockerande medel

Effekten på det intraokulära trycket eller de kända effekterna av systemisk betablockad kan förstärkas om timolol ges till patienter som redan använder betablockerande medel som tas via munnen. Effekten ska följas upp noggrant hos dessa patienter. Användning av två lokala betablockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Hjärtat

Innan behandling med betablockerare påbörjas för patienter med hjärtsjukdomar (t.ex. kranskärslsjukdom, Prinzmetals angina eller hjärtsvikt) och hypotoni bör en noggrann bedömning göras och behandling med andra läkemedel övervägas. Patienter med hjärtsjukdomar bör följas noggrant med avseende på tecken på försämring av sjukdomen och biverkningar.

Med anledning av betablockerarnas effekt på överledningstiden bör de endast användas med försiktighet till patienter med atrioventrikulärt (AV) block av första graden.

Blodkär

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

Luftvägar

Luftvägsreaktioner, inklusive ett dödsfall på grund av bronkospasm, har rapporterats hos patienter med astma efter administrering av vissa ögondroppar innehållande betablockerare. Oftan Timolol ögondroppar bör administreras med försiktighet till patienter med mild/medelsvår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Anafylaktiska reaktioner

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

Anestesi

Den systemiska effekten av betaagonister, t.ex. adrenalin, kan blockeras av ögondroppar som innehåller betablockerare. Anestesiläkaren bör informeras om att patienten behandlas med timolol.

Hypoglykemi/diabetes

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

Hypertyreoidism

Betablockerare kan också maskera tecken på hypertyreoidism.

Myasthenia gravis

Försämring av allmäntillstånd hos patienter med myasthenia gravis har rapporterats i samband med användning av ögondroppar som innehåller timolol.

Korneal sjukdom

Ögondroppar innehållande betablockerare kan inducera torrhet i ögonen. Patienter med korneal sjukdom bör behandlas med försiktighet.

Koroidalavlossning

Efter filtrationskirurgi har koroidalavlossning rapporterats i samband med kammarvattenproduktionshämmande terapi (t.ex. timolol eller acetazolamid).

Bensalkoniumklorid

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Försiktighet bör iaktas vid användning hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna. Patienter ska monitoreras vid längre tids användning.

Användning av kontaktlinser

Oftan Timolol ögondroppar innehåller bensalkoniumklorid som konserveringsmedel. Bensalkoniumklorid kan tas upp av mjuka kontaktlinser och missfärga dem. Kontaktlinserna bör tas ut innan administrering av läkemedlet och man bör vänta minst 15 minuter efter administrering innan kontaktlinserna sätts in igen.

Pediatrik population

Användning hos nyfödda eller små barn rekommenderas endast under övervakning av en specialist i pediatrik oftalmologi.

Generellt sett ska timolollösningar användas med försiktighet när det är fråga om yngre glaukompatienter (se även avsnitt 5.2).

Det är viktigt att föräldrarna informeras om de biverkningar som eventuellt kan uppstå, så att de i förekommande fall omedelbart kan sätta ut behandlingen. Tecken att vara uppmärksam på är exempelvis hosta och väsande eller pipande andning.

Eftersom läkemedlet kan orsaka apné och Cheyne-Stokes-andning bör det användas med yttersta försiktighet när det är fråga om nyfödda, spädbarn eller småbarn. Bärbar mätutrustning för apnéövervakning kan också vara lämpligt när nyfödda barn behandlas med timolol.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Oftan Timolol.

Oftan Timolol ögondroppar kan användas tillsammans med andra antiglaukumläkemedel.

Det finns en potential för additiva effekter som leder till hypotension och/eller påtaglig bradykardi om ögondroppar innehållande betablockerare ges samtidigt med orala kalciumantagonister, betablockerare, antiarytmika (såsom amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanetidin. Även patienter som samtidigt får systemisk behandling med alfablockerare, reserpin, grupp I antiarytmika (t.ex. kinidin) eller klonidin bör uppföljas med tanke på biverkningar som blir värre.

En ökad systemisk betablockerande effekt (t.ex. minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Samtidig behandling med barbiturat, analget eller ergotalkaloid kan förstärka de skadliga effekterna på det centrala nervsystemet.

Vid enstaka tillfällen har mydriasis rapporterats när ögondroppar innehållande betablockerare har getts tillsammans med adrenalin (epinefrin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Timolol passerar genom moderkakan. Tillräckliga uppgifter saknas beträffande användning av timolol hos gravida kvinnor. Timolol ska inte ges till gravida kvinnor om det inte är klart nödvändigt. Den systemiska absorptionen kan reduceras (se avsnitt 4.2).

Epidemiologiska studier har inte visat på missbildande effekter men har visat en risk för intrauterin tillväxthämning när betablockerare ges oralt. Dessutom har symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda när betablockerare har administrerats under graviditeten fram till förlossningen. Det nyfödda barnet bör övervakas noga under dess första dagar i livet om Oftan Timolol ögondroppar getts under graviditeten fram till förlossningen.

Amning

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av ögondroppar blir dock mängden timolol som utsöndras i bröstmjolk inte så hög att det skulle ge kliniska symtom på betablockad hos barnet. Den systemiska absorptionen kan reduceras (se avsnitt 4.2).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Med korrekt dosering orsakar Oftan Timolol inte svindel eller synstörningar, och har således ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Preparatet kan dock sänka blodtrycket, och detta kan orsaka trötthet och yrsel hos enstaka patienter. Detta bör påpekas för patienten när medicinerings påbörjas.

4.8 Biverkningar

Oftan Timolol tolereras vanligen väl. Liksom andra ögonläkemedel som doseras lokalt absorberas timolol systemiskt. Oönskade effekter som liknar de som kan ses för systemiska betablockerare kan förekomma. Incidensen för systemiska biverkningar vid lokal administrering i ögat är lägre än vid systemisk administration.

De uppräknade biverkningarna inkluderar reaktioner som observerats inom klassen oftalmologiska betablockerare.

Ögon

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):
Nedsatt korneal känslighet, ytlig punktviss keratit.

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):
Torra ögon-syndrom, blefarokonjunktivit, synstörningar, dubbelseende, hängande ögonlock

Kalcifiering av hornhinnan har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av ögondroppar som innehåller fosfater hos enstaka patienter med märkbara hornhinneskador.

Hjärtat

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):
Bradykardi

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):
Hjärtsvikt, arytm

Blodkärl

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):
Hypotension, försämrad perifer cirkulation och hjärncirkulation

Centrala och perifera nervsystemet

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

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):
Dyspné

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

Bronkospasm (huvudsakligen hos patienter som redan tidigare har en bronkospastisk sjukdom såsom astma eller hjärtsvikt), nästäppa

Psykiska störningar

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Depression

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

Ängest, mardrömmar, förvirring

Hud och subkutan vävnad

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

Överkänslighetsreaktioner: hudutslag, urtikaria, håravfall

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Utmattning

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

Asteni

Förutom dessa har följande biverkningar rapporterats för betablockerare som appliceras i ögat och som kan förekomma med användning av Oftan Timolol ögondroppar:

Immunsystemet

Systemiska allergiska reaktioner, inklusive angioödem, klåda, anafylaktisk reaktion

Metabolism och nutrition

Hypoglykemi

Psykiska störningar

Sömlöshet, amnesi, hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet

Synkopé, cerebrovaskulär händelse, hjärnischemi, ökning av symtom vid myasthenia gravis och parestesi

Ögon

Symtom på ögonirritation (t.ex. brännande eller svidande känsla, klåda, lakrimation, rödhet), keratit, syngtrumling, koroidalavlossning efter filtrationskirurgi (se 4.4 Varningar och försiktighet), kornealsår.

Kalcifiering av hornhinnan har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av ögondroppar som innehåller fosfater hos enstaka patienter med märkbara hornhinneskador.

Hjärtat

Bröstmärta, hjärtklappning, ödem, kongestiv hjärtsvikt, atrioventrikulärt block, hjärtstillestånd

Blodkärl

Raynauds sjukdom

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Hosta

Magtarmkanalen

Dysgeusi, illamående, dyspepsi, diarré, muntorrhet, buksmärta, kräkning

Hud och subkutan vävnad

Psoriasisliknande utslag eller förvärring av psoriasis

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Muskelsmärta

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sexuell dysfunktion, minskad sexualdrift

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 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA (webbplats: www.fimea.fi).

4.9 Överdoser

Doseringen är en droppe i det sjuka ögat 1–2 gånger dagligen (morgon och kväll). Överdoser bör undvikas. Den totala mängden timolol i en timololtablett (10 mg) som tas via munnen och som tas upp av kroppen motsvarar ca. 30 Oftan Timolol 5 mg/ml ögondroppar, men p.g.a. den snabba absorberingen genom slemhinnorna i ögon och näsa kan redan ett par droppar orsaka arytmier, snabbt övergående bradykardi, hypotoni och bronkospasm. Symtom vid överdosering behandlas symtomatiskt med adrenerga agonister, t.ex. isoprenalin, dobutamin samt möjligen dopamin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: betablockerare, ATC-kod: S01ED01

Det verksamma ämnet i Oftan Timolol ögondroppar är timolol l-isomer som maleatsalt. Timololmaleat är en icke-selektiv betaadrenerg antagonist som används som läkemedel för att sänka blodtryck och intraokulärt tryck och för behandling av angina pectoris. L-timolol har mycket hög affinitet med både β -1- och β -2-receptorer. Den blodtrycksnedsättande effekten av Oftan Timolol ögondroppar baserar sig på minskad bildning av kammarvatten. I ögat transporteras läkemedlet lokalt till målorganet, ciliarkroppen, där kammarvatten bildas. Timolol har ingen nämnbar effekt på utflödet av kammarvatten. Den eventuella effekten på blodkärlen i ögats främre del är oklar, men förbättring av blodcirkulation i näthinnan har rapporterats efter sänkning av det intraokulära trycket. Liksom många andra betablockerare har timolol en långvarig s.k. post-receptoreffekt; den adrenerga receptorn kan inte förmedla agonistens effekt även om timolol redan har eliminerats. Timololmaleat har ingen sympatomimetisk (ISA) effekt eller nämnbar membranstabiliserande effekt. Oftan Timolol har ingen effekt på pupillernas storlek eller ackommodation. Oftan Timolol har visat sig vara av nytta vid glaukom med öppen vinkel och vid okulär hypertoni. Det kan också användas med framgång vid flera olika typer av sekundärglaukom. Oftan Timolol är vältolererat. Preparatet är inte beroendeframkallande. Withdrawal-syndrom, som man bör vara uppmärksam för vid systemisk behandling med betablockerare, har inte konstaterats vid utsättning av behandling med Oftan Timolol, sannolikt p.g.a. den låga dosen.

Pediatrik population

Endast mycket begränsade data finns när det gäller användning av timolol (0,25 %, 0,5 %, en droppe två gånger dagligen) hos pediatrika patienter i upp till 12 veckor. En mindre, dubbelblind, randomiserad klinisk prövning utförd på 105 barn (n=71 i timololgruppen) i åldrarna 12 dagar till 5 år har publicerats. Prövningen

gav visst stöd för att korttidsbehandling med timolol har effekt vid behandling av *primärt kongenitalt glaukom eller primärt juvenilt glaukom*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Timolol är en fettlöslig substans och absorberas därför bra i ögat. Preparatet tas också upp i den systemiska cirkulationen genom bindväv, näslemhinnan samt gastrointestinalkanalerna. Den lokala effekten gör att det intraokulära trycket sänks. Den maximala effekten i ögat nås 3–4 timmar efter administrering, och effekten kan vara 24 timmar.

Timolol binder sig till cellytan i flera vävnader i ögat, i synnerhet pigmentcellerna i endotelet i regnbågshinnan och ciliära fimbrier. Timolol elimineras från ögat med kammarvatten. Halveringstiden för elimination från ögats vävnader uppskattas vara ca. 8 timmar.

Timolol metaboliseras i levern till inaktiva metaboliter som utsöndras i huvudsak via njurarna. Efter en oral dos är förstapassagemetabolism i levern hög, ca 50 %. Bindningen till serumproteiner är tämligen hög (60 %). Distributionsvolymen är i genomsnitt över 2 l/kg, och substansen passerar genom blod-hjärnbarriären. Den skenbara halveringstiden av elimination från plasma är ca. 4 timmar.

Pediatrik population

Data på vuxna har redan visat att 80 % av varje droppe av läkemedlet passerar genom näs/tår-kanalsystemet där det snabbt tas upp i den systemiska cirkulationen genom näslemhinnan, bindhinnan, tårkanalen, orofarynx och tarmen. Läkemedlet kan också tas upp via huden vid tårflöde.

Eftersom barn har lägre blodvolym än vuxna måste den högre cirkulationskoncentrationen hos barn beaktas. Hos nyfödda är dessutom den enzymatiska ämnesomsättningen ännu inte färdigutvecklad, vilket kan resultera i ökad elimineringshalveringstid och starkare biverkningar.

Begränsade data visar att timololnivåerna i plasma hos barn, särskilt spädbarn, efter administrering av 0,25 % är mycket högre än hos vuxna efter 0,5 %, vilket förväntas öka riskerna för biverkningar som bronkospasm och bradykardi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid studier av akut toxicitet konstaterades att LD₅₀ hos möss efter en oral engångsdos av timololmaleat var ca 1,4 g/kg, vilket motsvarar mer än 16 000 gånger den dagliga exponeringen hos människa vid behandling med Oftan Timolol ögondroppar. Timololmaleat har getts lokalt i koncentrerad form (15 mg/ml) till kaniner och hundar under 3–12 månader. De enda symtom som förekom under studierna var lakrimation, blinkande och kemos i bindhinnan, som försvann snabbt efter dosering. På basen av studier på kaniner kan timolol fördröja läkning av korneal skada. Timolol är svagt cancerframkallande i mycket höga doser (över 100 mg/kg/dag). Hos råttor ökade statistiskt signifikant risken för feokromocytom och adenokarcinom i bröstkörteln vid långtidsexponering när dosen var 300 eller 400 mg/kg/dag. Hos människa är den maximala rekommenderade orala dygnsdosen ca. 1 mg/kg. En droppe Oftan Timolol 5 mg/ml innehåller ca 0,2 mg timolol. Timolol har vid kliniska studier inte visat sig vara mutagent eller teratogent ens i höga doser. Det kan dock fördröja fosterutvecklingen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Natriumhydroxid (pH 6,5–7,0)
Vatten till injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år. Öppnad flaska är hållbar i 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Flaskan förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig flaska av plast (LDPE), skruvlock av plast (HDPE).
Förpackningsstorlek: 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santen Ab
Niittyhaankatu 20
33720 Tammerfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oftan Timolol 5 mg/ml: 8896

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.12.1984
Datum för den senaste förnyelsen: 26.5.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.10.2021