

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FOTIL® forte -silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

timololi 5 mg/ml (timololimaleaatti 6,84 mg/ml), pilokarpiinihydrokloridi 40 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus.
Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Avo- tai ahdaskulmaglaukooma, afaakkinen glaukooma, sekundäärinen glaukooma, lisänä muuhun glaukoomaterapiaan, silmänpaineen alentaminen silmäleikkauksen jälkeen, kaihileikattujen potilaiden glaukooma ja kohonneen silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla monoterapia ei riitä. Suositellaan käytettäväksi vain silmätautien erikoislääkärin määräyksestä tai heidän aloittamaansa jatkohoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi tippa sairaaseen silmään kaksi kertaa päivässä. Yhdestä pipetistä voi tiputtaa molempiin silmiin. Runsaammalla annostuksella ei silmänpaineen laskua useimmiten enää saada merkittävästi tehostettua. Mikäli potilaan silmänpaine ei pysy tällä annostelulla tyydyttävällä tasolla, voidaan kokeilla samanaikaista hoitoa dipivefriinillä ja/tai karboanhydraasin estäjällä.

Antotapa

Fotil forte -hoitoa aloitettaessa muiden glaukoomalääkkeiden käyttö lopetetaan ja hoitoa jatketaan seuraavana päivänä Fotil forte -silmätipalla. Systemistä imeytymistä voidaan vähentää käyttämällä nasolakrimaalista okklusiota tai pitämällä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehokkuutta Fotil fortin käytöstä lapsille ei ole osoitettu riittäväillä ja hyvin kontrolloiduilla tutkimuksilla.

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 % 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

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Beetasalpaajat (timololi) ovat vasta-aiheisiä potilailla, joilla on II tai III asteen eteiskammiokatkos, jota ei säädelä tahdistimella, sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sino-atriaalinen katkos, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen shokki, reaktiivinen keuhkosairaus mukaan lukien vaikea keuhkoastma tai anamnestinen vaikea keuhkoastma, vaikea keuhkohtaumatauti. Kolinergiset yhdisteet (pilokarpiini) ovat vasta-aiheisiä akuutissa iriitissä ja tiloissa, joissa mioosia tulee välttää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoidon aloittamista olisi selvitettävä potilaan yleistila (ks. Kontraindikaatiot). Koska hoitovaste erityisesti beetasalpaajille saattaa muuttua, suositellaan, että potilaan silmänpaineet mitataan 2–4 viikon kuluttua Fotil forte -hoidon aloittamisesta. Pitkäaikaisen (vuosia kestävä) käytön aikana vaste Fotil forte -hoitoon saattaa heikentyä kuten muillakin glaukoomalääkkeillä.

Fotil forte -silmatipat kerta-annospakkauksessa eivät sisällä bentsalkoniumkloridia ja sopivat käytettäväksi pehmeiden piilolinssien kanssa. Piilolinssit suositellaan kuitenkin otettavaksi pois lääkkeen tiputtamisen ajaksi.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden tavoin myös Fotil fortin vaikuttavat aineet imeytyvät systeemisesti. Vaikka annos on hyvin pieni, saattaa paikallinen anto silmään aiheuttaa samoja haitallisia reaktioita kuin beetasalpaajien ja parasymptomimeettien anto systeemisesti. Johtuen timololin beeta-adrenergisesta 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).

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).

Vaikutukset sydämeen

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoidon on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkettä harkittava. Sympaattinen stimulaatio saattaa olla olennainen verenkiertoa ylläpitävä tekijä potilailla, joiden

sydänlihaksen supistuvuus on heikentynyt, ja sen esto beetasalpauksella voi aiheuttaa kompensoimattoman sydäninsuffiensiin. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen ja haittavaikutusten takia. Fotil fortin käyttö tulee lopettaa, jos esiintyy merkkejä tai oireita sydämen toiminnanvajaksesta.

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

Vaikutukset verenkiertoelimistöön

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

Jos Fotil forte -hoidon aikana esiintyy merkkejä tai oireita vähentyneestä aivoverenkierrosta, tulee harkita vaihtoehtoista hoitoa.

Vaikutukset hengitysteihin

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen. Fotil forte –silmätippoja pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD) ja vain jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat. Timololi saattaa estää endogeenisen tai eksogeenisen katekoliamiinin aiheuttaman bronkodilataation.

Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoidon saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistuksella eikä vastetta saada anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniannoksilla.

Anestesia

Beetasalpaajaa sisältävää lääkettä tulee annostella varoen potilaille, joille tehdään leikkaus anestesiassa. Vähittäinen käytön lopettaminen ennen leikkausta on suositeltavaa, jotta vältettäisiin beeta-adrenergisen aktiivisuuden kautta välittyvien sydänheijasteiden estyminen, ja tästä mahdollisesti aiheutuva verenpaineen lasku ja sydänpysähdys nukutuksen aikana. Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia-äkkäriille pitää kertoa, jos potilas on saanut timololia.

Hypoglykemia/diabetes

Beetasalpaajaa tulee antaa varoen potilaille, joilla voi ilmetä spontaania hypoglykemiaa, tai epävakaa diabetes sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet.

Hypertyreoosi

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet.

Myastenia gravis

Taudissa on kuvattu yleistilan huononemista timololia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä.

Retina-ablaatio

Mioottia ei suositella silmään, jossa verkkokalvoa on irronnut.

Sarveiskalvon sairaudet

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

Silmän suonikalvon irtoaminen

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

Pediatriset 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 Fotil forte-silmätipoilla.

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 systeemisesti annettavat alfasalpaajat tai katekoliamiinivarastoja tyhjentävät lääkkeet, kuten reserpiini, saattavat aiheuttaa additiivisia vaikutuksia, kuten hypotoniaa, bradykardiaa, häiriöitä eteis-kammiojohtumisessa, vasemman kammion toiminnanvajausta, huimausta ja pyörtymisen. Erityisesti suoneen antoa on varottava. Ryhmän I rytmihäiriölääkkeiden (esim. lidokaiini ja kinidiini) ja klonidiinin käytössä on Fotil forte -hoidon aikana noudatettava erityistä varovaisuutta mahdollisesti voimistuvien haittavaikutusten vuoksi. Fotil fortin keskushermostohaaittavaikutuksia voi voimistaa samanaikainen barbituraatti-, analgeetti- tai ergotalkaloidihoito.

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

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

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Fotil forte -silmätippoja ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2). Timololi kulkeutuu istukan läpi. Ei ole olemassa riittävää tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. 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. Fotil forte -silmätippoja annetaan synnytykseen asti, on vastasyntynyttä tarkkaan seurattava ensipäivien aikana.

Imetys

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Fotil forte -silmätipoissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus äidinmaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpauksen oireita vastasyntyneellä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mioosi vaikeuttaa yleensä pimeäadaptaatiota. Potilasta tulee varoittaa pimeässä ajamisesta. Timololi saattaa alentaa verenpainetta ja joillakin potilailla tästä voi aiheutua ohimenevää väsymystä ja huimausta. Tästä on syytä mainita potilaalle lääkitystä aloitettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmat odotettavissa olevat Fotil forten haittavaikutukset ovat selitettävissä sen farmakologisten vaikutusten perusteella. Fotil forte -silmätippojen yleisin haittavaikutus on ohimenevä, pistävä tai polttava tunne silmässä.

Fotil forte -silmätipat ovat yleensä hyvin siedettyjä. Muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa.

Listattuihin haittavaikutuksiin sisältyy silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä nähdyt luokkavaikutukset.

Silmät

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

Pilokarpiini: ohimenevä pistävä tai polttava tunne silmässä, näön sumeneminen, lisääntynyt kyyneleritys, akkommodaatiospasmi, sidekalvon punoitus, silmäkipu, silmän kutina ja ärsytys, temporaalinen tai supraorbitaalinen päänsärky, näöntarkkuuden aleneminen heikossa valaistuksessa (johtuen mioosista, erityisesti kataraktapotilailla), myopia tai akkommodaatiohäiriöt.

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Timololi: sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen, pinnallinen pistemäinen keratiitti.

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

Pilokarpiini: verkkokalvon irtauma, lasiaisen verenvuoto, iiriksen rigiditeetti, kystamuodostus iiriksessä, iiriksen verisuonten laajentuminen, silmäluomien kontraktio, etukammion kapeneminen, palautuva linssin samentuminen (pilokarpiinin pitkäaikaisessa käytössä)

Timololi: kuiva silmä –syndrooma, blefarokonjunktiviitti, näköhäiriöt, kaksoiskuvat, riippuluomi.

Sydän

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Timololi: bradykardia

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

Timololi: sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt

Verisuonisto

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Pilokarpiini: hypotensio

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

Timololi: Hypotensio, perifeerisen ja aivoverenkierron heikkeneminen

Hermosto

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

Timololi: Päänsärky

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

Timololi: huimaus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Timololi: hengenahdistus

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

Timololi: bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus kuten astma, tai sydämen vajaatoiminta), nenän tukkoisuus

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Timololi: Masennus

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

Timololi: Ahdistuneisuus, painajaiset, sekavuus

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Pilokarpiini: pahoinvointi

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

Pilokarpiini: oksentelu, lisääntynyt syljeneritys, ripuli

Iho ja ihonalainen kudus

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

Yliherkkyysoireet: ihottuma, urtikaria, hiustenlähtö

Pilokarpiini: hikoilu

Yleisoireet

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Timololi: uupumus

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

Timololi: voimattomuus

Glaukoomasilmä saattaa pitkäaikaisen, vuosia kestävä käytön aikana kehittää toleranssin pilokarpiinille ja timololille.

Näiden lisäksi silmään annettavilla beetasalpaajilla on kuvattu seuraavia haittavaikutuksia, joita voi mahdollisesti esiintyä myös Fotil forte –silmätipoilla:

Immuunijärjestelmä

Systemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien angioedeema, kutina, anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt

Unettomuus, muistinmenetys, hallusinaatiot

Hermosto

Pyörtäminen, aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia, myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen ja harhatuntemukset

Silmät

Silmä-ärsytyksen oireet (esim. polte, kirvely, kutina, kyynelehtiminen, punaisuus), sarveiskalvotulehdus, näön hämärtyminen, suonikalvon irtauma filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), sarveiskalvon haavauma

Sydän

Rintakipu, sydämentykytyks, turvotus, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, eteiskammiokatkos, sydänpysähdys

Verisuonisto

Raynaud'n tauti

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yskä

Ruoansulatuselimistö

Makuhäiriö, pahoinvointi, ruoansulatushäiriö, ripuli, suun kuivuminen, vatsakipu, oksentaminen

Iho ja ihonalainen kudος

Psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihaskipu

Sukupuolielimet ja rinnat

Sukupuolinen toimintahäiriö, heikentynyt sukupuolivietti

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista osoitteeseen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea (www-sivusto: www.fimea.fi).

4.9 Yliannostus

Yhdestä suun kautta otetusta timololitablistista (10 mg) imeytyvän timololin määrä voidaan saada systeemiverenkiertoon n. 30 Fotil forte -silmatipasta, mutta silmän ja nenän limakalvoilta tapahtuvan imeytymisen nopeuden takia jo muutama tippa Fotil fortea voi aiheuttaa rytmihäiriöitä, hetkellistä pulssin harvenemista, verenpaineen laskua, bronkospasmia tai sydämen toiminnanvajausta. Yliannostuksen oireita hoidetaan oireiden mukaan adrenergisillä agonisteilla: esim. isoprenaliinilla, dobutamiinilla tai mahdollisesti dopamiinilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttilinen ryhmä: beetasalpaajat, ATC-koodi: S01ED51

Pilokarpiini on parasympatomimeetti, joka asetyylikoliinin tavoin stimuloi muskariinireseptoreita. Paikallisesti silmään annettuna pilokarpiini aiheuttaa silmänpaineen laskun, silmäterän supistumisen ja akkommodaatiospasmin. Silmänpaineen alenemisen arvellaan johtuvan siliaarilihaksen ja iiriksen sileän lihaksen supistumisesta, mikä laajentaa etukammion kulmaa sekä muuttaa trabekulaarikudoksen säikeiden järjestäytymistä siten, että kammionesteen ulosvirtaus helpottuu. Pilokarpiinia on käytetty jo pitkään miotoina supistamaan silmäterää ja alentamaan silmänpainetta lähes kaikissa glaukoomatyypeissä. Fotil fortin sisältämä timololin 1-isomeeri on beetasalpaaja, joka estää tehokkaasti sympatomimeettisten välittäjäaineiden tarttumisen sekä beeta 1- että beeta 2-adrenergisiin reseptoreihin. Timololilla ei ole merkittävää omaa sympatomimeettistä aktiivisuutta (ISA) tai paikallista solukalvoa stabiiloivaa vaikutusta. Timololia on käytetty myös kohonneen verenpaineen ja angina pectoriksen hoitoon, mutta sen pääasiallinen käyttöaihe on glaukooma. Silmänpainetta alentava vaikutus perustuu kammionesteen muodostuksen vähenemiseen. Lääke kulkeutuu silmässä paikallisesti kohde-elimeen, siliaarikudokseen, jossa kammioneste muodostuu. Mahdollinen vaikutus silmän etuosan verisuonistoon on epäselvä, mutta verkkokalvon verenkierron on kuvattu parantuneen silmänpaineen alenemisen myötä. Timololilla on useiden muiden beetasalpaajien tavoin pitkäkestoinen ns. post-reseptorivaikutus; adrenerginen reseptori ei pysty välittämään agonistin vaikutusta, vaikka timololi on siitä jo poistunut. Fotil forte eivät aiheuta lääkeaineriippuvuutta. Annoksen pienuuden vuoksi ei hoidon lopettamisen yhteydessä ole havaittu systeemisen beetasalpaajahoidon yhteydessä varottavaa withdrawal-oireyhtymää. Kohonnut silmän sisäinen paine on pääasiallinen riskitekijä glaukoomasta johtuvien näkökentän puutoksien patogeneesissä. Kun pilokarpiini ja timololi yhdistetään samaan silmätippaan, voimistunut (additiivinen) silmänpainetta alentava vaikutus on odotettavissa, koska nämä lääkeaineet vaikuttavat eri mekanismeilla ja eri kudoksissa. Timololi pidentää pilokarpiinin vaikutusaikaa silmässä hidastamalla sen eliminaatiota. Fotil forte alentavat sekä kohonnutta että normaalia silmänpainetta erityyppisissä glaukoomissa ja okulaarisessa hypertensiossa. Niiden koostumukseen kuuluu mioosin aiheuttava yhdiste, ja niitä voidaan siten käyttää silmänpaineen alentamiseen myös ahdaskulmaglaukoomassa.

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 timololihoito on tehokasta *primaarisen synnyynnäisen tai primaarisen juveniilin glaukooman* hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Silmän pinnalle annosteltu pilokarpiini kulkeutuu nopeasti sarveiskalvon läpi. Akkommodaatiospasmi ja silmäterän supistuminen alkavat jo kymmenen minuutin kuluttua lääkkeen tiputtamisesta silmään ja vaikutus on huipussaan tunnin kuluttua. Mioosi ja silmänpaineen aleneminen kestävät useita tunteja, mutta akkommodaatiospasmi häviää useimmiten kahden tunnin kuluessa. Pilokarpiini hydrolysoituu monissa kudoksissa, mm. veressä ja maksassa, mutta ei merkittävästi silmässä. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on vähemmän kuin puoli tuntia. Aineen poistuminen silmän etuosista tapahtuu pääasiassa kammionesteen ulosvirtauksen mukana.

Timololi on rasvaliukoinen aine ja imeytyy hyvin silmään. Sitä imeytyy myös systeemiverenkiertoon sidekalvon sekä nenän limakalvon ja gastrointestinaalikanavan kautta. Maksimaalinen teho silmässä saavutetaan 3–4 tunnin kuluttua tiputuksesta, ja vaikutus voi kestää 24 tuntia. Timololi sitoutuu silmässä solujen pinnalle moniin kudoksiin, erityisesti värikanalvon ja siliaariulokkeiden endoteelin pigmenttisoluihin. Se poistuu silmästä kammionesteen mukana. 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. Hyötyosuus on n. 50 %. Sitoutuminen seerumin proteiineihin on kohtalaista (60 %). Jakaantumistilavuus on keskimäärin 2,1 l/kg. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on n. 4 tuntia. Silmänpaine alenee Fotil fortin kerta-annoksen jälkeen merkittävästi jo yhdessä tunnissa. Huippuvaikutus nähdään useimmiten kolmen tunnin kuluessa.

Pediatriset potilaat

Aikuisia koskevat tiedot ovat jo vahvistaneet, että 80 % kustakin silmätipasta kulkeutuu kyynelteihin ja nenään ja imeytyy nopeasti systeemiseen verenkiertoon nenän limakalvon, sidekalvon, kyynelkanavan, suunielun ja suolen limakalvolta. Lääkettä voi imeytyä myös iholta, jos kyynelnestettä vuotaa silmästä. Lasten veritilavuus on pienempi kuin aikuisten, joten veren lääkepitoisuudet ovat heillä suuremmat, mikä on otettava huomioon. Lisäksi vastasyntyneiden entsyymimetabolia on kehittymätön, joten eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä ja haittatapahtumat saattavat korostua. Rajallisten tietojen mukaan plasman timololipitoisuus on 0,25 % vahvuutta saaneilla lapsilla huomattavasti suurempi kuin 0,5 % vahvuutta käyttäneillä aikuisilla ja erityisen suuri imeväisillä, mikä suurentaa oletettavasti haittavaikutusten kuten bronkospasmin ja bradykardian riskiä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Timololi ei ole *in vitro*- eikä kliinisissä tutkimuksissa osoittautunut mutageeniseksi eikä teratogeeniseksi suurinakaan annoksina. Se saattaa olla lievästi karsinogeeninen. Kaksi vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa rotilla todettiin feokromosytooman lisääntyneen suun kautta otetulla annostasolla, joka oli 300 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu suurin oraalinen päivittäisannos, joka on n. 1 mg/kg/vrk. Koko elinajan kestäneessä timololialtistuksessa on hiirillä todettu lisääntynyt alttius keuhkokasvaimiin, rintarauhasen adenokarsinomaan ja hyvänlaatuisiin kohdun polyyppeihin annostasolla 500 mg/kg/vrk. Timololiannoksella 50 mg/kg/vrk ei ole ollut toksista vaikutusta jyrksijöihin elinaikaisaltistuksessa. Annos 150 mg/kg ei ole heikentänyt rottien lisääntymiskykyä. Beetasalpaajana se saattaa kuitenkin hidastaa sikiökehitystä. Timololialtistus Fotil forte -hoidossa on n. 0,6 mg päivässä. Pilokarpiinilla on suurina annoksina mahdollisesti mutageenista vaikutusta. Rotilla intraperitoneaalisesti annosteltuna (12 mg/kg/vrk) on luuytimen mitoosiaktiivisuuden havaittu laskevan. Tutkimuksia pilokarpiinin mahdollisista karsinogeenisistä tai teratogeenisistä vaikutuksista pitkäaikaishoidon aikana ei ole julkaistu. Paikallisesti annettuna sekä timololin että pilokarpiinin on raportoitu aiheuttaneen kaniineille palautuvaa epiteelivauriota. Timololi saattaa lisäksi hidastaa korneavaurion paranemista. Fotil-silmätippoja on tutkittu kaikkiaan 194 kaniinilla. Tutkimuksissa, joissa altistusajat ovat vaihdelleet yhdestä päivästä 6 kuukauteen, ei ole havaittu mitään merkkejä toksisuudesta eikä paikallisesta ärsytyksestä annostelun ollessa kaksi kertaa päivässä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Hypromelloosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta. Avatussa pussissa olevien kerta-annospakkausten kelpoisuusaika on 28 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Avatussa pussissa olevat kerta-annospakkaukset voidaan säilyttää huoneenlämmössä 28 päivää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kerta-annospakkaus on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen ja heitettävä pois jäljelle jääneine sisältöineen. Yksi kerta-annospakkaus riittää molempiin silmiin.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11465

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 toukokuu 1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24 elokuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.10.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FOTIL® forte ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Timolol 5 mg/ml (timololmaleat 6,84 mg/ml), pilokarpinhydroklorid 40 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Glaukom med öppen eller trång kammarvinkel, afakiskt glaukom, sekundärt glaukom, som tillägg till annan antiglaukomterapi, reducering av intraokulärt tryck efter en ögonoperation, glaukom hos patienter som opererats för katarakt, samt reducering av intraokulärt tryck om effekten av monoterapi inte är tillräcklig. 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 i det sjuka ögat två gånger dagligen. En behållare räcker till behandling av båda ögonen. I flesta fall ses inte längre någon märkbar sänkning av det intraokulära trycket även om dosen höjs ytterligare. Om det intraokulära trycket inte hålls på en tillfredställande nivå med denna dosering kan samtidig behandling med dipivefrin och/eller karboanhydrashämmare prövas.

Administreringsätt

När behandling med Fotil forte påbörjas sätts andra antiglaukomläkemedel ut, och behandlingen fortsätter följande dag med Fotil forte ögondroppar.

Det systemiska upptaget kan reduceras genom att använda nasolakrimal ocklusion eller att hålla ögonlocken slutna under 2 minuter. Detta kan resultera i en minskning av de systemiska biverkningarna och en ökning av den lokala effekten.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Fotil forte hos barn har inte påvisats med tillräckliga och välkontrollerade prövningar.

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 timolol på 0,1 % visa sig vara tillräcklig.

Administreringsätt

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 de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Betablockerare (timolol) är kontraindikerade hos patienter med atrioventrikulärt block grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, sinusbradykardi, sjuka sinus-syndromet, sinoatriellt block, påtaglig hjärtsvikt, kardiogen chock, reaktiv lungsjukdom inklusive svår bronkialastma eller anamnes med svår bronkialastma, svår kronisk obstruktiv lungsjukdom. Kolinergiska läkemedel (pilocarpin) är kontraindikerade vid akut irit och tillstånd där mios bör undvikas.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling påbörjas bör patientens allmäntillstånd utredas (se Kontraindikationer). Eftersom i synnerhet responsen på betablockerare kan förändras rekommenderas mätning av det intraokulära trycket 2–4 veckor efter att behandling med Fotil forte har påbörjats. Som med andra antiglaukomläkemedel kan responsen på behandling med Fotil forte försvagas under långvarig användning (flera år).

Fotil forte ögondroppar i endosbehållare innehåller inte bensalkoniumklorid och kan användas med mjuka kontaktlinser. Det rekommenderas dock att kontaktlinserna tas ut innan läkemedlet administreras.

Liksom andra ögonläkemedel som doseras lokalt absorberas de aktiva substanserna i Fotil forte systemiskt. Även om dosen är mycket liten kan lokal administrering i ögat ge samma skadliga reaktioner som systemisk administrering av betablockerare och parasympatomimetika. På grund av den betaadrenerga komponenten timolol kan liknande kardiovaskulära, pulmonella eller andra biverkningar uppträda som vid användning av systemiska betablockerare. Incidensen för biverkningar vid lokal 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. kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina eller hjärtsvikt) och hypotoni bör en noggrann bedömning göras och behandling med

andra läkemedel övervägas. Sympatisk stimulering kan vara en central faktor som upprätthåller blodcirkulation hos patienter med försvagad kontraktilitet i hjärtmuskeln, och dess blockering med betablockad kan orsaka okompenserad hjärtinsufficiens. Patienter med hjärtsjukdomar bör följas noggrant med avseende på tecken på försämring av sjukdomen och biverkningar. Användning av Fotil forte måste avslutas om tecken eller symtom på hjärtsvikt förekommer.

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.

Om tecken eller symtom på minskad hjärncirkulation förekommer under behandling med Fotil forte bör alternativ behandling övervägas.

Luftvägar

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

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

Läkemedel som innehåller betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter som opereras under anestesi. Gradvis nedtrappning av läkemedlet före operation är att rekommendera för att undvika blockering av hjärtreflexer som förmedlas via betaadrenerg aktivitet samt sänkning av blodtrycket och hjärtstillestånd under anestesi som detta potentiellt kan orsaka. Effekten av systemiska betaagonister, t.ex. adrenalin, kan blockeras av ögondroppar som innehåller betablockerare. Anestesiläkaren bör informeras ifall patienten har fått timolol.

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter med potential för 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 har rapporterats i samband med användning av ögondroppar som innehåller timolol.

Retinaablation

Användning av miotika rekommenderas inte i ögon med näthinneavlossning.

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).

Pediatrik population

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 avbryta läkemedelsbehandlingen. 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 Fotil forte ögondroppar.

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 systemiskt administrerade alfablockerare eller läkemedel som tömmer ut katekolaminlager, som reserpin, kan ge additiva effekter, såsom hypotoni, bradykardi, störningar i atrioventrikulär överledning, vänsterventrikel insufficiens, yrsel och svimning. I synnerhet intravenös administration bör aktas. Grupp I antiarytmika (t.ex. lidokain och kinidin) och klonidin bör användas med särskild försiktighet under behandling med Fotil forte p.g.a. potentiell förstärkning av biverkningar. Samtidig behandling med barbiturat, analget eller ergotalkaloid kan förstärka de skadliga effekterna av Fotil forte på det centrala nervsystemet.

En ökad systemisk betablockerande effekt (t.ex. minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol. Vid enstaka tillfällen har mydriasis rapporterats när ögondroppar innehållande betablockerare har getts tillsammans med adrenalin (epinefrin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Fotil forte ögondroppar ska inte ges till gravida kvinnor om det inte är klart nödvändigt. Den systemiska absorptionen kan reduceras (se avsnitt 4.2). Timolol passerar genom moderkakan.

Tillräckliga uppgifter saknas beträffande användning av timolol hos gravida kvinnor. Epidemiologiska studier har inte visat på missbildande effekter men har visat en risk för intrauterin tillväxthämning när betablockerare ges oralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Det nyfödda barnet bör övervakas noga under dess första dagar i livet om Fotil forte ögondroppar getts under graviditeten fram till förlossningen.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mios ger som regel sämre mörkeradaptation. Patienten bör varnas om mörkerkörning. Timolol kan sänka blodtrycket, och detta kan orsaka övergående trötthet och yrsel hos enstaka patienter. Detta bör påpekas för patienten när medicinering påbörjas.

4.8 Biverkningar

Största delen av de väntade biverkningarna av Fotil forte kan förklaras med dess farmakologiska effekter. Den vanligaste biverkningen av Fotil forte ögondroppar är en övergående brännande eller stickande känsla i ögat.

Fotil forte ögondroppar är vanligen vältolererade. 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

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

Pilokarpin: övergående stickande eller brännande känsla i ögat, dimsyn, ökat tårflöde, ackommodationsspasm, röd bindhinna, smärta i ögat, klåda och irritation i ögat, temporal eller supraorbital huvudvärk, nedsatt synskärpa i dåligt ljus (p.g.a. mios, i synnerhet hos patienter med katarakt), myopi eller ackommodationsstörningar.

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

Timolol: nedsatt korneal känslighet, ytlig punktvis keratit.

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

Pilokarpin: näthinneavvlossning, blödning i glaskroppen, irisstyvhet, cystbildning i iris, dilatation av blodkärl i iris, ögonlockskontraktur, kontraktion av ögats främre kammare, reversibel linsgrumling (vid långvarig användning av pilokarpin)

Timolol: torra ögon-syndrom, blefarokonjunktivit, synstörningar, dubbelseende, hängande ögonlock.

Hjärtat

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

Timolol: bradykardi

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

Timolol: hjärtsvikt, arytm

Blodkärl

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

Pilokarpin: hypotension

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

Timolol: hypotension, försämrad perifer cirkulation och hjärncirkulation

Centrala och perifera nervsystemet

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

Timolol: huvudvärk

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

Timolol: yrsel

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

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

Timolol: dyspné

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

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

Psyksiska störningar

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

Timolol: depression

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

Timolol: ångest, mardrömmar, förvirring

Magtarmkanalen

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

Pilokarpin: illamående

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

Pilokarpin: kräkning, ökad salivutsöndring, diarré

Hud och subkutan vävnad

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

Överkänslighetsreaktioner: hudutslag, urtikaria, håravfall

Pilokarpin: svettning

Allmänna symtom

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

Timolol: utmattning

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

Timolol: orkeslöshet

Vid långvarig användning under flera år kan ett öga med glaukom utveckla tolerans mot pilokarpin och timolol.

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

Immunsystemet

Systemiska allergiska reaktioner, inklusive angioödem, klåda, anafylaktisk reaktion

Metabolism och nutrition

Hypoglykemi

Psyksiska 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, dimsyn, koroidalavlossning efter filtrationskirurgi (se 4.4 Varningar och försiktighet), kornealsår.

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, FI-00034 FIMEA (webbplats: www.fimea.fi).

4.9 Överdoser

Den totala mängden timolol i en timololtablett (10 mg) som tas via munnen och som går till den systemiska cirkulationen motsvarar ca. 30 Fotil forte ögondroppar, men p.g.a. den snabba absorptionen genom slemhinnorna i ögon och näsa kan redan ett par droppar Fotil forte orsaka arytmier, snabbt övergående bradykardi, hypotoni, bronkospasm eller hjärtsvikt. Symtom vid överdosering behandlas symptomatiskt med adrenerga agonister, t.ex. isoprenalin, dobutamin eller möjligen dopamin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: betablockerare, ATC-kod: S01ED51

Pilokarpin är ett parasympatomimetikum som i likhet med acetylkolin stimulerar muskarinreceptorer. Vid lokal administrering i ögat sänker pilokarpin det intraokulära trycket, får pupillen att dra ihop sig, och får tillstånd ackommodationsspasm. Minskningen av det intraokulära trycket tros bero på sammandragning av ciliärmuskeln och den släta muskeln i ögats iris, vilket leder till en utvidgning av vinkeln på ögats främre kammare och förändrar den fysiska strukturen i det trabekulära nätverket, vilket underlättar utflödet av

kammarvätska. Pilokarpin används sedan länge som miotikum för att dra samman pupillen och sänka det intraokulära trycket i nästan alla typer av glaukom.

Timolol l-isomer som ingår i Fotil forte är en betablockerare som effektivt förhindrar bindning av sympatomimetiska transmittorer till såväl beta 1- som beta 2-adrenerga receptorer. Timolol har ingen betydande egen sympatomimetisk aktivitet (ISA) eller lokal cellmembranstabiliserande effekt. Timolol har också använts för behandling av hypertoni och angina pectoris, men glaukom är dess huvudsakliga indikation. Den nedsättande effekten på intraokulärt tryck baserar sig på minskad bildning av kammarvatten. I ögat transporteras läkemedlet lokalt till målorganet, ciliakroppen, där kammarvatten bildas. 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.

Fotil forte är inte beroendeframkallande. Withdrawal-syndrom, som man bör vara uppmärksam för vid systemisk behandling med betablockerare, har inte konstaterats vid utsättning av behandling p.g.a. den låga dosen.

Ökat intraokulärt tryck är den huvudsakliga riskfaktorn i patogenes av synfältsbegränsningar orsakade av glaukom. När pilokarpin och timolol kombineras i samma ögondroppar, är en förstärkt (additiv) trycksänkande effekt att vänta, eftersom läkemedlen har olika verkningsmekanismer och verkar i olika vävnader. Timolol förlänger pilokarpinets verkningsstid i ögat genom att sakta ned dess eliminering. Fotil forte sänker både ökat och normalt intraokulärt tryck vid olika typer av glaukom och okulär hypertension. I deras sammansättning ingår en miotisk förening och de kan således användas för att sänka det intraokulära trycket även vid glaukom med trång kammarvinkel.

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

Pilokarpin som doseras på ögats yta tränger snabbt genom hornhinnan. Ackommodationsspasm och mios sätter in redan tio minuter efter dosering av ögondroppar, och den maximala effekten nås efter en timme. Mios och minskning av intraokulärt tryck varar i flera timmar medan ackommodationsspasmerna oftast försvinner inom två timmar. Pilokarpin hydrolyseras i flera vävnader, bl.a. blod och lever, men inte märkbart i ögat. Halveringstiden för eliminering från plasma är under en halv timme. Eliminering från ögats främre del sker främst med utflödet av kammarvatten.

Timolol är en fettlöslig substans och absorberas därför bra i ögat. Det tas också upp i den systemiska cirkulationen genom bindhinna, nässlemhinnan samt gastrointestinkanalen. 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. Det 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. Biotillgänglighet är ca. 50 %. Bindningen till serumproteiner är tämligen hög (60 %). Distributionsvolymen är i genomsnitt 2,1 l/kg. Halveringstiden för elimination från plasma är ca. 4 timmar.

En engångsdos Fotil forte sänker det intraokulära trycket märkbart redan inom en timme. Den maximala effekten ses vanligen inom tre timmar.

Pediatrik population

Data på vuxna har redan visat att 80 % av varje droppe av läkemedlet passerar genom näs-tårkanalsystemet där det snabbt tas upp i den systemiska cirkulationen genom nässlemhinnan, bindhinnan, tårkanalen, orofarynx och tarmslemhinnan. 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

Timolol har vid *in vitro* eller kliniska studier inte visat sig vara mutagen eller teratogen ens i höga doser. Det kan vara svagt cancerframkallande. Hos råttor konstaterades en ökad incidens av feokromocytom vid långtidsexponering på två år vid orala doser som var 300 gånger större än den maximala rekommenderade dagliga dosen för människa, som är ca. 1 mg/kg/dag. Hos möss har ökad benägenhet för lungtumörer, adenokarcinom i bröstkörteln och godartade polyper i livmodern konstaterats vid livtidsexponering vid doser på 500 mg/kg/dag. Timololdoser på 50 mg/kg/dag hade ingen toxisk effekt på gnagare vid livtidsexponering. Dosen 150 mg/kg försämrade inte fertiliteten hos råttor. Som ett betablockerande medel kan det dock fördröja fosterutvecklingen. Vid behandling med Fotil forte är exponeringen för timolol ca. 0,6 mg per dag.

Pilokarpin kan möjligen ha mutagena effekter vid höga doser. Vid intraperitoneal administrering (12 mg/kg/dag) hos råttor har en minskning av mitosaktivitet i benmärgen konstaterats. Inga studier har publicerats om pilokarpinets eventuella cancerframkallande eller teratogena effekter vid långtidsbehandling. Vid lokal administrering har både timolol och pilokarpin rapporterats orsaka reversibel epitelskada hos kaniner. Timolol kan också fördröja läkning av korneal skada. Fotil ögondroppar har studerats på sammanlagt 194 kaniner. I studier där exponeringstiderna har varierat från en dag till 6 månader har man inte observerat några tecken på toxicitet eller lokal irritation vid administrering två gånger om dagen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Hypromellos
Vatten till injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år. Endosbehållare i öppnat kuvert är hållbara 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Endosbehållare i öppnat kuvert kan förvaras 28 dagar i rumstemperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av plast (LDPE).
Förpackningsstorlek: 60 x 0,2 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En öppnad endosbehållare ska användas omedelbart och behållaren med eventuell kvarvarande lösning ska kasseras omedelbart efter användning. En endosbehållare räcker till behandling av båda ögonen.

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

11465

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 maj 1994
Datum för den senaste förnyelsen: 24 augusti 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.10.2021