

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glaukostad 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 20 mg dortsoliamidia dortsoliamidihydrokloridina, ja 5 mg timololia timololimaleaattina.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Bentsalkoniumkloridi 0,075 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön, hieman viskoosi liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai pseudoekfoliatiivinen glaukooma, kun paikallinen beetasalpaajahoito yksin ei ole riittävä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos on yksi tippa Glaukostadia hoidettavaan silmään (sidekalvopussiin) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Lääkkeen imeytyminen systeemiseen verenkiertoon vähenee, jos kyynelkanava suljetaan painamalla silmän sisäkulmaa tai jos silmät suljetaan 2 minuutin ajaksi tippojen laiton jälkeen. Tämä saattaa vähentää systeemisten haittavaikutusten määrää, ja se voi lisätä lääkkeen paikallista tehoa.

Jos hoidossa käytetään muuta silmään annettavaa lääkettä, Glaukostadin ja tämän toisen lääkkeen annostusvälin tulee olla vähintään 10 minuuttia.

Potilasta tulee neuvoa pesemään kätensä ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sen ympäristön koskettamista silmätippapullon kärjellä.

Tippakärkeä ei saa suurentaa; näin varmistetaan oikea annostelu.

Potilaalle tulee myös kertoa, että epäasianmukaisesti käsitelyihin silmätippapulloihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoituneiden silmätippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Potilaalle tulee antaa ohjeet siitä, miten Glaukostad -silmatippoja käytetään oikein.

Antotapa

1. Kun avaat pullon ensimmäisen kerran, varmista, että pullon etupuolella oleva sinettinauha on

- ehjä. Avaamattomassa pullossa korkin ja pullon välissä on rako.
2. Avaa pullon korkki.
 3. Potilaan pää taivutetaan taaksepäin. Alaluomea vedetään hiukan alaspäin siten, että silmäluomen ja silmän väliin muodostuu "tasku".
 4. Käännä pullo ylösalaisin. Tiputa silmään lääkärin määräyksen mukainen annos eli yksi tippa. **ÄLÄ KOSKETA PULLON KÄRJELLÄ SILMÄÄ TAI SILMÄLUOMEA.**
 5. Toista vaiheet 3 ja 4 toisen silmän kanssa jos tarpeen.
 6. Pullon korkki täytyy sulkea heti käytön jälkeen.

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehoa lapsille ei ole varmistettu.

Valmisteen turvallisuutta alle 2-vuotiaille lapsipotilaille ei ole varmistettu. (Tietoa turvallisuudesta vähintään 2- ja alle 6-vuotiaille lapsipotilaille, ks. kohta 5.1).

4.3 Vasta-aiheet

Dortsoliamidi/timololisilmätipat ovat vasta-aiheisia, jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien bronkiaaliastma tai anamnestinen bronkiaaliastma, tai vaikea krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sinoatriaalin katkos, II tai III asteen eteiskammiokatkos, jonka hoidoksi ei ole asennettu tahdistinta, hallitsematon sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniiniin puhdistuma alle 30 ml/min) tai hyperkloreeminen asidoosi.

Yllämainitut vasta-aiheet perustuvat aineosilla todettuihin vasta-aiheisiin eivätkä johdu erityisesti tästä yhdistelmästä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden paikallisesti käytettävien silmälääkkeiden tavoin tämäkin lääkevalmiste voi imeytyä systeemisesti. Koska se sisältää beeta-adrenergisten reseptorien salpaajaa, timololia, se voi aiheuttaa samantyyppisiä verenkiertoelimiin ja keuhkoihin kohdistuvia haittareaktioita kuin systeemiset beetasalpaajatkin. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus on kuitenkin pienempi paikallisesti silmään annosteltavien lääkkeiden kuin systeemisesti annosteltavien lääkkeiden käytön yhteydessä. Systeemisen imeytyvyyden vähentämiseksi, ks. kohta 4.2.

Sydämeen liittyvät häiriöt

Beetasalpaajahoidon antamista potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angina tai sydämen vajaatoiminta) ja hypotensio on arvioitava kriittisesti, ja hoitoa muilla vaikuttavilla aineilla on harkittava. Potilaita, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia, on seurattava siltä varalta, että heillä ilmenee merkkejä sairauksien pahenemisesta tai haittavaikutuksista.

Beetasalpaajien johtumisaikaa pidentävän vaikutuksen vuoksi niiden käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Verisuoniin liittyvät häiriöt

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on jokin vaikea perifeerinen verenkiertohäiriö (eli vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä).

Hengitystoimintaan liittyvät häiriöt

Hengityselimiin kohdistuvia reaktioita, mukaan lukien bronkospasmin aiheuttama kuolema astmapotilailla, on ilmoitettu joidenkin silmään annosteltavien beetasalpaajien annon jälkeen.

Dortsoliamidi/timololisilmätippojen käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on lievä/kohtalainen keuhkohtaumatauti (COPD), ja näitä tippoja on käytettävä ainoastaan, jos potilaan hoidosta saatavissa olevan hyödyn arvioidaan ylittävän siihen mahdollisesti liittyvät riskit.

Maksan vajaatoiminta

Dortsoliamidi/timololisilmätippoja tulee antaa varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt, koska sitä ei ole tutkittu näiden potilaiden hoidossa.

Immunologia ja yliherkkyys

Muiden paikallisesti käytettävien silmlääkkeiden tavoin tämäkin lääkevalmiste voi imeytyä systeemisesti. Dortsoliamidi sisältää sulfonamidiryhmän, joka on myös sulfonamideilla. Näin ollen paikallisessa käytössä voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin sulfonamidien systeemisen käytön yhteydessä. Valmisteen käyttö tulee lopettaa, jos havaitaan merkkejä vakavista reaktioista tai yliherkkydestä.

Käytettäessä dortsoliamidi/timololisilmätippoja on todettu silmissä paikallisia haittavaikutuksia, jotka ovat olleet samankaltaisia kuin dortsoliamidihydrokloridisilmätippojen käytön yhteydessä. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, on syytä harkita valmisteen käytön lopettamista.

Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoidon aikana potilas, jolla on anamneesissa atopia tai vaikea anafylaktinen reaktio erilaisille allergeeneille, saattaa olla tavallista herkempi altistuessaan tällaisille allergeeneille uudestaan. Lisäksi hän ei ehkä vastaa anafylaktisten reaktioiden hoidossa käytettävään tavanomaiseen adrenaliiniannokseen.

Samanaikainen lääkitys

Seuraavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä ei suositella:

- dortsoliamidi ja peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät
- paikallisesti käytettävät beetasalpaajat

Hoidon lopettaminen

Jos timololisilmätippojen käytön lopettaminen on tarpeen sepelvaltimotautipotilailla, se tulisi tehdä asteittain, samoin kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä.

Muut beetasalpauksen vaikutukset

Hypoglykemia/diabetes

Varovaisuutta on noudatettava beetasalpaajien annossa spontaaniin hypoglykemiaan taipuvaisille potilaille ja potilaille, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian merkit ja oireet.

Beetasalpaajat voivat peittää myös hypertyreosin merkit.

Äkillinen beetasalpaajahoidon

lopettaminen voi aiheuttaa oireiden pahenemisen.

Beetasalpaajahoido voi pahentaa myasthenia gravis -oireita.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen ja systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset saattavat tehostua, jos timololia määrätään potilaille, jotka jo ennestään käyttävät jotakin systeemistä beetasalpaajaa. Näiden potilaiden hoitovastetta on seurattava tarkoin. Kahden silmään annosteltavan beetasalpaajan samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Hiilihappoanhydraasin eston muut vaikutukset

Peroraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt happo-emästatapainon häiriöiden seurauksena virtsakivitautia erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut munuaiskiviä. Vaikka

dorsoliamidi/timololisilmätippojen käytön yhteydessä ei ole havaittu happo-emästasapainon häiriöitä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska paikallisesti annettava dorsoliamidi/timololisilmätipat sisältävät systeemisesti imeytyvää hiilihappoanhydraasin estäjää, saattaa virtsakivitaudin vaara olla suurentunut dorsoliamidi/timololihoitoa aikana potilailla, joilla on ollut munuaiskiviä.

Muuta

Akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoito edellyttää myös muita toimenpiteitä silmänpainetta alentavan lääkehoidon lisäksi. Dorsoliamidi/timololisilmätippoja ei ole tutkittu akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Sarveiskalvon sairaudet

Sarveiskalvon turvotusta ja palautumatonta sarveiskalvon dekompensoitua on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joilla on ollut ennestään kroonisia sarveiskalvovaurioita ja/tai joille on dorsoliamidin käytön aikana tehty silmäleikkaus. Beetasalpaajia sisältävät silmälääkkeet saattavat aiheuttaa kuivasilmäisyyttä. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on jokin sarveiskalvon sairaus.

Suonikalvon irtaantuminen

Suonikalvon irtaantumista on raportoitu tapauksissa, joissa potilaat olivat saaneet kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololia, asetatsoliamidia) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen.

Kuten muidenkin glaukoomalääkkeiden käytön yhteydessä joillakin potilailla on pitkäaikaisessa hoidossa raportoitu esiintyneen timololimaalaattisilmätipoilla saatavan vasteen heikkenemistä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli seurannassa 164 potilasta vähintään kolme vuotta, ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa silmänpaineen keskiarvossa verrattuna alkuvaiheen stabiloitumisen jälkeisiin arvoihin.

Kirurginen anestesia

Silmään annosteltavat beetasalpaajat saattavat estää systeemisesti annosteltavien beeta-agonistien (esim. adrenaliinin) vaikutusta. Anestesiaalääkärille on kerrottava, jos potilas käyttää timololia.

Piilolinssien käyttö

Glaukostad -silmätipat sisältävät säilytysaineena bentsalkoniumkloridia, joka saattaa aiheuttaa silmien ärsytystä. Bentsalkoniumkloridi värjää pehmeitä piilolinsejä. Piilolinssit pitäisi poistaa ennen tippojen laittamista ja odottaa vähintään 15 minuuttia ennen kuin ne asetetaan jälleen paikoilleen.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dorsoliamidi/timololisilmätipoilla ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa dorsoliamidi/timololisilmätippoja on käytetty samanaikaisesti seuraavien systeemisten lääkkeiden kanssa ilman haitallisia yhteisvaikutuksia: ACE-estäjät, kalsiuminestäjät, diureetit, tulehduskipulääkkeet mukaan lukien asetyylisalisyylihappo sekä hormonivalmisteet (esim. estrogeeni, insuliini, tyroksiini).

Jos beetasalpaajia sisältäviä silmätippoja annetaan samanaikaisesti seuraavien lääkeaineiden kanssa, seurauksena voi olla additiivisia vaikutuksia, jotka johtavat hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan: suun kautta annettavat kalsiuminestäjät, beetasalpaajat, rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni mukaan lukien), digitaalisglykosidit, parasympatomimeetit, guanetidiini, sekä monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kinidiinin tai selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien [esim. fluoksetiinin, paroksetiinin]) kanssa on todettu systeemisen

beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Dortsoliamidi/timololisilmätippojen aineosa dortsoliamidi on hiilihappoanhydraasin estäjä ja vaikka se annostellaan paikallisesti, se imeytyy myös systeemiseen verenkiertoon. Kliinisissä tutkimuksissa dortsolamidihydrokloridiliuos ei aiheuttanut happo-emästasapainon häiriöitä. Häiriöitä on raportoitu kuitenkin oraalisesti annosteltavilla hiilihappoanhydraasin estäjillä ja ne ovat joissain tapauksissa johtaneet lääkeaineinteraktioihin (esim. suuriannoksiseen salisylaattihoitoon liittyvä toksisuus). Siksi tällaisten lääkeaineinteraktioiden mahdollisuus tulee ottaa huomioon potilailla jotka saavat dortsoliamidi/timololisilmätippoja.

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu mydriaasia, kun silmiin annosteltavia beetasalpaajia on annettu yhdessä adrenaliinin kanssa.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta.

Peroraaliset beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinihoidon lopettamista mahdollisesti seuraavaa verenpaineen kohoamista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dortsoliamidi/timololisilmätippoja ei saa käyttää raskauden aikana.

Dortsoliamidi

Dortsoliamidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi kliinistä tietoa. Dortsoliamidi aiheutti teratogeenisiä vaikutuksia kaniineille, kun sitä annettiin annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle (ks. kohta 5.3).

Timololi

Timololin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä tietoja. Timololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttöä pidetä ehdottoman tarpeellisena. Systeemisen imeytyvyyden vähentämiseksi, ks. kohta 4.2.

Beetasalpaajien suun kautta tapahtuvaa käyttöä koskevissa epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole nähty epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia, mutta riski hidastuneelle kohdunsisäiselle kasvulle on sen sijaan todettu. Lisäksi beetasalpaajien merkkejä ja oireita (esim. bradykardiaa, hypotensiota, hengitysvaikeuksia ja hypoglykemiaa) on havaittu vastasyntyneillä tapauksissa, joissa äiti on käyttänyt beetasalpaajaa synnytykseen saakka. Jos dortsoliamidi/timololisilmätippoja annetaan synnytykseen saakka, vastasyntyntä tulisi tarkkailla huolellisesti ensimmäisten elinpäivien aikana.

Imetys

Dortsoliamidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Dortsoliamidia saaneiden imettävien rottien poikasilla todettiin painonnousun hidastumista.

Beetasalpaajat erittyvät rintamaitoon. Terapeuttisia silmätippa-annoksia käytettäessä ei kuitenkaan ole todennäköistä, että timololia kulkeutuisi äidinmaitoon niin paljon, että lapsella ilmenisi kliinisiä beetasalpaajien oireita. Systeemisen imeytyvyyden vähentämiseksi, ks. kohta 4.2.

Dortsoliamidi/timololisilmätippoja ei pidä käyttää imettäessä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Mahdolliset haittavaikutukset, kuten näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja/tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu mitään dortsoliamidi/timololisilmätipoille ominaisia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin todettu dortsoliamidihydrokloridilla ja/tai timololimaleaatilla. Yleisesti ottaen haittavaikutukset on koettu miedoiksi eivätkä ne johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa 1035 potilasta hoidettiin dortsoliamidi/timololisilmätipoilla. Noin 2,4 % kaikista potilaista keskeytti dortsoliamidi/timololihoiton paikallisten silmään kohdistuvien haittavaikutusten takia, noin 1,2 % kaikista potilaista keskeytti hoidon allergiaan tai yliherkkyyteen viittaavien paikallisten haittavaikutusten (kuten luomitulehduksen ja sidekalvotulehduksen) takia.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu dortsoliamidi/timololisilmätipoilla tai sen vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä joko kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen tultua kliiniseen käyttöön:

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hermosto

Dortsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Yleiset: päänsärky*

Harvinaiset: heitehuimaus*, parestesiat*

Timololimaleaattisilmätipat, liuos:

Yleiset: päänsärky*

Melko harvinaiset: heitehuimaus*, depressio*

Harvinaiset: unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetytys, parestesiat*, myasthenia gravis -löydösten ja -oireiden lisääntyminen, libidon heikkeneminen*, aivoinfarkti*

Silmät

Dortsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Hyvin yleiset: pistely ja polttelu

Yleiset: sidekalvon punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon eroosio, silmien kutina, kyynelvuoto

Dortsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Yleiset: luomitulehdus*, luomien ärtyminen*

Melko harvinaiset: värikanalon ja sädekehän tulehdus *

Harvinaiset: silmien ärsytys, myös punoitus*, kipu*, luomirupi*, ohimenevä myopia (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus*, alhainen silmänpaine* ja silmän suonikalvon irtoaminen filtroivan silmäleikkauksen jälkeen*

Tuntematon: roskan tunne silmässä

Timololimaleaattisilmätipat, liuos:

Yleiset: silmä-ärsytyksen löydökset ja oireet, kuten luomitulehdus*, sarveiskalvotulehdus*, sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen ja kuivat silmät*

Melko harvinaiset: näköhäiriöt, kuten valontaitto-kyvyn muutokset (joissakin tapauksissa mioottien käytön lopettamisen seurauksena)*

Harvinaiset: kaksoiskuvien näkeminen, riippuluomi, silmän suonikalvon irtoaminen (filtroivan silmäleikkauksen jälkeen)*

Kuulo ja tasapainoelin

Timololimalleaattisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: tinnitus*

Sydän ja verisuonisto

Timololimalleaattisilmätipat, liuos:

Melko harvinaiset: bradykardia*, synkopee*

Harvinaiset: hypotensio*, rintakipu*, sydämentykytys*, turvotus*, rytmihäiriöt*, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*, sydämen johtumishäiriö*, sydänpysähdys*, aivoiskemia, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä*, kylmät kädet ja jalat*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Dortsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Yleiset: sinuiitti

Harvinaiset: hengästyneisyys, hengityslama, riniitti

Dorsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: nenäverenvuoto*

Tuntematon: hengenahdistus

Timololimalleaattisilmätipat, liuos:

Melko harvinaiset: hengenahdistus*

Harvinaiset: bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus)*, yskä.*

Ruoansulatuselimistö

Dortsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Hyvin yleiset: makuaistin häiriöt

Dorsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Yleiset: pahoinvointi*

Harvinaiset: nielun ärsytys, suun kuivuminen*

Timololimalleaattisilmätipat, liuos:

Melko harvinaiset: pahoinvointi*, ruoansulatushäiriöt*

Harvinaiset: ripuli, suun kuivuminen*

Iho ja ihonalainen kudokset

Dortsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: kosketusihottuma

Dorsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: ihottuma*

Timololimalleaattisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: hiustenlähtö*, psoriaasin kaltainen ihottuma ja psoriaasin paheneminen*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Timololimalleaattisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: systeeminen lupus erythematosus

Munuaiset ja virtsatiet

Dortsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Melko harvinaiset: virtsakivitauti

Sukupuolielimet ja rinnat

Timololimaleaattisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: Peyronien tauti*

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Dortsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: systeemisten allergisten reaktioiden, kuten angioedeeman, nokkosihottuman, kutinan, ihottuman, anafylaksian, harvoin bronkospasmin, löydökset ja oireet

Dortsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Yleiset: heikkous /väsymys *

Timololimaleaattisilmätipat, liuos:

Melko harvinaiset: heikkous/ väsymys*

* Näitä haittavaikutuksia on havaittu dortsoliamidi/timololisilmätipoilla myös lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön.

Laboratoriolöydökset

Dortsoliamidi/timololisilmätippojen ei ole kliinisissä tutkimuksissa havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi elektrolyyttitasapainoon.

Muiden paikallisesti silmään annosteltavien lääkkeiden tavoin timololikin imeytyy systeemiseen verenkiertoon. Tästä voi aiheutua samankaltaisia haittavaikutuksia kuin systeemisesti käytettävien beetasalpaajienkin käytön yhteydessä. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus on kuitenkin pienempi paikallisesti silmään tapahtuvan annostelun kuin systeemisen annostelun jälkeen. Alla luetellut haittavaikutukset sisältävät sellaiset reaktiot, joita on havaittu paikallisesti silmään käytettävien beetasalpaajien yhteydessä.

Muita haittavaikutuksia, joita on todettu paikallisesti silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä, ja joita mahdollisesti voi ilmetä dortsoliamidi/timololisilmätipoilla (yleisyys tuntematon):

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleisyys tuntematon: Hypoglykemia.

Sydän

Yleisyys tuntematon: Sydämen vajaatoiminta.

Ruoansulatuselimistö

Yleisyys tuntematon: Yleisyys tuntematon: Vatsakivut, oksentelu.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleisyys tuntematon: Lihaskivut.

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleisyys tuntematon: Seksuaaliset toimintahäiriöt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahattomasta tai tahallisesta dortsoliamidi/timololisilmätippojen yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoja.

Tahattomia timololimaleaattisilmätippojen yliannostustapauksia on todettu. Yliannostuksen systeemiset vaikutukset ovat olleet systeemisten beetasalpaajien vaikutusten kaltaisia kuten heitehuimaus, päänsärky, hengästyminen, bradykardia, bronkospasmi ja sydänpysähdys. Dortsoliamidin mahdollisen yliannostuksen yleisimmät löydökset ja oireet ovat elektrolyytitasapainon häiriöt, asidoosin kehittyminen ja mahdollisesti keskushermostovaikutukset.

Dortsoliamidihydrokloridin tahattomasta tai tahallisesta yliannostuksesta ihmisillä on saatavilla vain vähän tietoa. Suun kautta otettuna on raportoitu uneliaisuutta. Paikallisesti käytettynä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, heitehuimaus, päänsärky, väsymys, epänormaalit unet ja dysfagia.

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Seerumin elektrolyyttiarvoja (erityisesti kaliumpitoisuutta) ja veren pH-arvoa tulee seurata. Tutkimukset ovat osoittaneet, että timololi ei poistu merkittävästi dialyysihoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, beetasalpaajat, timololia sisältävät yhdistelmävalmisteet.
ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Dortsoliamidi/timololisilmätipat sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, dortsoliamidihydrokloridia ja timololimaleaattia. Molemmat vaikuttavat aineet laskevat kohonnutta silmänpainetta vähentämällä kammionesteen erittymistä, mutta niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Dortsoliamidihydrokloridi on voimakas ihmisen hiilihappoanhydraasi-II:n estäjä. Silmän sädelisäkkeissä hiilihappoanhydraasin esto vähentää kammionesteen eritystä todennäköisesti hidastamalla bikarbonaatti-ionien muodostumista, mistä seuraa natriumin ja nesteen kuljetuksen väheneminen. Timololimaleaatti on ei-selektiivinen adrenergisten beetareseptoreiden salpaaja. Timololimaleaatin silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei ole toistaiseksi selvitetty, vaikka eräs fluoreskiinitutkimus ja tonografiatutkimukset osoittavat, että timololimaleaatin pääasiallinen vaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen kammionesteen muodostumiseen. Joissakin tutkimuksissa on kuitenkin havaittu myös ulosvirtauksen hieman parantuneen. Näiden kahden aineen yhteisvaikutuksena saadaan aikaan additiivinen silmänpaineen aleneminen verrattuna kumpaankin yhdisteeseen yksin annettuna.

Silmään annettuna dortsoliamidi/timololisilmätipat alentavat sekä glaukoomaan liittyvää että muusta syystä kohonnutta silmänpainetta. Kohonnut silmänpaine on merkittävä näköhermovaurion ja glaukoomaan liittyvän näkökentänpuutoksen syntyyn vaikuttava vaaratekijä. Dortsoliamidi/timololisilmätipat alentavat silmänpainetta ilman mioottien tavallisia haittavaikutuksia, joita ovat hämäräsokeus, akkommodaatiospasmi ja pupillien supistuminen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset vaikutukset

Aikuiset

Jopa 15 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verrattiin kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja nukkumaan mennessä) annetun dortsoliamidi/timololisilmätippojen silmänpainetta alentavaa vaikutusta yksin tai yhdessä annettuihin 0,5-prosenttiseen timololiin ja 2,0-prosenttiseen dortsoliamidiin potilailla, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine ja joilla yhdistelmähoito tutkimuksissa katsottiin aiheelliseksi. Tutkimuksiin osallistui sekä aiemmin hoitamattomia potilaita että potilaita, joille timololihoitolla ei oltu saavutettu riittävää vastetta. Suurinta osaa potilaista oli hoidettu paikallisesti annettavalla beetasalpaajalla ennen tutkimukseen osallistumista. Yhdistettyjen tutkimustulosten analyysin mukaan kaksi kertaa vuorokaudessa annetun dortsoliamidi/timololisilmätippojen silmänpainetta alentava vaikutus oli suurempi kuin kolmesti vuorokaudessa annetun 2-prosenttisen dortsoliamidin tai kahdesti vuorokaudessa annetun 0,5-prosenttisen timololin. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun dortsoliamidi/timololisilmätippojen silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin yhdistelmähoiton, jossa dortsoliamidia annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa ja timololia kaksi kertaa vuorokaudessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun dortsoliamidi/timololisilmätippojen silmänpainetta alentava vaikutus oli todettavissa koko vuorokauden ajan, kun silmänpainetta mitattiin eri ajankohtina, ja vaikutus säilyi pitkäaikaisessa hoidossa.

Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneen kontrolloidun tutkimuksen ensisijaisena tarkoituksena oli tutkia 2-prosenttisten dortsoliamidihydrokloridisilmätippojen turvallisuutta alle 6-vuotiaille lapsille. Tässä tutkimuksessa 30 vähintään 2- ja alle 6-vuotiasta potilasta, joiden silmänpaine ei ollut hallinnassa dortsoliamidi- tai timololimoterapialla, sai dortsoliamidi/timololisilmätippoja tutkimuksen avoimen vaiheen aikana. Valmisteen tehoa näille potilaille ei ole varmistettu. Tässä pienessä potilasryhmässä, jossa 19 potilasta oli mukana hoitojakson loppuun asti ja 11 keskeytti hoidon leikkauksen vuoksi, lääkityksen vaihtamisen vuoksi tai muista syistä, kaksi kertaa vuorokaudessa annetut dortsoliamidi/timololisilmätipat olivat yleensä hyvin siedettyjä.

5.2 Farmakokineetiikka

Dortsoliamidihydrokloridi

Koska dortsoliamidihydrokloridi annetaan paikallisesti, se saa aikaan vaikutuksen silmässä huomattavasti pienemmällä annoksilla ja vähäisemmällä systeemisellä altistuksella kuin peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät. Tämän vuoksi kliinisissä tutkimuksissa silmänpaine aleni ilman sellaisia happo-emästäsapainon häiriöitä ja elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka ovat tyypillisiä peroraalisille hiilihappoanhydraasin estäjille.

Kun dortsoliamidia annetaan paikallisesti, sitä joutuu myös systeemiseen verenkiertoon. Paikallisesti annetun dortsoliamidin mahdollista systeemistä hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta on tutkittu mittaamalla vaikuttavan aineen ja sen metaboliitin pitoisuutta punasoluissa ja plasmassa sekä mittaamalla hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta punasoluissa. Koska dortsoliamidi sitoutuu selektiivisesti hiilihappoanhydraasi-II-entsyymiin (CA-II), se kertyy punasoluihin pitkäaikaisessa hoidossa. Vapaan dortsoliamidin pitoisuus plasmassa pysyy kuitenkin erittäin alhaisena. Dortsoliamidilla on yksi ainoa, N-desetyloitu metaboliitti, joka ei inhiboi CA-II-entsyymiä yhtä tehokkaasti kuin dortsoliamidi, mutta inhiboi lisäksi toista, vähemmän aktiivista isoentsyymiä (CA-I). Myös tämä dortsoliamidin metaboliitti kertyy punasoluihin, joissa se on pääasiassa CA-I-entsyymiin sitoutuneena. Dortsoliamidi sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin (n. 33 %). Dortsoliamidi erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan; myös sen metaboliitti erittyy virtsaan. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, dortsoliamidi poistuu punasoluista epälineaaraisesti siten, että alkuvaiheen nopeata vaikuttavan aineen pitoisuuden laskua seuraa hitaampi eliminaatiövaihe, puoliintumisajan ollessa noin neljä kuukautta.

Maksimaalista systeemistä altistusta dortsoliamidille pitkäaikaisen paikallisen käytön jälkeen on tutkittu antamalla dortsoliamidia peroraalisesti. Tällöin vakaa tila saavutettiin 13 viikossa. Vakaassa tilassa plasmassa ei ollut juuri lainkaan vapaata lääkeainetta tai sen metaboliittia. Dortsoliamidin hiilihappoanhydraasia estävä vaikutus punasoluissa oli vähäisempi kuin mitä oletetaan tarvittavan farmakologisten vaikutuksien aikaansaamiseksi munuaisten toiminnassa tai hengityksessä. Samanlaiset farmakokineettiset tulokset saatiin pitkäaikaistutkimuksessa, jossa dortsoliamidihydrokloridia annettiin paikallisesti. Joillakin iäkkäillä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (arvioitu kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) metaboliitin pitoisuus punasoluissa oli korkeampi. Näillä potilailla ei kuitenkaan todettu merkittäviä poikkeamia hiilihappoanhydraasin inhibiitioasteesta eikä mitään kliinisesti merkitseviä systeemisiä haittavaikutuksia.

Timololimaleaatti

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kummankin vaikuttavan aineen turvallisuusprofiili paikallisesti ja systeemisesti annettuna on hyvin tunnettu.

Dortsoliamidi

Kun kaniineille annettiin dortsoliamidia annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle ja jotka aiheuttivat metabolista asidoosia, havaittiin selkärangan epämuodostumia.

Timololi

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia.

Eläimillä, joille annettiin paikallisesti dortsoliamidihydrokloridi- ja timololimaleaattisilmätippoja tai joille annettiin samanaikaisesti dortsoliamidihydrokloridia ja timololimaleaattia, ei myöskään havaittu haittavaikutuksia silmässä. Kummallakaan vaikuttavalla aineella tehdyissä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa ei havaittu mutageenisia vaikutuksia. Näin ollen voidaan olettaa, ettei dortsoliamidi/timololisilmätippojen terapeuttisista annoksista ole merkittävää vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)

Hydroksietyyliselluloosa

Natriumsitraatti (E 331)

Natriumhydroksidi (E 524) (pH:n säätämiseen)

Bentsalkoniumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Silmätipat on käytettävä 28 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen läpikuultava polyeteenipullo, jossa on annostelijana sinetöity LDPE tiputinkärki ja HDPE korkki. Sinetöity pahvipakkaus.

Pakkauskoot: 1, 3 tai 6 kappaletta 5 ml:n pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastr. 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27729

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.9.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.1.2017