

PREPARATOMTALE

1 LEGEMIDLETS NAVN

Fotil forte 5 mg/mg + 40 mg/ml, øyedråper, oppløsning i endosebeholdere

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Fotil forte: 1 ml inneholder timololmaleat tilsvarende timolol 5 mg, pilokarpinhydroklorid 40 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning i endosebeholdere.

Klar, fargeløs løsning.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til nedsettelse av intraokulært trykk til pasienter med kronisk åpenvinkelglaukom av primær eller sekundær type. Glaukom hos afakipasienter hvor kombinasjonsbehandling er indisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering: 1 dråpe dryppes i det angrepne øyet 2 ganger daglig.

Administrasjonsmåte

Ved bruk av nasolakrimal okklusjon eller lukking av øyeløkkene i 2 minutter reduseres den systemiske absorpsjonen. Det kan føre til reduserte systemiske bivirkninger og økt lokal aktivitet.

Pediatrisk populasjon

Fotil forte er ikke undersøkt hos barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkialastma eller tidligere bronkialastma, alvorlig, kronisk obstruktiv lungesykdom. Sinusbradykardi, syk-sinus-syndrom, sinoatrial blokade, AV-blokk grad II og III som ikke kontrolleres med pacemaker. Åpenbar hjertesvikt. Kardiogent sjokk. Tilstander hvor konstriksjon av pupillen er uønsket.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som andre oftalmiske legemidler som påføres topisk, absorberes timolol systemisk. Forsiktighet må derfor utvises hos pasienter med kjent kontraindikasjon mot systemisk bruk av betablokkere.

På grunn av den betaadrenerge komponenten, timolol, kan det oppstå samme type kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger som det man ser for systemiske betaadrenerge blokkere. Forekomst av

systemiske bivirkninger etter topisk oftalmisk administrasjon er lavere enn for systemisk administrasjon. Se pkt. 4.2 angående reduksjon av den systemiske absorpsjonen.

Hjertelidelser

Hos pasienter med hjerte/kar-sykdommer (f.eks. koronar hjertesykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon bør behandling med betablokkere vurderes kritisk, og terapi med andre virkestoffer bør overveies. Pasienter med kardiovaskulær sykdom bør overvåkes for tegn på forverring av sykdommen og bivirkninger. Hjertesviktpasienter må ha et velkontrollert terapeutisk sykdomsbilde før terapi startes. Hos pasienter med alvorlig hjertesykdom i anamnesen skal tegn på svikt observeres og pulsfrekvens kontrolleres. Alvorlige kardiale reaksjoner har vært rapportert ved bruk av timolol øyedråper, inkludert død pga. hjertesvikt (sjeldent).

På grunn av negativ effekt på ledningstiden bør betablokkere kun gis med forsiktighet til pasienter med førstegrads hjerteblokk.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlig perifer sirkulasjonsforstyrrelse/-lidelse (dvs. alvorlige former for Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Andre betablokkere

Effekten på det intraokulære trykket eller kjente effekter av systemisk betablokkade kan potensières hvis timolol gis til pasienter som allerede får en systemisk betablokker. Responsen til disse pasientene bør overvåkes nøye. Bruk av to topiske betaadrenerge blokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Ved overgang til preparatet fra annen behandling, kan den tidligere behandlingen doseres som vanlig siste dag og preparatet startes neste dag.

Luftveislidelser

Luftveisreaksjoner, inkludert dødsfall på grunn av bronkospasmer hos pasienter med astma, er rapportert etter administrasjon av noen oftalmiske betablokkere.

Fotil forte øyedråper bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og kun hvis de potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen.

Korneal sykdom

Oftalmiske betablokkere kan forårsake tørre øyne. Pasienter med korneal sykdom bør behandles med forsiktighet.

Koroidal avsløsning

Tilfeller av koroidal avsløsning har blitt rapportert ved administrasjon av kammervannsuppressiv terapi (for eksempel timolol, acetazolamid) etter filtreringsprosedyrer.

Kirurgisk anestesi

Betablokkende oftalmologiske preparater kan blokkere systemiske betaagonisteffekter, f.eks. av adrenalin. Anestesiologen bør informeres når pasienten får timolol.

Anafylaktiske reaksjoner

Ved bruk av betablokkere kan pasienter med atopi, eller med tidligere alvorlige anafylaktiske reaksjoner mot en rekke allergener i anamnesen, bli mer reaktive overfor gjentatt utsettelse for slike allergener, og reagere dårlig på den vanlige dose av adrenalin som brukes til å behandle anafylaktiske reaksjoner.

Hypoglykemi/diabetes

Betablokkere bør administreres med forsiktighet til pasienter som er utsatt for spontan hypoglykemi eller pasienter med labil diabetes, da betablokkere kan maskere tegnene og symptomene på akutt hypoglykemi.

Hypertyreoidisme

Betablokkere kan også maskere tegnene på hypertyreoidisme.

Kontaktlinser

Fotil forte øyedråper i endosebeholdere inneholder ikke noe konserveringsmidler og kan derfor brukes til alle typer kontaktlinser.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effektiviteten hos barn er ikke analysert.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført interaksjonsstudier med timolol.

Det er et potensial for additive effekter som fører til hypotensjon og/eller markert bradykardi hvis oftalmisk betablokkerløsning administreres samtidig med orale kalsiumkanalblokkere, betaadrenerge blokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasymptomimetika, guanetidin.

Katekolamindepleterende legemidler

På grunn av risikoen for hypotensjon og/eller markert bradykardi, som kan forårsake svimmelhet, synkope og postural hypotensjon, anbefales tett oppfølging når Fotil forte gis til pasienter som samtidig behandles med katekolamindepleterende medikamenter som reserpin og guanetidin.

Kalsiumkanalblokkere

På grunn av risikoen for atrioventrikulære ledningsforstyrrelser, venstresidig ventrikulær svikt og hypotensjon, bør forsiktighet utvises ved samtidig bruk av dette preparatet og kalsiumkanalblokkere. Samtidig administrasjon av preparatet og kalsiumkanalblokkere bør særlig unngås hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon.

Betablokkere

Orale betablokkere kan gi additive effekter.

Antiarytmika klasse I

Klasse I antiarytmika og betablokkere har additiv negativ inotrop effekt.

CYP2D6-hemmere

Potensielt systemisk betablokkade (f.eks. redusert hjerterefrekvens, depresjon) er rapportert under kombinert behandling med CYP2D-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol. Kinidin og cimetidin kan øke timololkonsentrasjonen i plasma.

Adrenalin

Noen pasienter reagerer kanskje ikke på vanlige doser adrenalin.

Det er rapportert om enkelte tilfeller av mydriasis som oppstår ved samtidig bruk av oftalmiske betablokkere og adrenalin (epinefrin).

Klonidin

Betablokkere kan forsterke den hypertensive reaksjonen ved plutselig seponering av klonidin.

Insulin og orale hypoglykemika

Betablokkere kan forsterke den hypoglykemiske effekten av insulin og perorale antidiabetika.

Anestetika

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering av betablokkere og inhalasjonsanestetika, da man kan få behandlingskrevende blodtrykksfall.

Trisykliske antidepressiva

Samtidig behandling med trisykliske antidepressiva kan gi økt risiko for blodtrykksfall/arytmi.

Meflokin

Meflokin i kombinasjon med betablokkere kan gi økt myokarddepresjon/bradykardi.

Ergotamin

Ergotamin og betablokkere kan brukt sammen gi økt risiko for perifere karspasmer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige data på bruk av timolol hos gravide kvinner. Timolol skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Se punkt 4.2 angående reduksjon av systemisk absorpsjon.

Epidemiologiske studier har ikke avdekket misdannelser, men viser en risiko for intrauterin vekstretardasjon når betablokkere administreres oralt. I tillegg er tegn og symptomer på betablokade (for eksempel bradykardi, hypotensjon, respirasjonsbesvær og hypoglykemi) observert hos nyfødte når betablokkere ble administrert frem til fødsel. Hvis Fotil forte administreres frem til fødsel, bør den nyfødte overvåkes de første levedøgnene.

Betablokkere reduserer perfusjon av placenta og kan forårsake fosterdød og prematur fødsel.

Betablokkere har gitt opphav til økt fødselsvarighet. Videre er det sett økt bilirubinemi samt nedsatt respons på anoksi hos den nyfødte.

Betablokkere har ikke vist teratogene effekter i dyrestudier, men det er sett redusert navlestrøm, redusert fostervekst, forsinket forbenning og økt føtal og postnatal dødelighet.

Amming

Betablokkere utskilles i morsmelk, men ved terapeutiske doser av timolol i øyedråper er det ikke sannsynlig at mengden i morsmelk er tilstrekkelige til å gi kliniske symptomer på betablokade hos den nyfødte. Se pkt. 4.2 angående reduksjon av den systemiske absorpsjonen.

Det er ikke kjent hvor mye pilokarpin som utskilles i morsmelk.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet har normalt ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at preparatet kan gi sløret syn og øyeirritasjon. Pilokarpin kan gi miose som medfører svekket lysadaptasjon som gir nedsatt nattesyn. Pasienter bør gjøre seg kjent med hvordan de reagerer på øyedråpene før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som er oppgitt nedenfor, er oppstilt i henhold til organklasser og er klassifisert etter følgende system: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

I likhet med andre topisk appliserte oftalmiske midler, blir timolol absorbert i det systemiske kretsløpet. Dette kan forårsake samme bivirkninger som observert ved bruk av systemisk timolol. Insidensen av systemiske bivirkninger etter topisk oftalmisk administrering, er lavere enn ved systemisk administrering. Forekomsten av disse bivirkningene kan imidlertid ikke anslås utifra tilgjengelige data.

De oppgitte bivirkningene omfatter reaksjoner som ses i forbindelse med klassen av oftalmiske beta-blokkere. Det er anslått at disse bivirkningene forekommer med frekvensen *mindre vanlige* eller *sjeldne* ved bruk av Fotil forte øyedråper.

Bivirkninger i tabellformat

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Systemiske allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Depresjon
	Ikke kjent	Hallusinasjoner, insomnia, mareritt, amnesi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet, synkope
	Sjeldne	Cerebralt iskemi, kolinerge systemiske effekter
	Ikke kjent	Økte tegn og symptomer på myasthenia gravis, cerebrovaskulær hendelse
Øyesykdommer	Vanlige	Øyeirritasjon, tåkesyn, Synsforstyrrelser, inkludert refraksjonsfeil, nedsatt nattsyn, ciliære muskelspasmer med myopi (spesielt i de innledende fasene), øyesmerte, tørre øyne
	Mindre vanlige	Konjunktivitt, keratitt, økt tåresekresjon, rødhet, fornemmelse av fremmedlegeme
	Sjeldne	Blefaritt, ptose, diplopi, nedsatt hornhinnefølsomhet, uklar linse, netthinneløsning (spesielt hos yngre pasienter med myopi)
	Ikke kjent	Hornhinneerosjon årehinneløsning etter filtrasjonskirurgi (se pkt. 4.4),
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Bradykardi
	Sjeldne	Arytmi, hjertesvikt, hjerteblokk, hjertestans Det er rapportert takykardi i forbindelse med bruk av pilokarpin.
	Ikke kjent	Palpitasjoner,

		brystsmerte, ødem, kongestiv hjertesvikt, atrioventrikulært blokk
Karsykdommer	Sjeldne	Hypotensjon, Det er rapportert hypertensjon i forbindelse med bruk av pilokarpin.
	Ikke kjent	Raynauds fenomen, kalde hender og føtter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Dyspné
	Sjeldne	Bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med påvist bronkospastisk sykdom), respirasjonsstans
	Ikke kjent	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme
	Ikke kjent	Dysgeusi, dyspepsi, diaré, munntørrehet, abdominalsmerte, oppkast
	Sjeldne	Angioødem, urtikaria, pruritus, eksantem
	Ikke kjent	Utslett, alopesi, psoriasiformt utslett eller forverring av psoriasis
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Redusert libido, seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Fatigue
	Ikke kjent	Asteni

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

Størrelsen på dosen som gir bivirkninger, er høyst individuell. For en eldre glaukompatient uten relative kontraindikasjoner, kan en engangsdose på 10 dråper forventes å representere en overdose.

Symptomer

De vanligste kliniske symptomer i forbindelse med en overdose av en systemisk betablokker og et systemisk parasympatomimetikum er bradykardi, hypotensjon, slapphet, forvirring, dyspné, bronkospasmer og akutt hjertesvikt.

Behandling

Overdosebehandlingen er symptomatisk.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glaukommidler og miotika. Betablokkere.
ATC-kode S01E D51

Pilokarpin er et parasymptomimetikum med muskarine effekter. Preparatet forårsaker konstriksjon av pupillen, akkomodasjonsspasme og reduksjon i det intraokulære trykk. (IOT). Sphincter pupillae og m. ciliaris kontraheres noe som medfører en økning av den bakre kammervinkel og en endring av det trabekulære nettverk slik at drenasjen av kammervann bedres.

Timolol (preparatet inneholder L-isomeren) er en ikke-selektiv beta-blokker som penetrerer kornea godt. Systemisk absorpsjon skjer gjennom konjunktiva og nese-slimhinnen. Timolol senker IOT gjennom en redusert produksjon av kammervann fra ciliærlegemet. Timolol er uten nevneverdig egenstimulerende, direkte myokardstimulerende, eller lokalanestetisk (membranstabiliserende) effekt.

Preparatet reduserer både normalt og forhøyet IOT enten det foreligger glaukom eller ikke. Ved trangvinkelglaukom er behandlingens siktemål en åpning av den bakre kammervinkelen, noe som krever konstriksjon av pupillen med et miotikum. Beta-blokkere har liten eller ingen effekt på pupillen.

Preparatets farmakodynamiske effekter påvirkes ikke av tilsetning av konserveringsmiddel. Administrasjon av konserverte og ukonserverte preparat gir hos friske frivillige den samme reduksjon i IOT, den samme akkomodasjonsendring og den samme grad av miose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pilokarpin penetrerer kornea godt når det appliseres på øyet i form av en oppløsning. Akkomodasjonspasmen og konstriksjonen av m. ciliaris inntreffer allerede 10 minutter etter topikal applikasjon av pilokarpin, og når sitt maksimum i løpet av en time. Miosen og reduksjonene i IOT vedvarer i flere timer, men akkomodasjonspasmen forsvinner i løpet av 2 timer. Timolol penetrerer kornea godt. Etter topikal applikasjon oppnås den maksimale effekten av timolol etter 3-4 timer.

Den trykkreduserende effekten av preparatet kan påvises innen en halvtime etter applikasjon av en enkeltdose. Den maksimale effekten inntreffer etter 3-4 timer og en signifikant senking av det intraokulære trykket kan opprettholdes i opptil 20 timer etter en enkeltdose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I karsinogenstudier er det funnet økt forekomst av feokromocytomer hos rotte og adenokarsinomer i melkekjertlene, godartede og ondartede lungetumorer, og godartede polypper i livmoren hos mus etter oralt inntak av høye doser timolol (over 100 ganger den maksimalt anbefalte humane orale dosen på 1 mg/kg/dag).

Både pilokarpin og timolol er rapportert å forårsake reversibel skade på kornea hos kaniner etter en måneds topikal administrasjon. Denne milde cytotoxisiteten er reversibel. Absorpsjon, akutt irritabilitet og opptil 6 måneders kronisk toksisitet er evaluert i seks studier med totalt 194 kaniner. Ifølge resultatene av hyppige oftalmologiske, makroskopiske og histopatologiske undersøkelser, obduksjon og evaluering av biokjemiske parametere, foreligger det ikke evidens for at preparatet forårsaker irritasjon eller toksiske reaksjoner når det doseres to ganger daglig.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, hypromellose, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Åpnet folie med endosebeholdere: 4 uker.

Åpnet endosebeholder: Brukes umiddelbart og kastes etter påføring, selv om den ikke er tom.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C) inntil bruk. Unngå direkte sollys. Kan oppbevares ved høyst 25 °C etter åpning av folieposen. Se pkt. 6.3 angående oppbevaringsforhold etter åpning.

Oppbevar endosebeholderen i ytteremballasjen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endosebeholder av LDPE.

60 x 0,2 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksklar.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Fotil forte 5 mg/ml + 40 mg/ml øyedråper i endosebeholdere: 03-2104

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Fotil forte 5 mg/ml + 40 mg/ml øyedråper i endosebeholdere:
Dato for første markedsføringstillatelse: 1.11.1995

Dato for siste fornyelse: 6.8.2012

10 OPPDATERINGSDATO
06.04.2021