

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Timosan 1 mg/ml depotøyedråper, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder: Timololmaleat 1,37 mg, tilsvarende timolol 1 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotøyedråper, oppløsning i endosebeholdere.

Fargeløs til svakt gulfarget halvgjennomsiktig gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til nedsettelse av intraokulært trykk. Til pasienter med kronisk åpenvinkelglaukom av primær eller sekundær natur. Glaukom hos afakipasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Én dråpe Timosan i det syke øyet 1 gang daglig, fortrinnsvis om morgenen.

Administrasjonsmåte

En endosebeholder rekker til behandling av begge øyne. Endosebeholdere skal kastes etter påføring, selv om de ikke er tomme.

Hvis man bruker nasolakrimal okklusjon eller lukker øynene i 2 minutter, reduseres den systemiske absorpsjonen. Dette kan føre til reduserte systemiske bivirkninger og økt lokal aktivitet.

Intraokulært trykk bør vurderes på nytt etter ca. 4 ukers behandling, da det kan ta noen uker før det intraokulære trykket er stabilisert.

Ved behov kan samtidig terapi med miotika, adrenalin eller karboanhydrasehemmer institueres. For å forhindre at virkestoffet blir vasket ut når andre topikale legemidler benyttes, bør det være et intervall på minst 10 minutter mellom hver applikasjon. Andre topikale preparater må appliseres 10 minutter før Timosan.

Pediatrisk populasjon

Timosan er ikke undersøkt hos barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Timosan er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1
- reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkial astma eller anamnese med bronkial astma, alvorlig, kronisk obstruktiv lungesykdom
- sinusbradykardi, syk-sinus-syndrom, sinoatriell blokk
- atrioventrikulær blokk grad II og III som ikke kontrolleres med pacemaker
- åpenbar hjertesvikt
- kardiogent sjokk

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I likhet med andre topisk appliserte oftalmiske midler, absorberes timolol systemisk. Grunnet den betaadrenerge komponenten, timolol, kan samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger forekomme som de som er observert med de systemiske betaadrenerge blokkeringsmidlene. Forekomst av systemiske bivirkninger etter topisk oftalmisk administrasjon er lavere enn ved systemisk administrasjon. For informasjon om å redusere den systemiske absorpsjonen, se pkt. 4.2.

Hjertesykdommer

Hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (f.eks. koronar hjertesykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon, bør behandling med betablokkere evalueres kritisk og behandling med andre virkestoffer overveies. Pasienter med kardiovaskulære sykdommer skal overvåkes for tegn på forverring av disse sykdommene og bivirkninger.

Hjertesviktpasienter skal ha et terapeutisk velkontrollert sykdomsbilde før timolol-behandling startes.

Hjerterelaterte bivirkninger, herunder dødsfall hos pasienter med hjertesvikt (sjeldent), er rapportert etter administrasjon av timolol.

Hos pasienter med alvorlig hjertesykdom i anamnesen skal tegn på hjertesvikt observeres og pulsfrekvens kontrolleres.

Grunnet den negative effekten på ledningstid, bør betablokkere kun administreres med forsiktighet til pasienter med hjerteblokkade av grad I.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlig(e) perifer(e) sirkulasjonsforstyrrelse(r) (f.eks. alvorlige former for Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Andre betablokkerende midler

Effekten av intraokulært trykk eller den kjente effekten av systemisk betablokkade kan forsterkes når timolol gis til pasienter som allerede får et systemisk betablokkerende middel. Responsen til disse pasientene bør overvåkes nøye. Bruk av to lokalt virkende betaadrenerge blokkere er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Respirasjonssykdommer

Respiratoriske bivirkninger inkludert død pga. bronkospasme hos pasienter med astma, er blitt rapportert etter administrasjon av enkelte oftalmiske betablokkere.

Timosan øyedråper skal brukes med forsiktighet hos pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og kun hvis de potensielle fordelene er større enn den potensielle risikoen.

Hypoglykemi/diabetes

Betablokkere bør administreres med forsiktighet til pasienter som er utsatte for spontan hypoglykemi eller til pasienter med labil diabetes, siden betablokkere kan maskere tegnene og symptomene på akutt hypoglykemi (takykardi e.l.).

Hypertyreose

Betablokkere kan også maskere tegnene på hypertyreose.

Anafylaktiske reaksjoner

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

Kirurgisk anestesi

Betablokkerende oftalmologiske preparater kan blokkere systemiske effekter fra betaagnoister, f.eks. fra adrenalin. Anestesiologen må underrettes hvis pasienten får timolol.

Hornhinnesykdommer

Oftalmiske betablokkere kan indusere tørre øynene. Pasienter med hornhinnesykdommer bør behandles med forsiktighet.

Koroidal avløsning

Koroidal avløsning er rapportert med administrasjon av vandig suppresjonbehandling (f.eks. timolol, acetazolamid) etter filtreringsprosedyrer.

Kontaktlinser

Timosan øyedråper i endosebeholdere inneholder ikke benzalkonklorid og er derfor egnet til bruk hos pasienter som er overfølsomme overfor konserveringsmidler eller bruker myke kontaktlinser. Likevel bør kontaktlinser tas ut før drypping og ikke settes tilbake før tidligst 30 minutter etter drypping.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med timolol.

Selv om timolol brukt alene har liten eller ingen effekt på pupillstørrelsen, er det i noen tilfeller rapportert mydriasis som følge av samtidig bruk av oftalmiske betablokkere og adrenalin.

Det finnes en mulighet for additive effekter som fører til hypotensjon og/eller markert bradykardi når oftalmiske betablokkere administreres samtidig med orale kalsiumkanalblokkere, betaadrenerge blokkeringsmidler, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika og guanetidin.

Forsterket systemisk betablokade (f.eks. redusert hjerterytme, depresjon) er rapportert under kombinert behandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol.

Ettersom timolol absorberes systemisk, kan følgende interaksjoner som er observert med orale betablokkere forekomme:

Cimetidin, hydralazin og alkohol

Kan øke konsentrasjonen av timolol i plasma.

Kalsiumantagonister: Verapamil og diltiazem

Additiv hemmende effekt på atrioventrikulær overledning og sinusknutefunksjon. Uttalt bradykardi har blitt observert ved kombinasjonsbehandling med diltiazem.

Adrenalin

Uttalt hypertensjon og bradykardi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ikke-selektive beta-reseptorblokkere og som har blitt tilført adrenalin.

Fenylpropanolamin

Hypertensive reaksjoner forekommer.

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs)

Kan motvirke den antihypertensive effekten av beta-reseptorblokkere.

Klasse I-antiarytmika (f.eks disopyramid, kinidin) og amiodaron

Kan ha en forsterkende effekt på atrial-ledningstiden og indusere en negativ inotrop effekt.

Klonidin

Den hypertensive reaksjonen ved plutselig seponering av klonidin kan forsterkes av beta-reseptorblokkere.

Digitalis

Samtidig bruk av beta-reseptorblokkere og digitalis kan ha en additiv effekt ved forlengelse av atrioventrikulær overledningstid.

Insulin og orale antidiabetika

Kan forsterke den blodsukkersenkende virkningen, og beta-adrenerg blokade kan forhindre at tegn på hypoglykemi (takykardi) blir synlige.

Anestetika

Minsker refleksstykardi og øker risikoen for hypotensjon. Anestesilegen bør informeres om at pasienten behandles med timolol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av timolol hos gravide kvinner. Timolol skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. For informasjon om å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2. Epidemiologiske studier har ikke avdekket misdannende effekter, men viser en risiko for intrauterin vekstretardasjon når betablokkere administreres oralt. I tillegg er tegn og symptomer på betablokkade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, pustebesvær og hypoglykemi) observert hos nyfødte når betablokkere ble administrert frem til fødselen. Hvis Timosan administreres frem til fødselen, må det nyfødte barnet overvåkes nøye de første levedagene.

Amming

Betablokkere utskilles i morsmelk. Ved terapeutiske doser av timolol i øyedråper er det ikke sannsynlig at mengdene i morsmelk er tilstrekkelige til å produsere kliniske symptomer på betablokkade hos den nyfødte. For informasjon om å redusere den systemiske absorpsjonen, se pkt. 4.2.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Timosan har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Timosan kan gi forbigående tåkesyn etter drypping i øyet.

4.8 Bivirkninger

Okulær applikasjon av Timosan er vanligvis veltolerert. De vanligste bivirkningene er synsforstyrrelser, som forbigående tåkesyn og øyeirritasjon.

Følgende bivirkninger listet nedenfor er rangert etter organklasser og klassifisert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$), eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

I likhet med andre topisk appliserte oftalmiske legemidler, absorberes timolol i den systemiske sirkulasjonen. Dette kan føre til lignende bivirkninger som de observert ved systemiske betablokkerende midler. Forekomst av systemiske bivirkninger etter topisk oftalmisk administrasjon er lavere enn ved systemisk administrasjon (frekvens beregnet til å være mindre vanlige eller sjeldne). Kjente bivirkninger inkluderer bivirkninger observert med legemiddelklassen oftalmiske betablokkere (frekvens ikke kjent).

Tabell over bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i immunsystemet	Mindre vanlige eller sjeldne	Systemiske allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, urticaria, lokalt og generalisert utslett
	Ikke kjent	Systemiske allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige eller sjeldne	Depresjon, insomnia, mareritt, hukommelsestap
	Ikke kjent	Hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige eller sjeldne	Hodepine, svimmelhet, parestesi, synkope, cerebral iskemi, økning av tegn og symptomer på myastenia gravis
	Ikke kjent	Cerebrovaskulær ulykke
Øyesykdommer	Vanlige	Øyeirritasjon, tåkesyn
	Mindre vanlige	Brennende, sviende/stikkende følelse, fremmedlegemefølelse, rødhet, økt tåredannelse, kløe
	Mindre vanlige eller sjeldne	Konjunktivitt, keratitt, tørre øyne, redusert følsomhet i hornhinnen, refraksjonsendringer (in noen tilfeller pga. seponering av miotika), blefaritt, ptose, diplopi, blodskutte øyne, korodial avløsning etter filtreringskirurgi (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent	Hornhinneerosjon
Sykdommer i øre og labyrinth	Sjeldne	Tinnitus

Hjertesykdommer	Mindre vanlige eller sjeldne	Bradykardi, palpitasjoner, brystmerter, arytm, hjertesvikt, ødem, hjerteblokade, hjertestans
	Ikke kjent	Kongestiv hjertesvikt
Karsykdommer	Mindre vanlige eller sjeldne	Hypotensjon, Raynauds fenomen, klaudikasjon, kalde hender og føtter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige eller sjeldne	Dyspné, bronkospasmer (primært hos pasienter med eksisterende bronkospastisk sykdom), respirasjonsstans, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige eller sjeldne	Kvalme, diare, dyspepsi, munntørrehet
	Ikke kjent	Dysgeusi, abdominale smerter, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige eller sjeldne	Alopesi, psoriasiformt utslett eller forverret psoriasis, systemisk lupus erythematosus (SLE)
	Ikke kjent	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige eller sjeldne	Nedsatt libido, Peyronies sykdom
	Ikke kjent	Seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige eller sjeldne	Utmattelse/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

Symptomer

Rapporterte overdoser med timolol-øyedråper viser systemiske effekter lik effektene sett med systemiske beta-adrenerge blokkere, for eksempel svimmelhet, hodepine, kortpustethet, bradykardi, bronkospasme og hjertestans (se også pkt. 4.8).

Behandling

Studier har vist at timolol ikke kan fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: glaukommidler og miotika, betablokkere,
ATC-kode: S01E D01

Timolol er en ikke-selektiv betablokker uten signifikant egenstimulerende eller lokalanestetisk (membranstabiliserende) effekt. Når den appliseres topikalt, reduseres både normalt og forhøyet intraokulært trykk. Selv om den nøyaktige virkningsmekanismen ikke er kjent, er det antatt at timolol primært hemmer kammervannsproduksjonen, muligens også ved bedret avløp.

Reduksjonen av det intraokulære trykket etter administrering av timolol kan vanligvis sees innen 30 minutter etter en enkeltdose. Maksimal effekt oppnås innen ca. 2 timer, og signifikant senkning av det intraokulære trykket er blitt påvist i opptil 24 timer etter en enkeltdose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Timosan har en ny oftalmologisk gelformulering. Hydrogeler har et betydelig potensiale for å forbedre timolols sikkerhetsprofil ved at det øker den okulære absorpsjonen, og samtidig begrenser den systemiske absorpsjonen av topikalt applisert timolol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Alminnelige studier vedrørende allmenntoksisitet, reproduksjonseffekter, gentoksisitet og karsinogenisitet viste ingen spesiell risiko for mennesker. Hos kanin så man sammenlignbare konsentrasjoner av timolol i kammervann for Timosan 0,1 % og en vannbasert øyedråpe inneholdende 0,5 % timolol.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sorbitol
Polyvinylalkohol
Karbomer
Natriumacetattrihydrat
Lysinmonohydrat
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder.

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

Oppbevar endosebeholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter første anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endosebeholder av LDPE.

Endosebeholdere er pakket i ytteremballasje av papir/ LDPE/aluminiumsposer, 10 x 0,4 g, 30 x 0,4 g og 90 x 0,4 g. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
FIN-33720 Tammerfors
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3381

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2006

Dato for siste fornyelse: 20. september 2011

10. OPPDATERINGSDATO

19.10.2020