

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OFTAN TIMOLOL 5 mg/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml sisaldab timolooli 5 mg (timoloolmaleaadina 6,84 mg).

INN. Timololum

Tedaolevat toimet omav aine: 0,1 mg bensalkooniumkloriidi silmatilkade ühes milliliitris.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kõrgenenud silmasisese rõhu langetamine kroonilise avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooni korral.

Märkus. Suletudnurga glaukoomi ravis võib timolooli kasutada vaid koos miootikumiga.

Ravi Oftan Timolol'iga peaks alustama oftalmoloog.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Haigesse silma manustatakse 1 tilk lahust 1...2 korda päevas.

Manustamisviis

Süsteemne imendumine väheneb nina-pisarakanali kinnisurumisel või silmalaugude sulgemisel kaheks minutiks. Sellest tingitult võivad süsteemsed kõrvaltoimed väheneda ning paikne toime tugevneda.

Oftan Timolol'i võib edukalt kombineerida teiste glaukoomivastaste preparaatidega (miootikumid, adrenergilised agonistid ja karboanhüdraasi inhibiitorid). Üleminekul teiselt glaukoomivastaselt preparaadilt Oftan Timolol'ile tuleb eelnev ravi lõpetada ja seejärel alustada Oftan Timolol'i manustamist eespool toodud skeemi järgi.

Lapsed

Andmete vähesusest tulenevalt võib timolooli soovitada primaarse kaasasündinud ja primaarse noorukieas tekkinud glaukoomi korral kasutamiseks üksnes ajutiselt seni, kuni langetatakse otsus kirurgilise ravi vajaduse kohta, ning operatsiooni ebaõnnestumise korral edasiste ravivõimaluste ooteperioodil.

Annustamine

Laste puhul tuleb hoolikalt hinnata võimalike riskide ja ravist oodatava kasu suhet. Timolooli kasutamisele peab eelnema üksikasjalik haiguse anamneesi võtmine ning läbivaatus eesmärgiga

määrata kindlaks süsteemsete kõrvaltoimete võimalik avaldumine. Kliiniliste andmete vähesuse tõttu ei saa välja tuua ühtegi soovitus konkreetse annuse kohta (vt ka lõik 5.1).

Kui võimalik ravitulemus kaalub üles riskid, on soovitatav kasutada väikseimat ööpäevas kasutatavat toimeaine kontsentratsiooni. Kui see ei taga silmasisese rõhu piisavat alanemist, tuleb kaaluda annuse ettevaatlikku suurendamist kuni maksimaalse ööpäevase annuseni, milleks on kaks tilka haigesse silma. Kui ravimit kasutatakse kaks korda ööpäevas, tuleb eelistada 12-tunnist intervalli. Lisaks on esimese annuse järel tungivald soovitatav patsiente, eriti vastsündinuid, ühe kuni kahe tunni vältel arstikabinetis jälgida ning tagada võimalike okulaarsete ja süsteemsete kõrvaltoimete hoolikas monitooring kuni operatsioonini. Lastel tuleks eelistada toimeaine väiksema kontsentratsiooniga (0,1%) lahust.

Manustamisviis

Võimalike kõrvaltoimete minimeerimiseks tuleb ühel annustamiskorral silma tilgutada üksnes üks tilk. Lokaalselt manustatavate beetablokaatorite süsteemset imendumist saab vähendada tilkade silma tilgutamise järgse nina-pisarakanalite kinnisurumise ning silmalaugude võimalikult pikaajaliselt (näiteks 3...5 minuti vältel) suletuna hoidmisega (vt ka lõik 4.4 ja 5.2.)

Ravi kestus

Ravim on lastel näidustatud ajutiseks raviks (vt ka lõik 4.2 „Lapsed”).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Reaktiivsed hingamisteede haigused, sealhulgas bronhiaalastma või anamneesis varasem bronhiaalastma, raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus. Siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sinuatriaalne blokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad, mida ei reguleerita südamestimulaatoriga. Kardiogeenne šokk, väljendunud südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist tuleb hinnata patsiendi üldist tervislikku seisundit (vt lõik 4.3).

Silmasisest rõhku tuleb mõõta korduvalt – esmalt 2...4 nädala möödumisel ravi algusest, edaspidi regulaarselt kindlate ajavahemike järel. Ravi alustamisel kulub Oftan Timolol'i toime stabiliseerumiseks mõni nädal. Pikaajalise ravi korral võib ravimi toime muutuda.

Nagu teised lokaalselt kasutatavad silmaravimid, imendub ka timolool süsteemset. Timolool võib silma manustamisel põhjustada samasugused kardiovaskulaarseid, pulmonaalseid ja muid kõrvaltoimeid, mida on täheldatud süsteemsete beeta-adrenoblokaatorite korral. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on lokaalselt silma manustamise järel madalam kui süsteemse manustamise korral. Süsteemse imendumise minimeerimise kohta vt lõik 4.2.

Muud beeta-adrenoblokaatorid

Toime silmasisesele rõhule või süsteemse beetablokaadi teadaolevad tagajärjed võivad võimendada siis, kui timolooli antakse patsientidele, kes juba saavad süsteemset beetablokaatorit. Nende patsientide ravireaktsiooni tuleb hoolikalt jälgida. Kahe lokaalselt manustatava beeta-adrenoblokaatori kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Südame häired

Kardiovaskulaarsete haiguste (näiteks südame isheemiatõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ning hüpotensiooniga patsientidel tuleb ravi beetablokaatoritega kriitiliselt hinnata ja kaaluda teistel toimeainetel põhinevat ravi. Kardiovaskulaarsete haigustega patsiente tuleb jälgida vastava haiguse ägenemise nähtude ja kõrvaltoimete suhtes. Lähtudes beetablokaatorite negatiivsest toimest konduktsioonijale, tuleb neid esimese astme südame erutusjuhtesüsteemi häirega patsientidele määrata ettevaatlikkusega.

Vaskulaarsed häired

Raske perifeerse tsirkulatoorse häire/haigustega (st Raynaud' haiguse või Raynaud' sündroomi rasked vormid) patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Respiratoorsed häired

Teatud on beetablokaatorite silma manustamise järgsetest respiratoorsetest reaktsioonidest, sealhulgas astmaga patsientide bronhospasmist tingitud surmast. Timolooli tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on kerge/mõõdukas krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, ning üksnes siis, kui võimalik ravitulemus kaalub üles potentsiaalsed riskid.

Hüopoglükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel võib tekkida spontaanne hüopoglükeemia, või patsientidele, kellel on ebastabiilse kuluga diabeet, sest beetablokaatorid võivad maskeerida akuutsele hüopoglükeemiale viitavaid haigusnähte ja sümptomeid.

Müasteenia

Müasteeniaga patsientidel on timolooli sisaldavate silmatilkade kasutamisel esinenud üldise tervises seisundi halvenemist.

Hüpertüroidism

Beetablokaatorid võivad maskeerida ka hüpertüroidismile viitavaid haigusnähte.

Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite võtmise ajal võivad patsiendid, kelle anamnees sisaldab atoopiat või raskeid anafülaktilisi reaktsioone mitmesugustele allergeenidele, reageerida korduvale kokkupuutele vastavate allergeenidega ägedamalt ning nad ei pruugi reageerida anafülaktiliste reaktsioonide ravimiseks kasutatava adrenaliini tavapärasele annusele.

Kirurgiline anesteesia

Beetablokaatoritest silmaravimid võivad blokeerida süsteemse beetaagonisti (näiteks adrenaliini) toimet. Kui patsient saab timolooli, tuleb anestesioloogil sellest teavitada.

Sarvkesta haigused

Beetablokaatoritest silmaravimid võivad põhjustada silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Pärissoonkesta irdumine

Vesisupressiivsete ravimite (näiteks timolool, atsetasolamiid) manustamisel on teatatud filtreerimisprotseduuride järgsest pärissoonkesta irdumisest.

Kontaktläätsed

Oftan Timolol silmatilgad sisaldavad säilitusainena bensalkooniumkloriidi, mis võib ladestuda pehmetesse kontaktläätsedesse. Kontaktläätsed tuleb silmast enne ravimi tilgutamist ära võtta ja tagasi panna alles 15 minuti möödumisel.

Lapsed

Üldjuhul tuleb timolooli glaukoomiga lastel kasutada ettevaatusega (vt lõike 4.2 ja 5.2). Oluline on lapsevanemate teavitamine võimalikest kõrvaltoimetest, et nad saaksid kõrvaltoimete ilmnemisel ravi kohe katkestada. Nähud, millele tuleb tähelepanu pöörata, on näiteks kõha ja hingeldus. Apnoe ja Cheyne-Stokes'i hingamise tekkeriski tõttu tuleb ravimit vastsündinutel, imikutel ja väikelastel kasutada äärmise ettevaatusega. Timolooli saavatel vastsündinutel tuleks kasutada portatiivset apnoemonitori.

Ravimit tohib vastsündinutel ja väikestel lastel kasutada vaid laste oftalmoloogi järelevalve all.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole timolooliga läbi viidud.

Oftan Timolol silmatilkadega samaaegselt võib kasutada teisi glaukoomivastaseid ravimeid.

Ravimiga kaasub hüpotensiooni ja/või märkimisväärse bradükardia risk, kui oftalmilist beetablokaatorit manustatakse suukaudsete kaltsiumikanali blokaatorite, beeta-adrenergiliste blokaatoritega, antiarütmikumide (sealhulgas amiodaroon), südameglükosiidide, parasümpatomimeetikumide või guanetidiiniga samal ajal. Võimalike kõrvaltoimete suhtes tuleb jälgida ka patsiente, kes kasutavad samaaegselt süsteemset reserpiini, I klassi antiarütmikume (kinidiin) ja klonidiini.

CYP2D6 inhibiitorid (näiteks kinidiin ja tsimetidiin) võivad suurendada timolooli plasmakontsentratsiooni. CYP2D6 inhibiitorite (näiteks kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) ja timolooli kombineeritud ravi korral on teatatud võimendatud süsteemset beetablokaadist (näiteks aeglasem pulss, depressioon).

Kesk-närvisüsteemi kõrvaltoimeid võivad tugevdada barbituraadid, valuvaigistid ja ergotamiini alkaloidid.

Aeg-ajalt on teatatud oftalmiliste beetablokaatorite ja adrenaliini (epinefriini) samaaegselt kasutamisest tingitud müdriaasist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Timolooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Timolooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui selleks on põhjendatud vajadus. Süsteemse imendumise minimeerimise kohta vt lõik 4.2.

Timolool läbib platsentaarbarjääri.

Epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud väärearengute teket, kuid on viidanud beetablokaatorite suukaudse manustamisega kaasnevale emakasisese kasvu pidurdumise riskile. Lisaks on vastündinul täheldatud beetablokaadi nähte ja sümptomeid (näiteks bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid on manustatud kuni sünnituseni. Kui Oftan Timolol'i manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

Imetamine

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Sellegipoolest ei ole silmatilkades sisalduva timolooli terapeutiliste annuste juures tõenäoline, et rinnapiima erituskid sellised kogused, mis võiksid imikul beetablokaadi kliinilisi sümptomeid põhjustada. Süsteemse imendumise minimeerimise kohta vt lõik 4.2.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Oftan Timolol'il ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Soovitatud annuste kasutamise korral ei põhjusta Oftan Timolol nõrkust ega nägemishäireid ning ei mõjuta mootorsõiduki juhtimise võimet. Siiski võib ta põhjustada väsimust ja pearinglust (madalast vererõhust tingitult). Ravi alustamisel tuleb patsienti sellest teavitada.

4.8 Kõrvaltoimed

Nagu teised lokaalselt kasutatavad silmaravimid, imendub ka timolool süsteemsesse vereringesse. See võib põhjustada sarnaseid kõrvaltoimeid, mida on täheldatud süsteemsete beetablokaatorite korral. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on lokaalselt silma manustamise järel madalam kui

süsteemse manustamise korral. Loetletud kõrvaltoimete hulka kuuluvad kõrvaltoimed, mida on täheldatud oftalmiliste beetablokaatorite klassi kuuluvate ravimite korral.

Immuunsüsteemi häired

Urtikaaria ning paikne ja generaliseerunud lööve ülitundlikel patsientidel

Psühhiaatrilised häired

Depressioon, segasusseisund

Närvisüsteemi häired

Minestamine, peavalu, peapööritus

Silma kahjustused

Hägune nägemine, silmade kuivus ning pisaranäärme düsfunktsioon, keratiit, sarvkesta tundlikkuse alanemine, konjunktiviit ja blefariit. Need kõrvaltoimed kaovad üldjuhul pärast ravi katkestamist. Teoreetiliselt võib esineda nägemishäireid.

Südame häired

Südamepuudulikkus, bradükardia, südameklappimine

Vaskulaarsed häired

Vererõhu muutused, hüpertensioon, perifeersed tsirkulatoorsed häired

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Hüperventilatsioon, bronhospasm (eeskätt bronhiaalastmaga patsientidel)

Seedetrakti häired

Suukuivus, iiveldus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Alopeetsia

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Peyronie tõbi

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Asteenia

Alljärgnevalt on toodud täiendavad kõrvaltoimed, mida on täheldatud teiste oftalmiliste beetablokaatoritega ning mis võivad potentsiaalselt esineda Oftan Timolol'i kasutamisel.

Immuunsüsteemi häired

Süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas angioödem, sügelus, anafülaktiline reaktsioon

Ainevahetus- ja toitumishäired

Hüpo-glükeemia

Psühhiaatrilised häired

Insomnia, painajalikud unenäod, mälukadu

Närvisüsteemi häired

Tserebrovaskulaarne häire, tserebraalne isheemia, müasteenia haigusnähtude ja sümptomite võimendumine, paresteesia

Silma kahjustused

Silmaärrituse nähud ja sümptomid (näiteks põletustunne, kipitustunne, sügelus, pisaravool, punetus), filtreerimisoperatsioonile järgnev pärissoonkesta irdumine (vt lõik 4.4 Erihoi), sarvkesta erosioon, ptoos, diploopia

Südame häired

Valu rindkeres, tursed, arütmia, kongestiivne südamepuudulikkus, atrioventrikulaarne blokaad, südameseiskumine

Vaskulaarsed häired

Hüpotensioon, Raynaud' sündroom, külmad jäsemed

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Düspnoe, köha

Seedetrakti häired

Düsgeusia, düspepsia, kõhulahtisus, kõhuvalu, oksendamine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Psoriaasitaoline lööve või psoriaasi ägenemine, nahalööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Müalgia

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Seksuaalse funktsiooni häired, alanenud libiido

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väsimus

4.9 Üleannustamine

Toksilisus

Timolol 5 mg/ml silmatilkade 30 tilgast imendub timolooli samaväärne kogus kui 10 mg tableti suukaudse manustamise korral.

Sümptomid

Et ravim imendub kiiresti silma ja nina limaskestade kaudu, võivad ka mõned tilgad põhjustada südame rütmihäireid, mööduvat pulsisageduse aeglustumist, vererõhu langust ja bronhospasmi.

Ravi

Üleannustamisnähtusid ravitakse sümptomaatiliselt adrenergiliste agonistidega: näiteks isoprenaliin, dobutamiin ning dopamiin.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: beeta-adrenoblokaatorid, ATC-kood: S01ED01

Oftan Timolol silmatilkade toimeaine on timolooli l-isomeer. Timolool on mitteselektiivne beeta-adrenoblokaator, mida kasutatakse vererõhu ja silmasisese rõhu langetamiseks ning stenokardia raviks. Timoloolil on väga tugev affiinsus nii β -1 kui β -2 retseptorite suhtes. Oftan Timolol langetab silmasisest rõhku vähendades kambrivedeliku produktsiooni. Silmas avaldab ta toimet tsiliaarkehale. Timoloolil ei ole märkimisväärset toimet kambrivedeliku väljavoolule. Ei ole teada, kas timolool avaldab toimet silma eesmise osa veresoontele, kuid on teada, et samaaegselt silmasisese rõhu

langusega paraneb ka reetina verevarustus. Timoloolil ei ole seesmist sümpatomimeetilist ja olulist membraane stabiliseerivat aktiivsust ning ta ei oma toimet pupilli suurusele ega akommodatsioonile. Oftan Timolol on hästi talutav ja ei põhjusta ravimõltuvust, ravi lõpetamisel ei ole ilmnenud ärajäämanähte, mis ilmnevad süsteemse beeta-adrenoblokaatorite kasutamise korral.

Lapsed

Andmeid timolooli (0,25%, 0,5% üks tilk kaks korda päevas) kasutamiset lastel kuni 12 nädala pikkusel raviperioodil on väga vähe. Topeltpime, randomiseeritud ja avaldatud kliiniline uuring, mis viidi läbi 105 lapsega (n=71 said timolooli) vanuses 12 päeva kuni 5 aastat, andis teatud määral tõendeid, et timolooli kasutamine primaarse kaasasündinud ja primaarse noorukieas tekkinud glaukoomi korral on lühiajalise ravi puhul efektiivne.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Timolool on rasvlahustuv aine ja imendub hästi silma. Ravim satub süsteemsesse vereringesse läbi konjunktiiv, nina limaskesta ja ka läbi seedetrakti. Silmasisese rõhu languse põhjustab lokaalne toime. Maksimaalne toime saabub 3...4 tunni möödumisel ja toime kestab kuni 24 tundi.

Silmas seondub timolool paljude kudede rakupindadega, eriti iirise pigmentrakkude endoteeliga ja tsiliaarjätketega. Timolool eritub silmast koos kambrivedelikuga.

Arvatav eliminatsiooni poolväärtusaeg silmakudedest on 8 tundi.

Timolool metaboliseerub maksas tsütokroom P450 ensüümi CYP2D6 vahendusel inaktiivseteks metaboliitideks, mis erituvad peamiselt neerude kaudu. Suukaudse manustamise korral metaboliseerub esmasel maksapassaažil ligikaudu 50%. Plasmavalkudega seondub 60%. Jaotusruumala on 2 l/kg, ravim läbib hematoentsefaalbarjääri. Eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on ligikaudu 4 tundi.

Lapsed

Täiskasvanute ravim kogutud andmed on juba kinnitanud, et 80% igast silmatilgast läbib nasolakrimaalsüsteemi, kust see võib nina limaskesta, konjunktiiv, nasolakrimaaljuha, suuneelu ja soolestiku või pisaravoolu alla jääva naha kaudu kiiresti imenduda süsteemsesse vereringesse. Lähtudes sellest, et lastel on vere kogus väiksem kui täiskasvanutel, tuleb arvesse võtta suuremat kontsentratsiooni vereringes. Lisaks on vastündinutel väljakujunemata ensümaatilised ainevahetusrajad ning see võib tingida eliminatsiooni poolväärtusaja suurenemise ja võimendada kõrvaltoimeid. Piiratud andmed näitavad, et timolooli 0,25% järgsed plasmatasemed lastel ületavad märkimisväärselt 0,5% järgseid plasmatasemeid täiskasvanutel, eriti imikutel, ning eeldatavasti suurendab see selliste kõrvaltoimete nagu bronhospasm ja bradükardia tekkeriski.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda toksilisuse uuringutes oli hiirtel timolooli suukaudne LD₅₀ ligikaudu 1,4 g/kg (ligikaudu 16000 korda suurem Oftan Timolol silmatilkade ööpäevasest silma manustatavast annusest inimesel). Kroonilise okulaarse toksilisuse uuringutes manustati küülikutele ja koertele 3...12 kuu jooksul lokaalselt suurtes kontsentratsioonides (15 mg/ml) timolooli. Ainsad täheldatud sümptomid olid mööduv silmade vesisus, pilgutamine ja sidekesta turse (kemoos). Küülikutega läbiviidud uuringud näitasid, et timolool võib aeglustada sarvkestavigastuse paranemist. Rottidega läbiviidud kartsinogeensuse uuringutes suurenes feokromotsütoomi ja rinnanäärme adenokartsinoomi risk statistiliselt oluliselt 300 mg või suuremate suukaudsete annuste puhul. Ei ole leitud timolooli mutageenset ega teratogeenset toimet isegi suurte annuste kasutamisel. Samas võib ta aeglustada loote arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid 0,1 mg/ml
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat

Dinaatriumfosfaatdodekahüdraat
Naatriumhüdroksiid (maksimaalne pH 6,5–7,0)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmakordset avamist on 28 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C, mitte hoida sügavkülmas.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tilgutiga polüetüleenpudel.

Pakendi suurus: 5 ml.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
FI-33720 Tampere, Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER

188097

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

12.12.1997 / 5.02.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2013