

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Blocadren Depot 5 mg/ml depotøyedråper.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Timololmaleat 6,83 mg/ml tilsvarende timolol 5 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotøyedråper.

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

Vanligste startdose: 1 dråpe timolol øyedråper i depotformulering 2,5 mg/ml i det angrepne øyet 1 gang daglig. Hvis adekvat klinisk bedring ikke oppnås, kan dosen forandres til 1 dråpe Blocadren Depot 5 mg/ml 1 gang daglig. Snu flasken og ryst 1 gang før drypping. Andre topikale medikamenter må appliseres 10 minutter før Blocadren Depot.

Etter at timololterapi er startet anbefales at trykkmåling utføres etter ca. 4 ukers behandling, da det hos enkelte pasienter kan ta noen uker før det intraokulære trykket er stabilisert. Hvis det intraokulære trykket blir holdt på tilfredsstillende nivå, kan mange pasienter dosere preparatet én gang daglig. Pga. døgnvariasjoner i det intraokulære trykket bør målinger av dette foretas til forskjellige tider av døgnet.

Hvis nødvendig, kan terapi med andre midler som senker det intraokulære trykket benyttes samtidig med timolol. Bruk av to lokalt virkende beta-adrenerge blokkere anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Ved overgang fra konvensjonelle timolol øyedråper: Blocadren Depot 5 mg/ml 1 gang daglig kan erstatte konvensjonelle timolol øyedråper 5 mg/ml 2 ganger daglig.

Ved overgang fra andre topikale oftalmiske betablokkere: Timolol øyedråper i depotformulering 2,5 mg/ml 1 gang daglig kan gis alene fra 1. dag. Dosen kan økes til 1 dråpe Blocadren Depot 5 mg/ml 1 gang daglig dersom den kliniske responsen ikke er adekvat.

Ved overgang fra andre glaukommidler enn betablokkere: 1. dag fortsettes med de midler som er brukt, og i tillegg gis 1 dråpe timolol øyedråper i depotformulering 2,5 mg/ml 1 gang daglig. Neste dag seponeres tidligere terapi, og man fortsetter med timolol øyedråper i depotformulering i den styrke som er nødvendig for å få tilfredsstillende kontroll.

For å forhindre forurensing av dråpespissen og oppløsningen, bør forsiktighet utvises slik at ikke øyelokkene, omgivelsene rundt øyet eller andre overflater berøres av flaskens dråpespiss. Hold flasken ordentlig lukket når den ikke er i bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene. Bronkospastisk

sykdom, inkludert bronkial astma, enten manifest eller rapportert tidligere. Alvorlig, kronisk obstruktiv lungesykdom. Sinusbradykardi, AV-blokk grad II og III. Ukontrollert hjertesvikt. Kardiogent sjokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Da applikasjon i konjunktivalsekken kan føre til systemisk absorpsjon, kan øyedråper eventuelt gi de samme bivirkninger som er rapportert med timolol brukt systemisk.

Hjertesvikt pasienter skal ha et vel terapeutisk kontrollert sykdomsbilde før timololterapi startes. Hos pasienter med alvorlig hjertesykdom i anamnesen skal tegn på svikt observeres og pulsfrekvens kontrolleres.

Hos pasienter som allerede behandles systemisk med betablokkerende midler og som trenger timolol øyedråper, må tegn på additiv effekt observeres enten på det intraokulære trykket eller de systemiske effektene. Bruk av to lokaltvirkende beta-adrenerge blokkere er ikke anbefalt.

Respiratoriske og kardiaale reaksjoner, inkludert død pga. bronkospasme hos pasienter med astma og død hos pasienter med hjertesvikt (sjeldent), er blitt rapportert etter timololadministrering.

Timolol øyedråper brukt alene har ingen eller svært liten effekt på pupillstørrelsen, men brukt sammen med adrenalin er mydriasis blitt rapportert. Tilfeller av koroidal avløsning har blitt rapportert når terapi som reduserer kammervannsproduksjonen (f.eks. timolol, acetazolamid) er gitt etter grå stær-operasjoner.

Hos eldre pasienter og pasienter med kardiovaskulær sykdom bør timolol øyedråper seponeres 1 dag før øyeoperasjon. Bruk av timolol øyedråper anbefales ikke hos premature eller i neonatalperioden.

Pasienter med atopi eller alvorlige anafylaktiske reaksjoner mot en rekke allergener i anamnesen, kan bli mer sensitive overfor disse allergenene når de samtidig behandles med betablokkere. Noen av disse pasientene kan respondere dårlig på vanlige doser adrenalin.

Forsiktighet ved bruk hos pasienter med vanskelig kontrollerbar diabetes mellitus.

Undersøkelser er ikke gjort hos pasienter med kontaktlinser. En klinisk studie har vist at tiden for å eliminere 50 % av gelen fra øyet var opp til 30 minutter.

Pediatrik populasjon: Blocadren Depot er ikke undersøkt hos barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om timolol brukt alene har liten eller ingen effekt på pupillstørrelsen, har noen tilfeller blitt rapportert hvor mydriasis har oppstått ved samtidig behandling med adrenalin.

Orale betablokker og kalsiumblokkere kan gi additive effekter som fører til hypotensjon og/eller bradykardi.

Pasienter med svekket hjertefunksjon bør unngå samtidig administrering med kalsiumantagonister. Bruk av beta-adrenerge blokkere samtidig med digitalisglykosider og kalsiumantagonister kan ha en additiv effekt ved forlengelse av atrioventrikulær overledningstid.

Forsterket systemisk betablokade (f.eks. nedsatt hjertefrekvens, depresjon) har vært rapportert under kombinasjonsbehandling med CYP2D6 hemmere (f.eks. kinidin, SSRI) og timolol.

Nøye observasjon av pasienten anbefales når en betablokker er administrert samtidig med at pasienten får katekolaminfrisettende legemidler, da det er mulighet for en additiv effekt og fremkalling av hypotensjon og/eller bradykardi som kan resultere i vertigo, synkope og postural hypotensjon.

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

Klonidin: betablokker øker risikoen for rebound-hypertoni.

Klasse I A antiarrytmika (for eksempel disopyramid, kinidin) og amiodaron: kan ha en forsterkende effekt på ledningstiden i atriet og indusere en negativ inotrop effekt.

Insulin og orale antidiabetika: kan forsterke den blodsukkersenkende virkningen, og beta-adrenerg blokkade kan forhindre at tegn på hypoglykemi (takykardi) blir synlige.

Anestetika: minsker reflekstakykardi og øker risikoen for hypotensjon. Anestesilegen bør informeres om at pasienten behandles med timolol.

Cimetidin, hydralazin og alkohol: kan gi opphav til økt plasmanivå av timolol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Betablokkere reduserer perfusjon av placenta og kan forårsake fosterdød og prematur fødsel. Intrauterin vekstreduksjon er observert i forbindelse med tilførsel av betablokkere over lengre tid ved mild og moderat hypertensjon hos gravide. Betablokkere har gitt opphav til økt fødselsvarighet og bradykardi hos fosteret og det nyfødte barnet. Videre er det sett hypoglykemi, hypotensjon, økt bilirubinemi samt hindret respons på anoksi hos den nyfødte. Hjerte- og lungekomplikasjoner kan oppstå en tid etter fødsel. Barnet bør derfor overvåkes 48-72 timer etter fødsel, spesielt hvis betablokkere ikke har vært seponert 2-3 dager før fødsel.

Betablokkere har ikke vist teratogene effekter i dyrestudier, men det er sett redusert navlestrøm, redusert fostervekst, forsinket forbening og økt føtal og postnatal dødelighet. Okulær applikasjon gir lavere systemisk eksponering enn ved oral terapi. Preparatet bør allikevel ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelen oppveier en mulig risiko.

Amming: Timolol finnes i morsmelk i konsentrasjoner som er høyere enn i morens plasma. Okulær applikasjon gir lavere systemisk eksponering enn ved oral terapi. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Blocadren Depot antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at preparatet kan gi tåkesyn og øyeirritasjon.

4.8 Bivirkninger

Hyppest rapporterte bivirkninger i kliniske studier var forbigående tåkesyn (6 %), varende fra 30 sekunder til 5 minutter etter drypping.

Frekvensen er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Sjeldne: systemisk lupus erythematosus.

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: forverring av myasthenia gravis.

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: hodepine, svimmelhet.

Mindre vanlige: depresjon.

Sjeldne: parestesier.

Psykiatriske lidelser:

Mindre vanlige: depresjon.

Sjeldne: søvnløshet, mareritt, hukommelsestap, nedsatt libido.

Øyesykdommer:

Vanlige: sviende/stikkende følelse, rødsprenge øyne, sekresjon, fremmedlegemefølelse, kløe, tåkesyn.

Mindre vanlige: konjunktivitt, keratitt, refraksjonsforandringer (i noen tilfeller pga. seponering av miotika).

Sjeldne: blefaritt, ptose, dobbeltsyn, nedsatt korneal sensibilitet, sviende/stikkende følelse, tørre øyne. Koroidal avløsning etter grå stær operasjoner.

Hjertesykdommer:

Mindre vanlige: bradykardi, synkope.

Sjeldne: brystmerter, hjertebank, arytmier, hjertesvikt, hjerteblokk, hjertestans.

Karsykdommer:

Sjeldne: hypotensjon, ødem, cerebral ischemi, klaudikasjon, Raynaud's fenomen, kalde hender og føtter.

Sykdommer i øre og labyrint:

Sjeldne: øresus.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Mindre vanlige: dyspné.

Sjeldne: bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med tidligere bronkospastisk sykdom). respirasjonsstans, hoste.

Gastrointestinale sykdommer:

Mindre vanlig: kvalme.

Sjeldne: diaré, dyspepsi, tørr munn.

Hud- og underhudssykdommer:

Sjeldne: hårfall, psoriasisliknende utslett eller forverring av psoriasis. Hypersensitivitetsreaksjon, inkl. angioødem, generelt og lokalt eksantem og urtikaria.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

Sjeldne: Peyronies sykdom.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Mindre vanlige: tretthet.

Sjeldne: asteni.

4.9 Overdosering

Førstehjelp ved en akutt overdose med timolol øyedråper er å skylle øyet (øynene) med lunkent vann. Rapporterte overdoser med timolol øyedråper viser systemiske effekter lik effektene sett med systemisk beta-adrenerge blokkere som svimmelhet, hodepine, kortpustethet, bradykardi, bronkospasme og hjertestans (se også pkt. 4.8 Bivirkninger). Timolol fjernes ikke lett ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glaukommidler og miotika. Betablokkere.

ATC-kode: S01E D01.

Virkningsmekanisme: Reduserer normalt og forhøyet intraokulært trykk enten det er forbundet med glaukom eller ikke, men mekanismen er ikke nøyaktig klarlagt. Fluorescein- og tonografistudier indikerer at effekten er relatert til redusert intraokulær væskedannelse. I noen studier er imidlertid også

en lett økning av utløpshastigheten registrert. Depotformuleringen øker timololmaleatets kontaktid med øyet, og derved øker den okulære biotilgjengeligheten. Den systemiske eksponeringen reduseres derved, også fordi doseringen halveres.

Farmakodynamiske effekter: Ikke-selektiv betablokker uten signifikant egenstimulerende eller lokalanestetisk effekt. Maksimal effekt oppnås etter 2 - 4 timer. Gellan gum er et rensert anionisk heteropolysakkarid. Ved nærvær av kationer i tårevæsken dannes en klar transparent gel med lav polymerkonsentrasjon. Kliniske studier har vist at den intraokulære trykksenkende effekten ved dosering 1 gang daglig med Blocadren Depot er ekvivalent til dosering 2 ganger daglig med konvensjonelle timolol øyedråper.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Timolol har lav til moderat lipidløselighet. Proteinbindingsgraden er lav. Timolol gjennomgår omfattende levermetabolisme, metabolittene og uendret timolol skilles ut i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I karsinogenstudier er det funnet økt forekomst av feocromocytomer 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).

Den økte forekomsten av adenokarsinomer i melkekjertlene hos mus er knyttet til mekanismen med forhøyede prolaktinnivåer i serum hos gnagere. Ingen korrelasjon er knyttet til prolaktinnivå og økt forekomst av adenokarsinomer hos mennesker. Hos kvinnelige forsøkspersoner er det ved doser opp til 60 mg timololmaleat ikke sett endringer i serumprolaktin.

Det er ikke funnet genotoksiske effekter av timolol testet *in vivo* eller *in vitro*.

I reproduksjonsstudier med dyr (rotte) er det sett forsinket forbering av fostre ved høye maternale doser (50 mg/kg/dag). Det ble ikke sett effekter på postnatal utvikling av avkommene. Hos kanin er det sett økt resorpsjon av fostre i doser 100 ganger human dose. Det er ikke sett effekt på fertiliteten hos dyr i doser opp til 150 ganger human dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Gellan gum, mannitol, trometamol, benzododeciniumbromid, vann til injeksjonsvæske.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Åpnet flaske er holdbar i 4 uker.

Utløpsdato er merket på kartongen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 25°C. Skal ikke fryses.

Oppbevar flasken i kartongen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske: 2,5 ml, 3x2,5 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ristes før bruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V., P.B. 581, 2003 P.C. Haarlem, Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr 8048

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

26.10.1994 / 15.01.2009

10. OPPDATERINGSDATO

23.06.2011