

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Blocadren Depot 2,5 mg/ml, depotögondroppar

Blocadren Depot 5 mg/ml, depotögondroppar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller timololmaleat 3,4 mg eller 6,8 mg
motsvarande 2,5 mg respektive 5 mg timolol.

pH: 6,5-7,5.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Depotögondroppar.

Färglös till nästan färglös, något grumlig, något viskös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För reducering av det intraokulära trycket vid kroniskt glaukom med öppen kammarvinkel eller vid okulär hypertension.

4.2 Dosering och administreringsätt

Initialt rekommenderas 1 droppe 2,5 mg/ml lösning en gång dagligen i det angripna ögat. Vid behov kan dosen ökas till 1 droppe 5 mg/ml lösning en gång dagligen.

Vid behov kan Blocadren Depot ges samtidigt med andra ögontrycksänkande preparat dock inte med annan beta-receptorblockerare för lokalt bruk (se avsnitt 4.4).

Medel som ges samtidigt med Blocadren Depot lokalt i ögat bör droppas minst 10 minuter före Blocadren Depot.

Nasolakrimal ocklusion eller att ha slutna ögonlock under 2 minuter, reducerar det systemiska upptaget. Detta kan resultera i en minskning av de systemiska biverkningarna och en ökning av den lokala effekten.

Behandlingskontroll

P.g.a. naturlig dygnsvariation bör det intraokulära trycket mätas vid olika tidpunkter under dagen för att fastställa om patientens svar på behandlingen är tillfredställande.

Hos patienter med svår hjärtsjukdom i anamnesen bör pulsfrekvensen övervakas.

Pediatrik population:

P ga begränsad mängd data kan användning av timolol endast rekommenderas vid primär medfödd eller primär juvenilt glaukom under en övergångsperiod tills beslut fattas om kirurgisk metod

eller i de fall där operation misslyckats, och man avvaktar andra alternativ.

Dosering:

Läkare ska noggrant utvärdera riskerna och fördelarna när behandling med timolol övervägs hos pediatrika patienter. En utförlig pediatrik anamnes och undersökning för att bestämma förekomst av systemiska avvikelser bör föregå användningen av timolol.

Då endast begränsad mängd data finns tillgänglig kan ingen specifik dosrekommendation ges (se även avsnitt 5.1).

Om fördelarna överväger riskerna är det dock rekommenderat att använda den lägsta aktiva läkemedelskoncentration som finns tillgänglig, en gång dagligen. Om det intraokulära trycket inte kan kontrolleras tillräckligt måste en försiktig upptitrering till maximalt två droppar dagligen i varje påverkat öga övervägas. Om applicering sker två gånger dagligen, rekommenderas ett intervall om 12-timmar.

Dessutom bör patienter, speciellt nyfödda, observeras noggrant efter första dosen under en till två timmar på kliniken med täta kontroller för okulära och systemiska biverkningar.

Vid pediatrik användning bör koncentrationen 0,1% av det aktiva innehållsämnet vara tillräckligt.

Administreringsätt:

För att begränsa potentiella biverkningar bör endast en droppe administreras per doseringstillfälle.

Systemisk absorption av lokalt administrerade β -blockerare kan reduceras genom nasolakrimal ocklusion och genom att man sluter ögonlocken så länge som möjligt (cirka 3-5 minuter) efter indroppandet.

Se även avsnitt 4.4, 5.2.

Behandlingens duration:

För tillfällig behandling hos pediatrik population (se även avsnitt 4.2 "Pediatrik population").

4.3 Kontraindikationer

- Reaktiv luftvägssjukdom, inklusive bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuka sinusknuta syndromet, sinoatriellt block, atrioventrikulärt block (grad II eller III) som inte kontrolleras med en pacemaker. Symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock.
- Överkänslighet mot timolol, eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom för andra ögondroppar absorberas timolol systemiskt. Beroende på den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära och pulmonella biverkningar som systemiska betablockerare uppträda. Incidensen för systemiska

biverkningar vid administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administration. För att minska systemisk absorption, se avsnitt 4.2.

Hjärtat

Innan behandling med betablockerare till patienter med hjärt-kärlsjukdomar (som kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni påbörjas bör en noggrann bedömning göras och behandling med andra aktiva substanser övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar bör följas noggrant avseende tecken på försämring av sjukdomen och biverkningar.

Betablockerare bör endast användas med försiktighet till patienter med atrioventrikulärt (AV) block grad I med anledning av dess negativa effekt på överledningstiden.

Blodkärl

Patienter med allvarliga cirkulatoriska störningar/sjukdomar (t.ex. allvarlig form av Raynauds sjukdom eller Raynauds fenomen) bör behandlas med försiktighet.

Andningsvägar

Luftvägsreaktioner, inkluderande dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma har rapporterats efter administrering av ögondroppar innehållande betablockerare.

Blocadren Depot bör administreras med försiktighet till patienter med mild eller medelsvår kronisk obstruktiv lungsjukdom och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi och till patienter med labil diabetes eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betablockerare kan också maskera tecken på hypertyreoidism.

Korneal sjukdom

Ögondroppar innehållande betablockerare kan inducera torrhet i ögonen. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Andra betablockerande medel

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna på systemisk betablockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som står på ett oralt betablockerande medel.

Effekten ska följas upp noggrant hos dessa patienter.

Användning av två topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Hos patienter med trångvinkelglaukom är det första behandlingsmålet att åter öppna kammarvinkeln. Detta kräver att pupillen dras ihop med ett miotika. Blocadren Depot har liten eller ingen effekt på pupillen. När Blocadren Depot används för att minska intraokulärt tryck vid trångvinkelglaukom, ska det användas tillsammans med ett miotika och inte ensamt.

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med betablockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot en rad olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering

för sådana allergener och svarar eventuellt inte på vanliga doser av adrenalin, som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Koroidalavlossning

Efter filtrationskirurgi har koroidalavlossning rapporterats i samband med behandling med kammarvattenproduktionshämmande terapi (t.ex. timolol, acetazolamid).

Anestesi vid kirurgi

Den systemiska effekten av β -agonister t.ex. adrenalin kan blockeras av ögondroppar som innehåller betablockerare. Narkosläkaren ska därför informeras om att patienten behandlas med timolol.

Claudicatio intermittens. Gravyt nedsatt njurfunktion (hos dialyspatienter har ett uttalat blodtrycksfall observerats). Blocadren Depot har inte studerats hos personer som bär kontaktlinser.

Preparatet rekommenderas inte för barn, eftersom klinisk erfarenhet saknas.

Pediatrik population:

Timolol lösningar ska i allmänhet användas med försiktighet hos unga patienter med glaukom (se även avsnitt 5.2).

Det är viktigt att informera föräldrarna om möjliga biverkningar så att de genast kan avbryta läkemedelsbehandlingen. (Se avsnitt 4.8). Tecken att vara observant på är exempelvis hosta och väsande andning.

P ga risken för apné och Cheyne-Stokes andning, ska läkemedlet användas med extrem försiktighet hos nyfödda, spädbarn och yngre barn. En portabel apné-mätare kan också vara till hjälp för nyfödda som behandlas med timolol.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med timolol.

Det finns en potential för additiva effekter som leder till hypotension och/eller påtaglig bradykardi när ögondroppar innehållande betablockerare ges tillsammans med orala kalciumkanalblockerare, betaadrenerga blockerande medel, antiarytmimedel (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika och guanetidin.

Förstärkt systemisk β -blockad (t.ex. minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Mydriasis har rapporterats vid enstaka tillfällen när ögondroppar innehållande timolol givits tillsammans med adrenalin (epinefrin).

Den hypertensiva reaktionen som kan ske vid utsättande av klonidin kan förstärkas av orala betaadrenerga blockerande medel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med timolol saknas. Timolol ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. För att minska det systemiska upptaget, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte visat på missbildande effekter men har visat en risk för intrauterin tillväxthämning när betablockerare ges oralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos det nyfödda barnet när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Det nyfödda barnet bör noga övervakas under dess första dagar i livet om Blocadren Depot ges under graviditeten och fram till förlossningen.

Amning

Timolol utsöndras i bröstmjolk. På grund av potentiell risk för allvarliga biverkningar hos barnet, bör beslut tas om amning eller behandling ska avbrytas efter att hänsyn tagits till moderns behov av behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekt av detta läkemedel på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dimsyn, som vanligen kvarstår $\frac{1}{2}$ -5 minuter efter indroppningen, andra eventuella synstörningar samt tillfälliga episoder av yrsel och trötthet kan försämra förmågan att utföra arbeten som kräver skärpt uppmärksamhet t.ex. bilkörning samt att handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Den vanligast förekommande biverkningen i kliniska studier med Blocadren Depot var dimsyn (6 %), som kan kvarstå ½ - 5 minuter efter indroppningen.

Liksom för andra ögondroppar absorberas timolol till systemcirkulationen. Detta kan orsaka biverkningar som liknar de som kan ses för systemiska betablockerare. Incidensen för systembiverkningar efter administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administrering. De uppräknade biverkningarna inkluderar reaktioner som observerats inom klassen oftalmologiska betablockerare.

Följande biverkningar har rapporterats vid okulär administrering av denna eller andra formuleringar med timololmaleat, antingen i kliniska studier eller sedan läkemedlet börjat marknadsföras.

Biverkningsfrekvenserna anges enligt följande konvention: [*Vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Mindre vanliga* ($\geq 1/1000$, $\geq 1/100$), *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

Immunsystemet:

Ingen känd frekvens: SLE (Systemisk lupus erytematosus), systemiska allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, lokala och generaliserade utslag, pruritus, anafylaktisk reaktion.

Metabolism och nutrition:

Ingen känd frekvens: Hypoglykemi.

Psykiska störningar:

Ingen känd frekvens: Insomni, depression, mardrömmar, minnesförlust.

Centrala och perifera nervsystemet:

Ingen känd frekvens: Synkope, cerebrovaskulär händelse, cerebral ischemi, förvärrade tecken och symtom på myasthenia gravis, yrsel, parestesi och huvudvärk.

Ögon:

Vanliga: Tecken och symtom på okulär irritation (t ex brännande, stickande, kliande känsla, tårflöde, röda ögon), övergående dimsyn, konjunktival injektion, klibbiga ögonfransar, främmande kroppkänsla, klåda

Mindre vanliga: Konjunktivit, ökat tårflöde, ögonvärk.

Ingen känd frekvens: Blefarit, keratit, dimssyn och koroidalavlossning efter filtrationskirurgi (se 4.4 Varningar och försiktighet), minskad korneal känslighet, torra ögon, korneal erosion, ptos, diplopi, synstörningar inklusive refraktionsförändringar (i vissa fall p g a utsättande av miotika).

Öron och balansorgan:

Ingen känd frekvens: Tinnitus.

Hjärtat:

Ingen känd frekvens: Bradykardi, bröstsmärta, hjärtklappning, ödem, arytm, hjärtinfarkt, atrioventrikulärt block, hjärtstopp, hjärtsvikt.

Blodkärl:

Ingen känd frekvens: Hypotension, Raynauds fenomen, kalla händer och fötter, claudicatio intermittens.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Ingen känd frekvens: Bronkospasm (företrädesvis hos patienter med existerande bronkospastisk sjukdom), respiratorisk insufficiens, dyspné, hosta.

Magtarmkanalen:

Ingen känd frekvens: Dysgeusi, illamående, dyspepsi, diarré, muntorrhet, buksmärta, kräkning.

Hud och subkutan vävnad:

Ingen känd frekvens: Alopeci, psoriasisutslag eller förvärrande av psoriasis, hudutslag.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Ingen känd frekvens: Myalgi.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Ingen känd frekvens: Sexuell dysfunktion, minskad libido, Peyroniés sjukdom.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mindre vanliga: Huvudvärk, yrsel

Ingen känd frekvens: Asteni/trötthet, törst.

Potentiella biverkningar: Biverkningar som rapporterats vid systembehandling med timololmaleat kan eventuellt förekomma vid lokalbehandling.

4.9 Överdoser

Inga tillgängliga data för detta preparat finns tillgängligt. De vanligaste biverkningarna orsakade av beta-receptorblockerare är

symtomatisk bradykardi, hypotension, bronkospasm och akut kardiovaskulär insufficiens. Behandlingen bör vara symtomatisk. Studier har visat att timolol inte dialyseras med lätthet. Om överdosering sker ska följande åtgärder övervägas:

1. Administrering av aktivt kol, om beredningen tagits oralt. Studier har visat att timololmaleat inte kan avlägsnas genom hemodialys.
2. Symtomatisk bradykardi: Atropinsulfat, 0,25 till 2 mg intravenöst, ska användas för att inducera vagal blockad. Om bradykardi kvarstår ska intravenös isoprenalinhydroklorid administreras med försiktighet. I refraktära fall ska användning av hjärtpacemaker övervägas.
3. Hypotension: Ett sympatomimetikum såsom dopamin, dobutamin eller noradrenalin ska ges. I refraktära fall har användning av glukagon varit användbart.
4. Bronkospasm: Isoprenalinhydroklorid ska ges. Samtidig behandling med aminofyllin kan övervägas.
5. Akut hjärtsvikt: Konventionell behandling med digitalis, diuretika och syre ska genast inledas. I refraktära fall rekommenderas användning av intravenös aminofyllin. Om nödvändigt kan detta efterföljas av glukagon, som har visats vara användbart.
6. Hjärtblock: Isoprenalinhydroklorid eller en pacemaker ska användas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot glaukom

ATC kod: S01ED01

Blocadren Depot (timololmaleat) är en icke selektiv beta-receptorblockerare som sänker det intraokulära trycket. Timololmaleat har ingen betastimulerande effekt eller signifikant membranstabiliserande (loktanestetisk) effekt. Den ögontryckssänkande effekten av timololmaleat beror sannolikt mer på minskat inflöde av kammarevatten än ett ökat utflöde, men det är ännu oklart om tryckeffekten är en ren beta-blockerande effekt. Timolol kan påverka blodtryck och puls. Eventuella lokala genomblödningsförändringar är okända.

Kliniska studier visar att timololmaleat sänker det intraokulära trycket i ögon med såväl normalt som förhöjt tryck. Inga eller obetydliga förändringar i pupillstorlek eller synskärpa har iakttagits.

Effekten sätter vanligen in snabbt, ca 20 minuter efter instillation i ögat. Maximal trycksänkning med Blocadren Depot inträder inom 2-4 timmar. Uttalad trycksänkning har visats kvarstå i 24 timmar. Man har ofta en mer uttalad trycksänkande effekt under den första behandlingstiden och en utvärdering av den fullständiga trycksänkande effekten bör ske tidigast efter 4 veckors behandling. Vid långtidsbehandling har en avtagande terapeutisk effekt iakttagits hos vissa patienter. Huruvida detta är avhängigt av sjukdomsförloppet eller beror på minskat svar på behandlingen är ännu oklart.

Den tryckssänkande effekten av Blocadren Depot givet en gång dagligen är ekvivalent med Blocadren ögondroppar givet två gånger dagligen.

Blocadren Depot bildar en klar, transparent, viskös lösning vid kontakt med tårfilmen närmast hornhinnan, varvid kontakttiden med ögat ökar.

Pediatriisk population:

Endast mycket begränsad mängd data finns tillgängligt gällande användning av timolol (0,25%, 0,5% en droppe, två gånger dagligen) hos pediatriisk population. I en liten dubbelmaskerad, randomiserad, publicerad klinisk studie som genomfördes under en 12-veckors behandlingsperiod hos 105 barn i åldern (n=71 behandlade med timolol) 12 dagar - 5 år, har resultaten i viss utsträckning visat att timolol med indikationen *primär medfödd och primär juvenilt glaukom* är effektiv vid korttidsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pediatriisk population:

Som redan fastställts av data från studier på vuxna, passerar 80% av varje droppe genom det nasolakrimala systemet där den snabbt kan absorberas in till den systemiska cirkulationen via den nasala mukosan, konjunktivan, nästårgången, orofarynx och tarm eller huden från överflöde av tårvätska.

På grund av det faktum att blodvolymen hos barn är mindre än hos vuxna, måste en högre koncentration i cirkulationen tas i beaktande. Dessutom har nyfödda omogna metaboliska enzymsystem vilket kan resultera i en ökning av halveringstiden för eliminering och förstärka biverkningar.

Begränsad data visar att plasmanivåer av timolol hos barn efter administrering av 0,25% kraftigt överstiger de hos vuxna efter administrering av 0,5%, särskilt hos spädbarn, och antas öka risken för biverkningar såsom bronkospasm och bradykardi.

-

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Heteropolysackarid framställd av gellangummi, mannitol, trometamol, benzododeciniumbromid 0,12 mg/ml (konserveringsmedel), vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej aktuellt.

6.3 Hållbarhet

2 år

Öppnad flaska är hållbar 1 månad för enskild patient och 1 vecka vid användning på klinik.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen, ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ögondroppar 2,5 mg/ml (plastflaska) 2,5 ml, 3 x 2,5 ml.

Ögondroppar 5 mg/ml (plastflaska) 2,5 ml, 3 x 2,5 ml.

6.6 Särkilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Flaskan vänds upp och ner och omskakas lätt en gång före varje indroppning.

Patienterna bör se till att flaskans spets ej vidrör ögat eller omgivande områden.

Patienterna bör också informeras om att ögondroppar, om de handhas på ett felaktigt sätt, kan bli förorenade av bakterier kända för att orsaka ögoninfektioner. Allvarlig skada på ögat med synförlust som följd kan uppstå vid användning av förorenade lösningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11901, 11902.

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1993-09-10

Förnyat godkännande: 2009-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2014-12-01