

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml kapljice za oko, raztopina
TIMOPTIC -XE 5 mg/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml zdravila TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml vsebuje 2,5 mg timolola v obliki 3,42 mg timololijevega maleata.

1 ml zdravila TIMOPTIC -XE 5 mg/ml vsebuje 5 mg timolola v obliki 6,83 mg timololijevega maleata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Zdravilo TIMOPTIC -XE je sterilna, brezbarvna ali skoraj brezbarvna, rahlo opalescentna, rahlo viskozna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zniževanje zvišanega očesnega tlaka pri bolnikih z/s:

- očesno hipertenzijo,
- kroničnim glavkomom z odprtim zakotjem,
- afakijo in glavkomom,
- sekundarnim glavkomom (nekateri primeri),
- zoženim zakotjem, pri katerih je že prišlo do spontanega ali iatrogenega zaprtja zoženega zakotja v drugem očesu, pri katerih je potrebno znižanje očesnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni začetni odmerek je ena kapljica zdravila TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml v prizadeto oko (očesi) enkrat na dan. Če klinični odziv ni zadovoljiv, lahko odmerjanje spremenimo na eno kapljico zdravila TIMOPTIC -XE 5 mg/ml v prizadeto oko (očesi) enkrat na dan. Pred vsako uporabo je treba plastenko obrniti in pretresti. Plastenske ni treba pretresti več kot enkrat.

Če je potrebno, lahko sočasno z zdravilom TIMOPTIC -XE uporabite tudi drugo zdravilo (oz. zdravila) za zniževanje očesnega tlaka. Uporabe dveh lokalno delujočih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ne priporočamo (glejte poglavje 4.4). Druga lokalna zdravila je treba uporabiti najmanj 10 minut pred zdravilom TIMOPTIC -XE.

Prehod z zdravljenja z drugim zdravilom

Pri prehodu z zdravljenja z drugim lokalnim očesnim antagonistom adrenergičnih receptorjev beta zdravilo po normalnem odmerjanju zadnji dan ukinemo in naslednji dan pričnemo z zdravljenjem z zdravilom

TIMOPTIC -XE, in sicer v odmerku ena kapljica zdravila TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml v prizadeto oko enkrat na dan. Če klinični odziv ni zadovoljiv, lahko odmerek zvišamo na eno kapljico zdravila TIMOPTIC -XE 5 mg/ml enkrat na dan.

Če se je bolnik zdravil samo z enim zdravilom proti glavkomu, ki ni bilo očesni antagonist adrenergičnih receptorjev beta, s tem zdravilom nadaljujemo in dodamo eno kapljico zdravila TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml v vsako prizadeto oko enkrat na dan. Naslednji dan ukinemo prejšnje zdravilo proti glavkomu in nadaljujemo samo z zdravilom TIMOPTIC -XE. Če je potreben večji odziv, zdravilo TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml zamenjamo z zdravilom TIMOPTIC -XE 5 mg/ml (ena kapljica na dan).

Način uporabe

Bolnika je potrebno opozoriti, da se s konico plastenke ne dotika očesa ali površin okoli očesa.

Prav tako je bolnika potrebno opozoriti, da pred uporabo plastenke obrne in pretrese. Plastenke ni potrebno pretresti več kot enkrat.

Navodila za uporabo

Bela prosojna platenka

Ne uporabljajte plastenke, če manjka plastični zaščitni trak okoli vratu plastenke oziroma je pretrgan. Pri prvi uporabi plastenke odstranite plastični zaščitni trak.

Vsakokrat, ko uporabite zdravilo TIMOPTIC-XE

1. Umijte si roke.
2. Zaprto platenko pred uporabo obrnite in ENKRAT pretresite (plastenke ni potrebno pretresti več kot enkrat).
3. Odprite platenko. Bodite posebno pozorni, da se vrh kapalke ne dotika očesa, kože okoli očesa ali prstov.
4. Nagnite glavo nazaj in držite platenko obrnjeno navzdol nad očesom.
5. Potegnite spodnjo veko navzdol in poglejte navgor. Platenko nežno stisnite na sploščenih straneh, da spustite eno kapljico v prostor med spodnjo veko in očesom.
6. Sistemsko absorpcijo lahko zmanjšamo z nazolakrimalno okluzijo ali zaprtjem veke za 2 minuti. Tako se lahko zmanjšajo sistemski neželeni učinki in poveča lokalno delovanje zdravila.
7. Ponovite korake 4 do 6 še pri drugem očesu, če vam je tako naročil zdravnik.
8. Namestite zaporko nazaj na platenko in jo tesno zaprite.

OCUMETER PLUS platenka

1. Pred prvo uporabo zdravila se prepričajte, da je zaščitni trak na sprednji strani plastenke nepretrgan. Reža med platenko in zamaškom je pri še neodprti platenki običajna.

2. Odstranite zaščitni trak.
3. Zaprto plastenko pred uporabo obrnite in ENKRAT pretresite. (Plastenke ni potrebno pretresti več kot enkrat).
4. Plastenko odprite tako, da zavrtite pokrovček v smeri puščic, ki so označene na vrhu pokrovčka. Ko prvič odpirate plastenko, pokrovčka ne potegnite naravnost stran od plastenke, saj to lahko povzroči napako pri odprtju plastenke.
5. Glavo nagnite nazaj in rahlo potegnite spodnjo veko navzdol, da nastane žep med veko in očesom.
6. Obrnite plastenko. S palcem ali kazalcem jo rahlo pritisnite na pritisnem mestu. Rahlo pritisnite, da se v oko sprostí ena kapljica, kot vam je naročil zdravnik. **S KONICO PLASTENKE SE NE SMETE DOTAKNITI OČESA ALI OČESNE VEKE.** Očesna raztopina se v primeru napačnega ravnanja lahko okuži z bakterijami, ki povzročajo očesne infekcije. Okužena raztopina lahko povzroči poškodbe očesa, oziroma lahko privede do izgube vida. Če sumite, da bi vaša raztopina lahko bila okužena ali, če je pri vas prišlo do očesne infekcije, nemudoma kontaktirajte svojega zdravnika in se posvetujte o nadaljnji uporabi te plastenke.
7. Sistemsko absorpcijo lahko zmanjšamo z nazolakrimalno okluzijo ali zaprtjem veke za 2 minuti. Tako se lahko zmanjšajo sistemski neželeni učinki in poveča lokalno delovanje zdravila.
8. Če se kapljice po prvem odprtju težko sproščajo, ponovno zaprite pokrovček (**NE ZATISNITE PREMOČNO**) in ga zopet odstranite, tako da ga zavrtite v obratni smeri kot kažejo puščice na pokrovčku plastenke.
9. Ponovite koraka 5 in 6 še pri drugem očesu, če vam je tako naročil zdravnik.
10. Ponovno namestite pokrovček, tako da ga privijate, dokler se tesno ne prilega platenki. Plastenka je pravilno zaprta, ko je puščica na levi strani pokrovčka poravnana s puščico na levi strani plastenke. Pokrovčka ne zatistite premočno, saj s tem lahko poškodujete pokrovček ali plastenko.
11. Konica plastenke je oblikovana tako, da sprostí eno kapljico, zato velikosti odprtine konice **NE** skušajte povečati.
12. Potem ko boste vzeli vse predpisane odmerke, bo nekaj raztopine TIMOPTIC -XE ostalo v platenki. To naj vas ne skrbi, saj je bilo v plastenko dodano nekaj več raztopine. Iz nje boste kljub vsemu dobili ustrezno količino zdravila TIMOPTIC -XE, ki vam jo je predpisal zdravnik. Preostale raztopine ne poskušajte spraviti iz plastenke.

Pediatrična populacija

Izkušenj pri otrocih ni (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo TIMOPTIC -XE je kontraindiciran pri bolnikih z/s:

- preobčutljivostjo na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- reaktivno boleznijo zračnih poti, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v anamnezi ali hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo,
- sinusno bradikardijo, boleznijo sinusnega vozla, sinoatrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom druge ali tretje stopnje, ki ni zdravljen s srčnim spodbujevalnikom, očitnim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot druge učinkovine za zdravljenje očesnih bolezni za lokalno uporabo se tudi timolol sistemsko absorbira. Zaradi beta adrenergične učinkovine, timolola, se lahko pojavijo enake vrste kardiovaskularnih, pljučnih in drugih neželenih učinkov kot med sistemsko uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po lokalni očesni uporabi je manjša kot po sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino pectoris ali srčnim popuščanjem) in hipotenzijo je treba zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta natančno pretehtati in razmisliti o zdravljenju z drugimi učinkovinami. Bolnike s predhodno srčno-žilno boleznijo, vključno s srčnim popuščanjem, moramo opazovati glede znakov poslabšanja te bolezni in spremljati njihovo srčno frekvenco.

Zaradi negativnega vpliva na čas prevajanja je antagoniste adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje dovoljeno uporabljati le s previdnostjo.

Žilne bolezni

Bolnike s hudimi motnjami/bolezni periferne obtoka (tj. s hudo obliko Raynaudove bolezni ali Raynaudovega sindroma) je treba zdraviti previdno.

Bolezni dihal

Pri bolnikih z astmo so po uporabi nekaterih očesnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta poročali o reakcijah dihal, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma.

Zdravilo TIMOPTIC -XE je treba pri bolnikih z blago/zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) uporabljati previdno in le, če možna korist odtehta možno tveganje.

Hipoglikemija/sladkorna bolezen

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k spontanim hipoglikemijam, in pri bolnikih z nestabilno sladkorno boleznijo, ki prejemajo insulin ali peroralne antidiabetike, je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljati previdno, ker lahko prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo tudi nekatere klinične znake hipertiroidizma (npr. tahikardijo). Bolnike, pri katerih obstaja sum za pojav tirotoksikozе, je treba obravnavati previdno, da bi se izognili nenadni prekinitvi zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, kar lahko povzroči tirotoksično krizo.

Bolezni roženice

Očesni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo suhe oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

Drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Učinek na znotrajočesni tlak ali znani učinki sistemske beta blokade se lahko povečajo, če timolol prejmejo bolniki, ki že dobivajo sistemske antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Odziv takšnih bolnikov je treba natančno kontrolirati. Uporaba dveh lokalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem je prvi cilj zdravljenja ponovno odprtje zakotja, zato je potrebna zožitev zenice z miotiki. Timololijev maleat na zenico vpliva malo ali nič. Kadar uporabljamo TIMOPTIC -XE za znižanje povišanega očesnega tlaka pri glavkomu z zaprtim zakotjem, ga je treba uporabljati skupaj z miotiki in ne samostojno.

Anafilaktične reakcije

Bolniki z atopično ali hudo anafilaktično reakcijo na številne alergene v anamnezi so med jemanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko bolj odzivni na ponovne izpostavitve takim

alergenom in so lahko neodzivni na običajne odmerke adrenalina, uporabljenega za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Odstop žilnice

Po filtracijskih posegih so med uporabo zdravil, ki zavirajo nastanek očesne vodke (npr. timolola, acetazolamida), poročali o odstopu žilnice.

Pri bolnikih, ki nosijo kontaktne leče, zdravila TIMOPTIC -XE niso preizkušali. V kliničnih študijah je bil čas, potreben za odstranitev 50 % gelske raztopine iz očesa, do 30 minut.

Kirurška anestezija

Očesni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zavirajo sistemske učinke agonistov beta, npr. adrenalina. Anesteziolog mora biti seznanjen s tem, da bolnik prejema timolol.

Pediatrična populacija

Očesna raztopina timololijevega maleata je pri otrocih učinkovita in jo otroci dobro prenašajo; oblika timololijevega maleata, ki jo vsebuje zdravilo TIMOPTIC -XE, pa pri otrocih ni preizkušena.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S timololom niso izvedli specifičnih raziskav medsebojnega delovanja zdravil.

Obstaja možnost aditivnih učinkov s posledično hipotenzijo in/ali opazno bradikardijo, kadar se očesna raztopina antagonistov adrenergičnih receptorjev beta uporablja sočasno s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalov, učinkovinami, ki sproščajo kateholamine, ali antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatomimetiki in gvanetidinom.

Zaradi možnega aditivnega učinka in nastanka hipotenzije in/ali izrazite bradikardije, kar lahko povzroči vrtoglavico, sinkopo ali posturalno hipotenzijo, ob uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki sproščajo kateholamine, kot je rezerpin, priporočamo skrbno spremljanje teh bolnikov.

Kadar se zdravljenju z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta doda peroralni zaviralec kalcijevih kanalov, obstaja možnost pojava hipotenzije, motenj atrioventrikularnega (AV) prevajanja in odpovedi levega ventrikla. Vrsta srčno-žilnega neželenega učinka naj bi bila odvisna od vrste uporabljenega zaviralca kalcijevih kanalov. Ob sočasni uporabi z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta lahko dihidropiridinski derivati, kot je nifedipin, povzročijo hipotenzijo, medtem ko verapamil ali diltiazem težita bolj k povzročitvi motenj AV prevajanja ali odpovedi levega ventrikla.

Sočasna uporaba antagonista adrenergičnih receptorjev beta in digitalisa z diltiazemom ali verapamilom ima lahko aditivne učinke na podaljšanje časa AV prevajanja.

Peroralne zaviralce kalcijevih kanalov lahko uporabljamo v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, kadar je delovanje srca normalno, izogibati pa se jim moramo pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca.

Intravenske zaviralce kalcijevih kanalov je treba pri bolnikih, ki prejemajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, uporabljati previdno.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) in timololom so poročali o potencirani sistemski beta blokadi (npr. zmanjšanem srčnem utripu, depresiji).

Čeprav ima timololijev maleat, če se uporablja sam, majhen učinek na velikost zenice ali ga sploh nima, so občasno poročali o midriazi, kot posledici sočasne uporabe očesnega antagonista adrenergičnih receptorjev beta in adrenalina (epinefrina).

Peroralni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko poslabšajo t.i. *rebound* fenomen hipertenzije, ki lahko sledi prekinitvi zdravljenja s klonidinom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila TIMOPTIC -XE v nosečnosti niso preizkušali. O uporabi timolola pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Timolola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nujno potrebno. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke študije niso pokazale malformacijskih učinkov, pokazale pa so tveganje za upočasnitev intrauterine rasti v primeru peroralne uporabe antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so pri novorojenčkih opažali znake in simptome beta-blokade (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo), če so se antagonisti adrenergičnih receptorjev beta uporabljali vse do poroda. Če se zdravilo TIMOPTIC -XE uporablja do poroda, je treba novorojenčka v prvih dneh življenja skrbno nadzorovati. Pred uporabo zdravila TIMOPTIC -XE je potrebno pretehtati pričakovano korist z možnim tveganjem.

Dojenje

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Zaradi možnih hudih neželenih učinkov zdravila TIMOPTIC -XE pri dojenčkih se moramo odločiti, ali prenehati z dojenjem ali zdravljenjem. Pri tem je treba upoštevati pomembnost zdravila za mater. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Plodnost

Podatkov ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije glede učinkov zdravila TIMOPTIC-XE na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Ob vožnji ali upravljanju s stroji je treba upoštevati, da nekateri neželeni učinki, kot so prehodno zamegljen vid, ki običajno traja od 30 sekund do 5 minut po vkapanju kapljic, in možne motnje vida lahko pri nekaterih bolnikih zmanjšajo sposobnost za vožnjo in/ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Tako kot druga zdravila za lokalno očesno uporabo se tudi timolol sistemsko absorbira. To lahko povzroči podobne neželene učinke, kot se pojavijo med sistemsko uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po lokalni uporabi za zdravljenje očesnih bolezni je manjša kot po sistemski uporabi. Navedeni neželeni učinki vključujejo učinke, opažene pri skupini antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za očesno uporabo.

TIMOPTIC-XE bolniki na splošno dobro prenašajo. V kliničnih raziskavah je bil najpogostejši z zdravilom povezan neželeni učinek prehodno zamegljen vid (6,0 %), ki je trajal od 30 sekund do 5 minut po vkapanju.

V kliničnih raziskavah ali v obdobju trženja zdravila so pri očesni uporabi te oblike ali drugih oblik timololijevega maleata poročali o naslednjih neželenih učinkih:

[*Zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), *zelo redki* ($< 1/10.000$), *neznana* (*ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov*)]

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema			znaki in simptomi alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, urtikarijo, lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem, anafilaksijo	pruritus*
Presnovne in prehranske motnje				hipoglikemija*
Psihiatrične motnje		depresija	nespečnost, nočne more, izguba spomina	živčnost* halucinacije
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, sinkopa	cerebrovaskularni dogodek, cerebralna ishemija, okrepitev znakov in simptomov miastenije gravis, parestezija	
Očesne bolezni	znaki in simptomi draženja očesa, vključno s pekočino in zbadanjem, konjunktivitis, blefaritis, keratitis, zmanjšana občutljivost roženice in suhost oči	motnje vida, vključno s spremembami refrakcije (v nekaterih primerih zaradi prenehanja zdravljenja z miotiki)	dvojni vid in povešanje veke, odstop žilnice po filtracijski operaciji (glejte poglavje 4.4)	erozija roženice*, znaki in simptomi draženja očesa, vključno s srbenjem, solzenjem, rdečino*, občutek tujka v očesu, zamegljen vid*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus	
Srčne bolezni		bradikardija	aritmija, srčni blok, kongestivno srčno popuščanje, palpitacije, edem, bolečina v prsnem košu, zastoj srca	srčno popuščanje*, atrioventrikularni blok*
Žilne bolezni			hipotenzija, klavdikacija, Raynaudov fenomen, mrzle dlani in stopala	

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	bronhospazem (predvsem pri bolnikih s predhodno bronhospastično boleznijo), odpoved dihanja, kašelj	kratka sapa*
Bolezni prebavil		navzea, dispepsija	diareja, suha usta	dizgevizija*, bolečine v zgornjem delu trebuha*, bruhanje*
Bolezni kože in podkožja			plešavost, psoriaziformni izpuščaji ali poslabšanje luskavice	izpuščaji na koži*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			sistemski eritematozni lupus	mialgija*, artropatija*
Motnje reprodukcije in dojk			Peyroniejeva bolezen, zmanjšan libido	spolna disfunkcija*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		splošna oslabelost/utrujenost		žeja*

* Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za zdravljenje očesnih bolezni in se lahko pojavijo pri zdravlilu TIMOPTIC -XE

Neželeni učinki, katerih vzročna povezava ni znana

Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih, katerih vzročna povezava z zdravljenjem s timololijevim maleatom ni bila ugotovljena: afakični cistoidni makularni edem, kongestija nosne sluznice, anoreksija, učinki na osrednje živčevje (npr. vedenjske spremembe, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, anksioznostjo, dezorientacijo, zaspanostjo in drugimi psihičnimi motnjami), hipertenzija, retroperitonealna fibroza in psevdopemfigoid.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o nenamernem predoziranju očesne vodne raztopine timololijevega maleata, kar je povzročilo sistemske učinke, podobne tistim pri sistemskih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta: omotica, glavobol, kratka sapa, bradikardija, bronhospazem in zastoj srca (glejte tudi poglavji 4.8 in 4.4).

Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Raziskave so pokazale, da se timolol z dializo ne odstranjuje zlahka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice; antagonist adrenergičnih receptorjev beta

Oznaka ATC: S01ED01

Mehanizem delovanja

Natančen mehanizem delovanja timololijevega maleata na znižanje očesnega tlaka še ni pojasnjen. Študije s fluoresceinom in tonografske študije kažejo, da je njegovo delovanje verjetno povezano predvsem z zmanjšanjem tvorbe očesne vodke. Vendar pa so v nekaterih študijah opazili nekoliko večje odtekanje očesne vodke.

Nosilec zdravila TIMOPTIC -XE vsebuje visoko prečiščeni anionski heteropolisaharid, pridobljen iz gelanske gume. Vodna raztopina gelanske gume ob prisotnosti kationov tvori prozoren prosojen gel z nizko koncentracijo polimerov. Ko zdravilo TIMOPTIC -XE pride v stik s solznim filmom na roženici, iz njega nastane gel, ki podaljša kontaktni čas zdravila z očesom.

Klinična učinkovitost in varnost

V vzporednih, kontroliranih, dvojno slepih, multicentričnih študijah so bolniki z nezdravljenim zvišanim očesnim tlakom, ki je bil v enem ali obeh očesih višji od 22 mmHg, prejeli zdravilo TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml in 5 mg/ml enkrat na dan. Znižanje očesnega tlaka je bilo enako kot pri isti koncentraciji očesne vodne raztopine timololijevega maleata, odmerjani dvakrat na dan (glejte spodnjo tabelo).

Za pet neodvisnih primerjalnih študij, ki so našteje v spodnji tabeli, je bil vstopni kriterij očesni tlak, po enotedenskem (za večino zdravil proti glavkomu) do tritedenskem (za očesne antagoniste adrenergičnih receptorjev beta) obdobju brez zdravila (*washout period*) v enem ali obeh očesih višji od 22 mmHg. Odmerjanje je bilo ena kapljica zdravila TIMOPTIC -XE v prizadeto oko enkrat na dan oz. ena kapljica očesne vodne raztopine timololijevega maleata v prizadeto oko dvakrat na dan.

Povprečna sprememba očesnega tlaka (mmHg) od osnovne vrednosti v času, ko je učinek najmanjši (tik pred jutranjim odmerkom) v zadnjem tednu dvojno slepe študije

KONCENTRACIJA	TIMOPTIC -XE (n)	Očesna vodna raztopina timololijevega maleata (n)	Teden
2,5 mg/ml	-5,8 (94)	-5,9 (96)	12
2,5 mg/ml	-6,0 (74)	-5,9 (73)	12
5 mg/ml	-8,3 (110)*	-8,2 (111)*	12
5 mg/ml	-5,6 (189)	-6,3 (94)	24
5 mg/ml	-6,4 (212)	-6,1 (109)	24

*V primerjavi z drugimi študijami je bil začetni očesni tlak višji zaradi višjega očesnega tlaka pri bolnikih s psevdoeksfoliacijskim glavkomom.

Timololijev maleat običajno prične hitro delovati, približno 20 minut po vkapanju v oko.

Do največjega znižanja očesnega tlaka pride v dveh do štirih urah po vnosu zdravila TIMOPTIC -XE. Pomembno znižanje očesnega tlaka se pri zdravilih TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml in 5 mg/ml vzdržuje 24 ur.

V primerjavi z uporabo 5 mg/ml očesne vodne raztopine timololijevega maleata dvakrat na dan je v treh kliničnih študijah zdravilo TIMOPTIC -XE 5 mg/ml pri uporabi enkrat na dan manj znižal povprečno frekvenco srca in redkeje povzročil bradikardijo (glejte poglavje 4.4). V času najmanjšega učinka (24 ur po zadnjem odmerku zdravila TIMOPTIC -XE, 12 ur po zadnjem odmerku očesne vodne raztopine timololijevega maleata) je bilo povprečno znižanje srčne frekvence 0,8 utripov/minuto pri zdravilu TIMOPTIC -XE in 3,6 utripov/minuto pri očesni vodni raztopini timololijevega maleata. Dve uri po odmerku sta bili povprečni znižanji frekvence primerljivi (3,8 utripov/minuto pri zdravilu TIMOPTIC -XE in 5 utripov/minuto pri očesni vodni raztopini timololijevega maleata).

Timololijev maleat je neselektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta, ki pa nima pomembnih intrinzičnih simpatomimetičnih ali lokalno anestetičnih (stabiliziranje membrane) učinkov in ne deluje neposredno zaviralno na srčno mišico.

V nasprotju z miotiki timololijev maleat na akomodacijo ali velikost zenice vpliva malo ali nič. Spremembe v vidni ostrini zaradi povečane akomodacije so torej neobičajne. Nejasen ali zamegljen vid in slab vid ponoči, ki ju povzročajo miotiki, nista očitna. Poleg tega se pri bolnikih s katarakto izognemo izgubi vida okoli motnjav leč, ki nastanejo zaradi zožitve zenice po uporabi miotikov. Kadar bolnikom zamenjamo miotike z zdravilom TIMOPTIC -XE, je včasih potrebna refrakcija, ko učinki miotikov izginejo.

Kot pri drugih zdravilih proti glavkomu so tudi pri podaljšanem zdravljenju s timololijevim maleatom pri nekaterih bolnikih opazili zmanjšano odzivnost na zdravilo. Vendar v kliničnih raziskavah, v katerih so 164 bolnikov spremljali najmanj tri leta, pomembne razlike v povprečni vrednosti očesnega tlaka po začetnem stabiliziranju niso opazili. To kaže, da se učinek timololijevega maleata na znižanje očesnega tlaka dobro vzdržuje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V študiji plazemskih koncentracij timolola pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli zdravilo TIMOPTIC -XE 5 mg/ml enkrat na dan, je bila sistemska izpostavljenost timololu manjša kot pri tistih, ki so prejeli 5 mg/ml očesno vodno raztopino timololijevega maleata dvakrat na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah, ki so trajale 12 mesecev pri opicah oz. en mesec pri kuncih, ki so lokalno prejeli zdravilo TIMOPTIC -XE, niso opazili nobenih neželenih učinkov na očeh. Peroralni LD₅₀ za timolol je pri mišjih samicah 1190 mg/kg, pri podganjih samicah pa 900 mg/kg. Peroralni LD₅₀ za gelansko gume je pri podganah višji od 5000 mg/kg.

V dveletni študiji peroralnega timololijevega maleata pri podganah se je pojavnost feokromocitoma nadledvičnice pri samcih podgan, ki so dobivali 300 mg/kg/dan (300-kratni največji priporočeni

odmerek za človeka[§]), statistično pomembno povečala ($p < 0,05$). Pri podganah, ki so dobivale peroralne odmerke, ekvivalentne 25- ali 100-kratnim največjim priporočenim peroralnim odmerkom za človeka, podobnih razlik niso opazili.

V doživljenjskih študijah peroralnega dajanja zdravila pri miših se je pri samicah, ki so prejemale 500 mg/kg/dan (500-kratni največji priporočeni odmerek za človeka) statistično pomembno ($p < 0,05$) povečala pojavnost benignih in malignih pljučnih tumorjev, benignih polipov mehurja in adenokarcinomov dojke. Pri samicah miši, ki so prejemale 5 ali 50 mg/kg/dan, do tega ni prišlo. V naknadni študiji pri samicah miši, v katerih so bile posmrtno preiskave omejene na maternico in pljuča, so pri odmerkih 500 mg/kg/dan ponovno opazili statistično pomembno povečanje pojavnosti pljučnih tumorjev.

Povečana pojavnost adenokarcinoma dojke je bila povezana s povišanji serumskega prolaktina. Do tega povišanja je prišlo pri samicah miši, ki so dobivale timolol v odmerku 500 mg/kg/dan, vendar ne pri odmerkih 5 ali 50 mg/kg/dan. Povečana pojavnost adenokarcinoma dojke pri glodalcih je bila povezana z uporabo več drugih zdravil, ki zvišujejo serumski prolaktin. Pri ljudeh niso ugotovili povezave med koncentracijo serumskega prolaktina in tumorji dojke. Poleg tega pri odraslih ženskah, ki so dobivale peroralne odmerke do 60 mg timololijevega maleata (največji priporočeni peroralni odmerek za človeka) ni prišlo do klinično pomembnih sprememb koncentracije serumskega prolaktina.

V študijah gelanske gume, ki so jo do 105 tednov peroralno dajali podganam v koncentracijah do 5 % zaužite hrane in 96-98 tednov mišim v koncentracijah do 3 % zaužite hrane, niso opazili nobenih očitnih znakov toksičnosti in povečanja pojavnosti tumorjev.

V *in vivo* raziskavah pri miših, v mikronukleusnem in citogenetskem preizkusu (v odmerkih do 800 mg/kg) ter *in vitro* v preizkusu neoplastične transformacije celic (v odmerku do 100 mikrogramov/ml) timololijev maleat ni imel mutagenega potenciala. Pri Amesovem testu so bile najvišje uporabljene koncentracije timolola, 5000 ali 10000 mikrogramov/ploščico, povezane s statistično značilno večjo pojavnostjo ($p < 0,05$) mutacij pri testnem sevu TA100 (v sedmih preizkusih replikacije), ne pa pri preostalih treh sevih. V preizkusih s testnim sevom TA100 ni bilo stalnega razmerja odmerok-odziv niti ni razmerje test/kontrola doseglo vrednosti 2, ki je ponavadi kriterij za pozitiven izid Amesovega testa.

V mikronukleusnem preizkusu *in vivo* pri miših gelanska guma v odmerkih do 450 mg/kg ni imela mutagenega potenciala. Gelanska guma v koncentracijah do 20 mg/ml prav tako ni imela zaznavnega mutagenega učinka v naslednjih *in vitro* poskusih:

1) test nekontrolirane sinteze DNA v podganjih jetrnih celicah, 2) test celične mutageneze sesalskih celic V-79 in 3) test kromosomskih aberacij na celicah jajčnikov kitajskih hrčkov.

Pri Amesovem testu gelanska guma v koncentraciji do 1000 mikrogramov/ploščico, kar je meja njene topnosti, ni inducirala 2- ali večkratnega povečanja mutacij glede na kontrolo in torej nima zaznavno mutagenega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

gelanska guma

[§] Največji dnevni priporočeni peroralni odmerek timolola je 60 mg. Ena kapljica zdravila TIMOPTIC - XE 5 mg/ml vsebuje približno 1/300 tega odmerka, tj. okrog 0,2 mg.

trometamol
manitol (E421)
voda za injekcije
benzododecinijev bromid (0,012 %)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo TIMOPTIC -XE se sme uporabljati največ štiri tedne po prvem odprtju plastenke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C. **Ne zamrzujte. (samo OCUMETER PLUS platenka)**
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo TIMOPTIC-XE kapljice za oko, raztopina je na voljo v plastenkah po 2,5 ml. Na voljo sta dve vrsti plastenk.

Bela prosojna platenka iz polietilena nizke gostote (LDPE) s prozorno polietilensko kapalno konico (LLDPE) in belo polipropilensko (PP) zaporko.

ali

OCUMETER PLUS kapalna platenka je prosojna platenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z začepljeno kapalno konico (HDPE) in dvodelnim zamaškom (HDPE). Ena stranska ploskev ima upogljivo rebrasto mesto, ki ga pritismo in tako sprostimo kapljico. Neprozoren bel dvodelni zamašek pri prvi uporabi prebode kapalno konico, potem pa se zapre in predstavlja samostojen zamašek ves čas uporabe. Zaščitni trak služi kot pokazatelj, da platenka še ni bila odprta. Velikost pakiranja: 1 x 2,5 ml (ena platenka z 2,5 ml).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/01531/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 7. 1997

Datum zadnjega podaljšanja: 1. 9. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 12. 2019