

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİMOSOL® göz damlası % 0,25
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL göz damlası 2,5 mg timolole eşdeğer 3,4 mg timolol maleat içerir.

Yardımcı madde:

Benzalkonyum klorür 0,1 mg

Diğer yardımcı maddeler için bakınız bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası
Berrak ve renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TİMOSOL aşağıdakiler gibi göz içi basıncının arttığı durumlarda, basıncın düşürülmesi amacı ile kullanılır;

- Yüksek göz iç basıncı (oküler hipertansiyon) olan hastalarda
- Afakisi olanlar dahil kronik açık açılı glokomu olan hastalarda
- Sekonder glokomu olan bazı hastalarda

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Günde iki kez 1'er damla etkilenen göze uygulanır.

TİMOSOL uzun süreli kullanımlar için uygundur.

Klinik yanıt yetersiz olursa; pozoloji, %0,5'lik form ile günde iki kez 1'er damla olarak düzenlenebilir.

Timolol tedavisine yanıt birkaç haftada stabilleştiği için, tedavi başlangıcından yaklaşık 4 hafta sonra göz içi basıncı tekrar değerlendirilmelidir.

Göz içi basıncının arzu edilen seviyelerde kalması koşulu ile çoğu hastada günde tek doz uygulamaya geçilebilir.

Uygulama şekli:

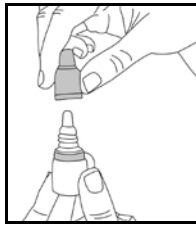
Göze uygulanır.

Göz damlaları genel olarak damlalık ucunun göz veya ciltle temas etmeyeceği biçimde kullanılmalıdır.

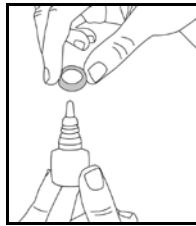
TİMOSOL'ü kullanmadan önce ellerinizi yıkayınız.

Kullanım için aşağıdaki şekilde hareket ediniz:

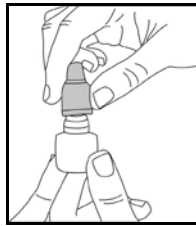
- Kapağı açınız (Şekil 1).
- İlk uygulamada kapağın altındaki halkayı atınız (Şekil 2). Kapağı tekrar tamamen ve sıkıca vidalayınız (Şekil 3). Böylece damlalıktaki zar delinir ve damlalık akmaya başlar.
- Şişeyi baş ve orta parmaklarınız arasında tutarak ters çeviriniz.
- Ters çevrilmiş şişenin üzerine işaret parmağınız ile bir kerede uygulayacağınız hafif basınç ile TİMOSOL'ün bir damlası akacaktır (Şekil 4).
- Kafanızı hafifçe geriye doğru yatırınız. Göz kapağı ve gözünüz arasında bir kese oluşacak kadar parmağınızla alt göz kapağınızı aşağı doğru çekiniz. Damlanın oluşan kese içine damlatılması gerekmektedir (Şekil 5).
- Damlalık ucunu göze yaklaştırmız. Eğer yardımcı olacaksa bir ayna kullanınız.
- Damlalığı gözünüze, göz kapağınıza, gözünüzün etrafındaki yüzeylere veya diğer yüzeylere değdirmeyiniz. Değdirerseniz, damlalığa mikroorganizmalar bulaşabilir.
- TİMOSOL'ü damlattıktan sonra alt göz kapağınızı yavaşça serbest bırakınız, gözünüzü kapatınız ve göz-burun arası bölgeye bir parmağınız ile hafifçe bastırınız (Şekil 6). Bu önlem TİMOSOL'ün vücudun diğer bölgelerine yayılımını önleyecektir.
- Eğer damlayı iki gözünüze de kullanmanız gerekiyorsa yukarıdaki adımları diğer gözünüz için de tekrarlayınız.
- Eğer damla gözünüze gelmezse tekrar deneyiniz.
- Kullandıktan sonra TİMOSOL'ün kapağını sıkıca kapatınız.
- Gözünüz için kullandığınız başka bir ilaç varsa, her iki ilaç uygulaması arasında 10-15 dakikalık ara veriniz.
- Damlalığın ucu sadece bir damla damlatılması için ayarlanmıştır, damlalığın ucunu genişletmeye çalışmayınız.



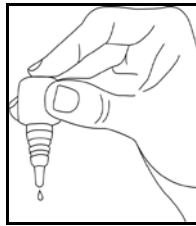
Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3



Şekil 4



Şekil 5



Şekil 6

Uygulama sonrası yaklaşık 2 dakika boyunca gözyaşı kanalına basınç uygulanması veya göz kapaklarının kapalı tutulması ilacın sistemik emilimini azaltır. Böylece sistemik yan etkilerin azalması ve lokal etkinin artması sağlanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda TİMOSOL veya timolol göz damlası kullanımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Verilerin sınırlı olması nedeni ile, timololün yalnızca primer konjenital ve primer juvenil glokomda cerrahi bir yaklaşım için karar verilirken veya cerrahi tedavi başarısız olursa başka bir seçenek bulununcaya kadar, geçici bir süre için kullanılması önerilir.

Pediyatrik hastalarda timolol ile tedavinin riskleri ve faydası ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Kullanım öncesinde sistemik anormalliklerin varlığını sorgulamak üzere ayrıntılı bir pediyatrik öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır.

Klinik verilerin kısıtlı olması nedeni ile spesifik bir doz önerisi verilememektedir.

Eğer faydası olası risklerinden daha fazla ise mümkün olan en düşük etkin madde konsantrasyonu günde bir defa uygulanmalıdır. Eğer bu uygulama ile arzu edilen göz içi basıncı seviyesine ulaşılamıyorsa etkilenen göze en fazla günde iki kez uygulamaya dikkatli bir şekilde geçilebilir. Günde iki kez uygulama yapılacak ise uygulamalar arasında 12 saat olmasına dikkat edilmelidir.

Özellikle yenidoğanlar olmak üzere pediyatrik hastalar ilk uygulamadan sonraki 1-2 saat süresince oküler ve sistemik etkiler açısından yakından gözlenmelidir.

Pediyatrik kullanımlarda etkin maddenin %0,1 konsantrasyonları yeterli olabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Bronşiyal astım ya da bronşiyal astım öyküsü dahil olmak üzere reaktif hava yolları hastalığı.
- Ciddi kronik obstrüktif pulmoner hastalığı
- Sinüs bradikardisi
- Hasta sinüs sendromu
- Sino-atriyal blok
- Bir kalp pili ile kontrol edilemeyen ikinci ya da üçüncü derece atrio-ventriküler blok
- Belirgin kalp yetmezliği
- Kardiyojenik şok
- İlacın etkin maddesi veya diğer herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 6.1)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer topikal oftalmik ajanlar gibi timolol de sistemik olarak absorbe olur. Beta-adrenerjik etkisinden ötürü; tıpkı sistemik kullanılan beta-adrenerjik bloker ajanlarda görüldüğü gibi timolol kullanımında da beta-adrenerjik sistem blokajına bağlı kardiyovasküler, pulmoner ve diğer sistemlere ait advers reaksiyonlar görülebilmektedir. Topikal oftalmik ajan kullanımı sonrası sistemik yan etki görülme insidansı, sistemik kullanılan ajanlara oranla daha düşüktür. Sistemik emilimi azaltmak için bölüm 4.2 ye bakınız.

Kardiyak bozukluklar:

Kardiyovasküler hastalık ve hipotansiyon (örn. Koroner arter hastalığı, Prinzmetal anjina, kalp yetmezliği) öyküsü olan hastalarda beta bloker tedavisi dikkatle değerlendirilmeli; diğer ajanlarla tedavi olasılıkları gözden geçirilmelidir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalar, tedavi süresince mevcut hastalıklarının ve advers reaksiyonların kötüleşmesi açısından dikkatle takip edilmelidir.

İletim zamanına negatif etkisi nedeniyle, beta-blokörler birinci derece kalp bloğu olan hastalara yalnızca dikkatli bir şekilde verilmelidir.

TİMOSOL ile tedaviye başlamadan önce kalp yetmezliği uygun şekilde kontrol altına alınmalıdır. Ciddi kalp hastalığı olan kişiler kalp yetmezliğinin belirtileri açısından gözlenmeli ve nabız sayıları takip edilmelidir.

Vasküler bozukluklar:

Periferik dolaşım bozukluğu/rahatsızlığı (örn. Raynaud hastalığının veya Raynaud sendromunun ağır formları) öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Respiratuvar bozukluklar:

Bazı oftalmik beta-bloker ajanların kullanımı sonrası astım öyküsü olan hastada gelişen bronkokonstriksiyona bağlı ölüm de dahil olmak üzere, solunumsal reaksiyonlar bildirilmiştir.

TİMOSOL hafif/orta derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda dikkatle ve sadece olası yarar, potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır.

Hipoglisemi/diyabet:

Labil diyabet öyküsü olan veya spontan hipoglisemi yatkınlığı olan hastalarda, beta-bloker ajanlar akut hipogliseminin bulgu ve semptomlarını maskeleyebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Beta-bloker ajanlar hipertiroidizm bulgularını da maskeleyebilmektedir.

Korneal hastalıklar

Oftalmik beta-blokerler göz kuruluğunu tetiklemektedir. Korneal hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Diğer beta-bloker ajanlar

Halihazırda sistemik beta-bloker tedavi alan hastada timolol kullanımı; intraoküler basınç üzerindeki etkiyi veya sistemik beta-blokajın sonucu olarak ortaya çıkan etkileri potansiyelize eder. Bu hastalarda tedaviye yanıt dikkatle gözlenmelidir. Aynı anda iki topikal beta-bloker ajanın kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

Beta-adrenoseptör blokeri ajan kullanımına bağlı ciltte kızarma ve/veya göz kuruluğu vakaları rapor edilmiştir. Bildirilen insidans düşük olmakla beraber tedavinin sonlandırılması ile semptomlar düzelmiştir. Ortaya çıkan semptomlar başka şekilde açıklanamıyor ise ilaç kullanımının sonlandırılması düşünülmelidir. Beta blokaj tedavisi tedrici sonlandırılmalıdır.

Anafilaktik reaksiyonlar

Beta bloker kullanan, atopi veya ciddi anafilaktik reaksiyon öyküsü olan hastalar; alerjenlere karşı daha hassas hale gelebileceği gibi anafilaktik reaksiyonda kullanılacak olağan epinefrin (adrenalin) dozlarına da tolerans geliştirmiş olabilir.

Koroid dekolmanı

Aköz humor üretimini baskılayıcı tedaviler (örn. timolol, asetazolamid) sonrası koroid dekolmanı vakaları bildirilmiştir.

Cerrahi anestezi

Beta-bloker oftalmik preparat kullanan hastalarda sistemik beta-agonist etkilerin bloklanabileceği bilgisi (örn. adrenalin kullanımı) anestezi uzmanı ile paylaşılmalıdır.

Konvansiyonel sert kontakt lens kullanan glokom hastalarında TİMOSOL genel olarak iyi tolere edilmektedir. Polimetilmetakrilat (PMMA) haricinde sert lens yapımında kullanılan materyaller ile yapılmış herhangi bir klinik çalışma mevcut değildir.

Dar açılı glokom hastalarında tedavide ilk hedeflenen açının açılmasıdır. Bunun sağlanabilmesi için miyotik ajan kullanılarak pupillerin konstrikasyonu sağlanmalıdır. Timolol, pupil üzerinde az etkili ya da etkisizdir.

Dar açılı glokom vakalarında artmış intraoküler basıncı düşürmek için timolol tek başına kullanılmamalı; miyotik ajan ile kombine edilmelidir.

Timolol maleat göz damlalarını uzun süreli kullanan hastalarda, hipotansif oküler yanıtta azalma olduğu bildirilmiştir.

Kas güçsüzlüğü: Beta-adrenerjik blokajın, bazı miyastenik semptomlarla (örn. diplopi, pitozis, yaygın güçsüzlük) seyreden kas güçsüzlüğü durumlarını potansiyelize ettiği bildirilmiştir. Miyastenia gravis veya miyastenik sendrom öyküsü olan hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirdiği durumlar nadiren bildirilmiştir.

Hastalar, damlalığın ucunun göze veya çevre yapılara değdirilmemesi hususunda bilgilendirilmelidir.

Hastalar; düzgün muhafaza edilmeyen solüsyonların oküler enfeksiyonlara yol açan bakteriler tarafından kontamine olma riski taşınması açısından bilgilendirilmelidir. Kontamine solüsyonların kullanımı körlüğe kadar gidebilen ciddi hasarlara yol açabilmektedir.

Hastalar, tedavi esnasında gelişebilecek herhangi bir oküler durumda (örn. travma, oküler cerrahi veya enfeksiyon) en kısa sürede hekime başvurmaları ve halihazırda devam eden tedavinin devam edip etmeyeceğini danışmaları hususunda bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Topikal oftalmik solüsyonların çoklu doz şişelerinin kullanımına bağlı olarak gelişen bakteriyel keratit vakaları bildirilmiştir. Şişeler, korneal hastalığı veya oküler epitelyal yüzey bozukluğu olan hastalar tarafından gayriihtiyari olarak kontamine edilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Timolol genç glokom hastalarında genel olarak dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Ebeveynler, potansiyel yan etkiler konusunda gerektiğinde tedaviyi sonlandırmaları açısından bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8). Örneğin, öksürük veya hırıltıya dikkat edilmelidir.

Apne ve Cheyne-Stokes solunumu gelişme ihtimali olduğundan ilaç yenidoğan, bebek ve küçük çocuklarda aşırı dikkatli kullanılmalıdır. Timolol kullanan yenidoğanlarda taşınabilir apne monitörü kullanılabilir.

TİMOSOL, benzalkonyum klorür içerdiğinden dolayı, göz irritasyonuna neden olabilir. Yumuşak kontak lenslerle temasından kaçınınız. Benzalkonyum klorür yumuşak lenslerde renk değişimi meydana getirebilir. Uygulamadan önce kontak lensi çıkartınız ve lensi takmak için en az 15 dakika bekleyiniz. Yumuşak kontakt lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Timolol ile etkileşen ilaçlar açısından spesifik bir çalışma yapılmamıştır.

Oral kalsiyum kanal blokleri, beta-adrenerjik bloker ajanlar, antiaritmikler (amiodaron dahil), dijital glikozitleri, rauwolfia alkaloidleri, parasempatomimetikler ve guanetidin ile birlikte kullanımı; hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardi ile sonuçlanan additif etkileşim potansiyeli taşımaktadır.

Her ne kadar timolol pupil üzerinde yok sayılabilecek etki/etkisiz kabul edilse de oftalmik bet-bloker ajanlar veya epinefrinle eşzamanlı kullanımı sonucu midriazis gelişen vakalar bildirilmiştir.

Timololün, CYP2D6 inhibitörleri (kinidin, floksetin, paroksetin) ile kombine kullanımının sistemik beta-blokajı (azalmış kalp atımı, depresyon) potansiyelize ettiği bildirilmiştir.

Oral beta-adrenerjik bloker ajan kullanımı, klonidinin geri çekilmesine bağlı rebound hipertansiyonu alevlendirebilir.

Rezerpin gibi katekolamin-azaltıcı ilaç kullanan hastalarda beta-bloker kullanımı yakın gözlem gerektirir. Additif etkileşim sonucu hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardi gelişme olasılığı vardır ve buna bağlı olarak vertigo, senkop veya postural hipotansiyon gelişebilir.

Kalp fonksiyonları normal olan hastalarda oral kalsiyum kanal blokeri ilaçlarla beta-bloker kombine tedavisi sorun teşkil etmezken; kalp fonksiyonları bozulmuş hastalarda dikkat edilmelidir.

Beta-bloker tedavi alan hastalarda oral kalsiyum kanal blokeri ajan başlanması durumunda hipotansiyon, AV iletim bozukluğu ve sol ventriküler yetmezlik gelişme riski mevcuttur.

Kardiyovasküler yan etkiler, kullanılan kalsiyum kanal blokerinin cinsine bağlıdır. Nifedipin gibi dihidropiridin türevleri hipotansiyona yol açarken; verapamil veya diltiazem daha sıklıkla AV iletim bozukluğuna veya sol ventriküler yetmezliğe yol açmaktadır.

İntravenöz kalsiyum kanal blokerleri, beta-adrenerjik bloker ajan kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Diltiazem veya verapamil ile beta-adrenerjik bloker veya dijitallerin eşzamanlı kullanımı; AV iletim zamanında uzamaya yol açabilir.

Beta-blokerler, antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkilerini artırabilir. Beta-blokerler, hipogliseminin bulgu ve semptomlarını maskeleyebilir (bkz. bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar ile ilgili olarak herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ile ilgili yeterli klinik veri mevcut değildir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. TİMOSOL açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Sistemik emilimi azaltmak için bölüm 4.2'ye bakınız.

Epidemiyolojik çalışmalar malformatif etki göstermemiştir, ancak beta blokörler oral yoldan uygulandığında intrauterin büyümede gecikme riski görülmüştür. Ayrıca beta blokörler doğuma dek uygulandığında yenidoğanda beta blokaj belirti ve bulguları (örn. bradikardi, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve hipoglisemi) görülmüştür. Bu nedenle, yeni doğanlar doğum sonrası birkaç gün için dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir.

TİMOSOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Oküler uygulama sonrası timolol anne sütüne geçer. Emziren annelerin ya timolol kullanmayı ya da emzirmeyi bırakma kararı, ilacın anne için önemine dayanmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik olmayan veriler, timololün erkek veya kadın fertilitesi üzerindeki herhangi bir etkisini göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu tıbbi ürünün araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Araç sürerken veya farklı makineleri kullanırken zaman zaman refraktif değişiklikler, diplopi, pitozis, sık sık hafif ve geçici bulanık görme atakları ve ara sıra baş dönmesi veya yorgunluk atakları dahil olmak üzere görme bozukluklarının meydana gelebileceği dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar ve satış sonrası gözetim çalışmalarından elde edilen verilere göre istenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın : 10 hastanın en az birinde görülebilir.

Yaygın : 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.

Yaygın olmayan: 100 hastanın birinden az, fakat 1.000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Seyrek : 1.000 hastanın birinden az, fakat 10.000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Çok seyrek : 10.000 hastanın birinden az görülebilir.

Bilinmiyor : Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Topikal olarak uygulanan diğer oftalmik ilaçlar gibi topikal uygulanan timolol de emilerek sistemik dolaşıma geçer. Bu nedenle, topikal olarak uygulanan timolol, sistemik olarak uygulanan beta blokör ilaçlarda görülen advers etkilere benzer etkilere neden olabilir. Topikal oftalmik uygulamada karşılaşılan advers etkilerin insidansı, sistemik uygulamalarda karşılaşılanlara göre daha düşüktür.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, bu veya diğer timolol maleat içeren formülasyonlarla yapılmış klinik çalışmalarda veya ilacın piyasaya verilmesinden sonra bildirilmiştir. Sistemik uygulanan timolol maleat ile yapılan klinik çalışmalarda ek yan etkiler bildirilmiştir, bu yan etkiler oftalmik olarak uygulanan timolol maleatın potansiyel yan etkileri olarak düşünülebilir. Ayrıca, oftalmik beta bloker sınıfında görülen ve potansiyel olarak TİMOSOL ile de ortaya çıkabilecek advers reaksiyonlar da listelenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Sistemik

Bilinmiyor: Non trombositopenik purpura

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Oküler

Seyrek: Sistemik lupus eritematosuz

Bilinmiyor: Pruritus dahil sistemik alerjik reaksiyonlar

Sistemik

Bilinmiyor: Anafilaksi dahil alerjik reaksiyonların belirti ve bulguları, anjioödem, ürtiker, lokal ve genel döküntü, anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Oküler

Bilinmiyor: Hipoglisemi

Sistemik

Bilinmiyor: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Oküler

Yaygın olmayan: Depresyon

Seyrek: Uykusuzluk, kabus görme, hafıza kaybı

Bilinmiyor: Halüsinasyon

Sistemik

Bilinmiyor: Konsantrasyon azalması, rüyalarda artma

Sinir sistemi hastalıkları

Oküler

Yaygın: Baş ağrısı, sersemleme

Yaygın olmayan: Bayılma

Seyrek: Serebrovasküler olay, serebral iskemi, miyastenia gravis belirti ve bulgularında artış

Bilinmiyor: Parestezi

Sistemik

Bilinmiyor: Vertigo, bölgesel güçsüzlük

Göz hastalıkları

Oküler

Yaygın: Oküler tahriş belirti ve bulguları (örneğin yanma, sızlama, kaşıntı, gözde yaşarma, kızarıklık), konjonktivit, blefarit, keratit, göz kuruluğu, kornea duyarlılığında azalma, bulanık görme

Yaygın olmayan: Refraktif değişiklikler (bazı durumlarda miyotik tedavinin durdurulması nedeniyle)

Seyrek: Diplopi, pitozis ve filtrasyon cerrahisi sonrası koroid dekolmanı gibi görme bozuklukları (bkz. bölüm 4.4).

Bilinmiyor: Kornea erozyonu

Ciddi korneal hasarı olan hastalarda, fosfat içeren göz damlalarının kullanımına bağlı olarak, çok seyrek olarak korneal kalsifikasyon bildirilmiştir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Oküler

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Oküler

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Göğüs ağrısı, aritmi, kalp bloğu, konjestif kalp yetmezliği, çarpıntı, kardiyak arrest, ödem

Bilinmiyor: Kalp yetmezliği

Sistemik

Bilinmiyor: Atriyoventriküler blok (ikinci veya üçüncü derece), sino-atriyal blok, pulmoner ödem, arteriyel yetmezliğin kötüleşmesi, anjina pektorisin kötüleşmesi, vazodilatasyon

Vasküler hastalıklar

Oküler

Seyrek: Klodikasyon, hipotansiyon, Raynaud fenomeni, ayak ve ellerde soğuma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Oküler

Yaygın olmayan: Dispne

Seyrek: Bronkospazm (özellikle daha önce bronkospastik hastalığı olanlarda), solunum yetmezliği, öksürük

Sistemik

Bilinmiyor: Raller

Gastrointestinal hastalıklar

Oküler

Yaygın olmayan: Bulantı, dispepsi

Seyrek: Diyare, ağız kuruluğu

Bilinmiyor: Disguzi, karın ağrısı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Oküler

Seyrek: Alopesi, psöriyazis benzeri döküntü veya psöriyazisin şiddetlenmesi

Bilinmiyor: Deride döküntü

Sistemik

Bilinmiyor: Terleme, eksofoliyatif dermatit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Oküler

Bilinmiyor: Miyalji

Sistemik

Seyrek: Artralji

Üreme ve meme hastalıkları

Oküler

Seyrek: Libidoda azalma, Peyronie hastalığı

Bilinmiyor: İmpotans gibi seksüel fonksiyon bozukluğu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Sistemik

Bilinmiyor: İşeme zorlukları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Oküler

Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk

Sistemik

Bilinmiyor: Ekstremitte ağrısı, egzersiz toleransında azalma

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İntoksikasyon semptomları

Timolol ile, sersemleme, baş ağrısı, nefes darlığı, bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm, akut kalp yetmezliği ve kalp durması gibi sistemik beta-adrenerjik blokörlerle görülenlere benzer sistemik etkilerle sonuçlanan aşırı doz aşımı bildirimleri olmuştur (bkz.bölüm 4.8).

Doz aşımı durumunda;

- 1- Yutulmuş ise gastrik lavaj önerilir. Çalışmalar timololün kolayca diyaliz olmadığını göstermiştir.
- 2- Semptomatik bradikardi: vagal blokajı indüklemek için intravenöz olarak 0,25 ila 2 mg atropin sülfat kullanılmalıdır. Bradikardi devam ederse, intravenöz izoprenalin hidroklorür dikkatli uygulanmalıdır. Refrakter vakalarda, kalp pili kullanımı düşünülebilir.
- 3- Hipotansiyon: dopamin, dobutamin veya noradrenalin gibi bir semptomimetik baskılayıcılar kullanılmalıdır. Refrakter vakalarda, glukagon kullanımının faydalı olduğu bildirilmiştir.
- 4- Bronkospazm: izoprenalin hidroklorür kullanılmalıdır. Aminofilin ile ek terapi düşünülebilir.
- 5- Akut kalp yetmezliği: dijital, diüretikler ve oksijen ile konvansiyonel tedavi derhal yapılmalıdır. Refrakter olgularda intravenöz aminofilinin kullanılması önerilmektedir. Takiben ve gerekirse, faydalı olduğu bildirilen glukagon kullanılabilir.
- 6- Kalp bloğu (ikinci veya üçüncü derece): izoprenalin hidroklorür veya kalp pili kullanılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler/Antiglokom ilaçları ve miyotikler/Beta blokör ajanlar
ATC-kodu: S01ED01

Etki mekanizması

Timolol maleat, beta-adrenerjik reseptöre reversibl bağlandığından, bu reseptörün stimülasyonundan doğan normal biyolojik yanıtın oluşmasını engeller. Bu spesifik kompetitif antagonizm, beta-adrenerjik reseptörün agonist aktivitesinin, endojen veya ekzojen kaynaklardan köken alması fark etmeksizin, tetiklenmesini inhibe eder. Ortamdaki agonist konsantrasyonunun artırılması, bu blokajı ortadan kaldırarak normal biyolojik yanıtın yeniden alınmasını sağlar.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Miyotiklerin aksine, timolol akomodasyon veya pupil genişliğine çok az etkili veya hiç etkisi olmadan göz içi basıncını azaltır. Kataraktı olan hastalarda lentiküler opasitelerin çevresinden sağlanabilen görme yetisinin pupil konstriksiyonuna bağlı olarak nispeten azalması bu sayede engellenir. Hasta tedavisini bir miyotikten timolole değiştirirken, miyotiğin etkisi geçtikten sonra refraksiyon kusurunun değerlendirilmesi gerekebilir. Bazı hastalarda uzun süreli timolol kullanımı sonrası yanıtın azaldığı bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda timolol (günde 2 kez 1 damla %0.25, %0.5) kullanımı ile ilgili oldukça sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Yaşları 12 gün-5 yaş arası değişen 105 çocukla yapılan (timolol için n:71), 12 haftaya kadar bir tedavi süresi olan, çift maskeli, randomize

küçük bir klinik çalışmada, primer konjenital ve primer juvenil glokom endikasyonlarının kısa süreli tedavisinde timololün etkili olduğuna dair bulgular saptanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tek bir dozdan sonra göz içi basıncındaki düşüşün başlangıcı yarım saat içinde gözlenebilir. Maksimum etki bir veya iki saat içinde ortaya çıkar; göz içi basıncının önemli ölçüde düşmesi, tek bir dozla 24 saate kadar uzun bir süre korunabilir.

Emilim:

Plazma ilaç konsantrasyonu çalışmalarında, %0.5'lik timolol maleat oftalmik çözeltisinin günde iki kez uygulanması sonrasında timolole sistemik olarak maruz kalma oranları belirlenmiştir. Sabah dozunun izleyen ortalama doruk plazma konsantrasyonu 0,46 ng/ml ve öğleden sonraki dozu izleyen ortalama doruk plazma konsantrasyonu da 0,35 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Dağılım:

Timolol plazma proteinlerine çok az oranda bağlanmakta olup, plasenta ve süte geçer. Plazma yarı - ömrü 4 saat olarak bildirilmiştir. Sistemik dolaşıma karışan miktarları ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Timolol büyük oranda karaciğerde metabolize edilir.

Eliminasyon:

Metabolitleri bazı değişmemiş timolol ile birlikte idrarla atılır. Timolol hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doz orantısallığı gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Sistemik

Farmakokinetik parametreler hipertansif hastalarda ve çoklu dozları takiben değişmemektedir. Timololün metabolizma hızı bireyler arası değişkenlik gösterir. Zayıf metabolize edicilerde (yaklaşık %10), hızlı metabolize edicilere oranla daha yüksek plazma düzeyleri ve daha yavaş eliminasyon görülür. Bununla birlikte, plazma konsantrasyonları ve yarılanma ömrü bireyler arasında tekrarlanabilir. Terapötik yanıt ve advers etkilerin bazıları timololün plazma konsantrasyonlarına bağlı olduğundan yavaş metabolize edicilerde normale göre daha düşük dozların kullanılması gerekebilir.

Topikal

Pediyatrik popülasyon

Her göz damlasının %80 oranında nazolakrimal sisteme geçtiği; nazal mukoza, konjonktiva, nazolakrimal kanal, orofarenks, bağırsaklar veya artmış gözyaşı akışına bağlı ciltten emilmek suretiyle sistemik dolaşıma katılabildiği erişkin verileriyle ispatlanmıştır.

Çocuklardaki kan hacminin yetişkinlerdekinden daha küçük olması nedeniyle, dolaşımdaki konsantrasyonun daha yüksek olabileceği dikkate alınmalıdır. Ek olarak, yenidoğanlar henüz olgunlaşmamış metabolik enzim yollarına sahiptir ve bu, eliminasyon yarılanma ömründe bir artışa ve advers etkilerin potansiyalize olmasına neden olabilir.

Çocuklarda, özellikle infantlarda, %0,25 lik preparat uygulaması sonrası plazma timolol seviyelerinin, erişkindeki %0,5 lik preparat uygulaması sonrası konsantrasyonlardan oldukça yüksek olduğunu, buna bağlı olarak özellikle bronkospazm ve bradikardi gibi yan etkilerin gelişme riskinin artabileceğini gösteren sınırlı sayıda veri mevcuttur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sırası ile bir ve iki yıl süren çalışmalarda topikal olarak timolol uygulanan tavşanlarda ve köpeklerde oküler advers etki gözlenmemiştir. İlacın Oral LD50'si, dişi fare ve sıçanlarda sırası ile 1,19 ve 900 mg/kg'dır.

Karsinogenez, mutajenez, fertilitenin bozulması

Timolol maleatın 2 yıl boyunca erkek sıçanlara 300 mg/kg/gün (insanlar için önerilen maksimal dozun 300 katı) oral olarak verildiği çalışmada, adrenal bez feokromasitoma insidansında, istatistiksel olarak anlamlı bir ($p \leq 0,05$) artış görüldü. Sıçanlarda insanlar için önerilen maksimal oral dozun 25 veya 100 kez fazlasının kullanımıyla bu tip değişiklikler oluşmadı.

Farelere ömürleri boyunca oral yoldan 500 mg/kg/gün (insanlarda önerilen maksimum dozların 500 katı) uygulama ile benign ve malign pulmoner tümör, benign uterin polip ve meme adenokarsinomu insidansında istatistiksel ($p \leq 0,05$) olarak anlamlı artışlar olmuştur, ancak bu artışlar 5 veya 50 mg/kg/gün ile gözlenmemiştir. Dişi fareler ile post-mortem dönemde yapılan, uterus ve akciğer değerlendirmeleri ile sınırlı bir sonraki çalışmada da 500 mg/kg/gün uygulama ile pulmoner tümör insidansında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir.

5 veya 50 mg/kg/gün timolol uygulaması ile gözlenmeyen ancak 500 mg/kg/gün uygulaması ile dişi farelerde artan meme adenokarsinomu gelişimi serum prolaktin seviyelerindeki yükselmeler ile ilişkilendirilmiştir. Kemirgenlerde meme adenokarsinomlarının artan insidansı, serum prolaktinini yükselten birkaç başka terapötik ajanın uygulanmasıyla da ilişkilendirilmiştir, ancak insanlarda serum prolaktin seviyeleri ile meme tümörleri arasında hiçbir korelasyon kurulmamıştır. Ayrıca, insanlarda önerilen maksimum oral doz olan 60 mg'a kadar timolol maleatın oral yoldan uygulandığı yetişkin kadın deneklerde, serum prolaktininde klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Timolol maleat, *in vivo* (fare) mikronukleus testinde, sitogenetik testte (800 mg/kg' a kadarki dozlar) ve *in vitro* neoplastik hücre transformasyon testinde /100 mcg/ml'ye kadar değerlendirildiğinde mutajenik potansiyele sahip değildi. Ames testlerinde yüksek timolol konsantrasyonları (5.000 veya 10.000 mcg/plak) kullanıldığında, diğer suşlarda olmamasına karşın test edici suş TA100 ile (yedi testte) revertantlarda istatistiksel olarak anlamlı artış

gözlendi. Test suşu olan TA100 ile yapılan çalışmalarda tutarlı bir doz-yanıt ilişkisi gözlenmedi ve testin kontrole göre revertant oranı 2'ye ulaşmadı. Genellikle 2 oranı pozitif bir Ames testi için kriter olarak kabul edilir.

Sıçanlardaki üreme ve fertilitite çalışmalarında, insanlarda önerilen maksimum oral dozun 150 katına kadar olan dozlarda erkek veya dişi fertilitesi üzerinde herhangi olumsuz bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum fosfat dihidrat
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
Benzalkonyum klorür
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Benzalkonyum klorür yumuşak kontakt lenslerde birikebilir; bu nedenle benzalkonyum klorürü içeren tüm göz damlalarının uygulanması esnasında gözde kontakt lens bulunmamalıdır. İlaç damlatıldıktan en az 15 dakika sonra kontakt lensler tekrar göze takılabilir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

TİMOSOL açıldıktan sonra 15 gün içinde kullanılmalıdır.

İlaç son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır (ambalaj veya etiket üzerinde yer almaktadır).

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, beyaz polipropilen kapak ile kapatılmış, kendinden damlalıklı, şeffaf, LDPE şişede 5 mL solüsyon ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Genel kural olarak, göz damlaları kullanılırken damlalık ucunun göz veya ciltle temas etmesinden kaçınılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
34398 Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

137/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.11.1985

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ