

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Timalen 2,5 mg/ml kapi za oko, otopina
Timalen 5 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Timalen 2,5 mg/ml kapi za oko, otopina

1 ml kapi za oko, otopine sadrži 2,5 mg timolola u obliku timololmaleata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: benzalkonijev klorid (0,1 mg/ml), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (8,92 mg/ml), natrijev hidrogenfosfat, bezvodni (8,12 mg/ml).

Timalen 5 mg/ml kapi za oko, otopina

1 ml kapi za oko, otopine sadrži 5 mg timolola u obliku timololmaleata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: benzalkonijev klorid (0,1 mg/ml), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (8,36 mg/ml), natrijev hidrogenfosfat, bezvodni (7,62 mg/ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Timalen je blokator beta-adrenergičkih receptora koji se primijenjen lokalno koristi u liječenju bolesnika s povišenim očnim tlakom (bolesnici s očnom hipertenzijom, kroničnim glaukomom otvorena kuta te s afakičnim glaukomom i nekim oblicima sekundarnog glaukoma).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena je početna doza Timalena jedna kap 2,5 mg/ml otopine u oko dva puta dnevno. Ako klinički odgovor nije zadovoljavajući doza se može povisiti na jednu kap 5 mg/ml otopine u oko, dva puta dnevno.

Ukoliko učinak i dalje nije zadovoljavajući uz primjenu maksimalne doze lijeka, Timalen se može istodobno primjenjivati s drugim antiglaukomskim lijekom. Primjena dva lokalna beta-blokatora ne preporučuje se (vidjeti dio 4.4.).

Intraokularni tlak treba kontrolirati 4 tjedna od početka terapije (djelovanje Timalena stabilizira se tijekom 4 tjedna). Uz pretpostavku da je kontrola očnog tlaka zadovoljavajuća, doza Timalena može se smanjiti na jednom dnevno.

Ukoliko se koristi neki drugi blokator beta receptora, potrebno ga je prekinuti dan ranije te započeti

sljedeći dan s jednom kapi Timalena 2,5 mg/ml dva puta dnevno. Doza se može povisiti na jednu kap 5 mg/ml otopine dva puta dnevno ukoliko odgovor nije zadovoljavajući.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena u djece.

Starije osobe

Gore navedeno doziranje odnosi se i na starije bolesnike.

Način primjene

Za oko.

Nakon skidanja zatvarača s bočice, ako je zaštitni obruč za evidenciju otvaranja klimav, treba ga ukloniti prije primjene lijeka.

U medijalni kut svakog oka ukapa se po jedna kap. Lagani pritisak u području suzne vrećice ili zatvaranje kapaka na 2 minute odmah nakon primjene kapi smanjit će mogućnost sistemske apsorpcije Timalena. Navedena mjera može dovesti do smanjenja učestalosti sistemskih nuspojava i povećanja lokalnog učinka.

4.3. Kontraindikacije

Primjena Timalena kontraindicirana je u bolesnika s:

- poznatom preosjetljivošću na timolol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- reaktivnom bolešću dišnih putova uključujući bronhalnu astmu ili anamnezu bronhalne astme,
- teškom kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB)
- sinus bradikardijom, sindromom bolesnog sinusnog čvora, AV blokom II i III stupnja (koji nije kontroliran elektrostimulatorom)
- očitim zatajenjem srca, kardiogenim šokom

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i ostali lokalni antiglaukomijski lijekovi i timolol se može absorbirati sistemski te izazvati nuspojave poput ostalih beta-blokatora.

Kardiovaskularne, plućne i druge nuspojave prijavljene kod primjene sistemskih beta-adrenergičkih blokatora mogu se javiti i kod primjene lokalnog beta-blokatora. Ipak, učestalost sistemskih nuspojava nakon lokalne primjene u oku niža je od one kod sistemske primjene beta-adrenergičkih blokatora. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Poremećaji srca

U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (koronarna srčana bolest, Prinzmetalova angina, zatajenje srca) i hipotenzijom, potrebno je kritički razmotriti terapiju beta-blokatorom i razmotriti terapiju drugim djelatnim tvarima. Te bolesnike treba pratiti zbog mogućeg pogoršanja kardiovaskularne bolesti ili razvoja nuspojava.

S obzirom na negativan utjecaj beta-blokatora na srčano provođenje, treba ih primjenjivati s oprezom u bolesnika s AV blokom I stupnja.

Vaskularni poremećaji

Bolesnike s teškim smetnjama/poremećajima periferne cirkulacije (teži oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudov sindrom) treba liječiti s oprezom.

Respiratorni poremećaji

Respiratorne nuspojave, uključujući i smrt radi bronhospazma u bolesnika s astmom, zabilježene su u nekih bolesnika koji su koristili lokalni beta-blokator u terapiji glaukoma.

Timalen treba s oprezom koristiti u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB) i samo ukoliko je korist primjene veća od rizika po bolesnika.

Hipoglikemija/šećerna bolest

Beta-blokatori se trebaju s oprezom koristiti u bolesnika sklonih spontanoj hipoglikemiji ili u bolesnika s nestabilnom šećernom bolesti, s obzirom da beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Također, beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome hipertireoze.

Bolesti rožnice

Beta-blokatori za primjenu u oku mogu izazvati suhoću oka te je potreban oprez u bolesnika s bolestima rožnice.

Ostali beta-blokatori

Učinak na očni tlak ili poznati učinci sistemske beta-blokade mogu biti potencirani ukoliko se timolol primjeni u bolesnika koji već uzimaju sistemske beta-blokatore. Te bolesnike treba pomno pratiti. Ne preporučuje se primjena dva lokalna beta-blokatora (vidjeti dio 4.5.).

Anafilaktičke reakcije

Bolesnici koji koriste beta-blokator, a imaju u anamnezi podatak o preosjetljivosti ili podatak o anafilaktičkoj reakciji na različite alergene, mogu jače reagirati na ponovnu izloženost alergenu i ne reagirati na uobičajenu dozu adrenalina koji se koristi u liječenju anafilaktičke reakcije.

Odvajanje žilnice

U bolesnika koji su primali lijekove za sprečavanje stvaranja očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) zapaženo je odvajanje žilnice nakon postupaka filtracije.

Kirurška anestezija

Lokalno primijenjeni beta-blokator može blokirati učinak sistemskog beta-agonista (npr. adrenalina). Anestezijolog treba biti obaviješten ukoliko bolesnik uzima timolol za liječenje glaukoma.

Mišićna slabost

Zabilježeno je da blokada beta-adrenergičkih receptora može potencirati mišićnu slabost i izazvati simptome nalik mijasteniji (diplopija, ptoza, opća slabost). Timolol je u rijetkim slučajevima povećao mišićnu slabost u nekih bolesnika s mijastenijom gravis ili simptomima mijastenije.

Prekid liječenja

Prekid liječenja beta-blokatorom treba biti postupan.

Ostalo

U bolesnika s glaukomom zatvorena kuta Timalen treba koristiti istodobno s miotikom.

Prijavljeni su slučajevi smanjenja okularnog hipotenzivnog učinka u nekih bolesnika na produljenoj terapiji timololom.

Ukoliko se u bolesnika javi trauma oka, infekcija ili operativni zahvat, potrebno se javiti liječniku radi konzultacije radi daljnje primjene otopine.

Prilikom korištenja lijeka treba paziti na slučajnu kontaminaciju otopine. Prijavljeni su slučajevi bakterijskog keratitisa u bolesnika koji su koristili multidozni spremnik. Međutim, većina tih bolesnika imala je oštećenje epitela oka.

Timalen se uglavnom dobro podnosi u bolesnika koji nose tvrde kontaktne leće.

Timalen kapi za oko sadrže konzervans benzalkonijev klorid. Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Potrebno je ukloniti kontaktne leće

prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća.

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena.

Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Specifična ispitivanja interakcija s timololom nisu provedena.

Potencijalno aditivni učinak s posljedicom hipotenzije i/ili izražene bradikardije može se očekivati kod primjene lokalnog beta-blokatora s oralno primijenjenim blokatorom kalcijevih kanala, beta-blokatorom, antiaritmikima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimetikima, gvanetidinom.

Preporuča se pomno nadzirati bolesnike koji primaju beta blokatore zajedno s lijekovima poput rezerpina koji iscrpljuje kateholamin, zbog mogućeg dodatnog učinka i izazivanja hipotenzije i/ili bradikardije.

Potencijalna sistemska beta blokada (npr. bradikardija, depresija) zabilježena je kod istodobne primjene timolola s CYP2D6 inhibitorima (npr. kinidin, fluoksetin ili paroksetin).

Midrijaza je zabilježena u pojedinim slučajevima kod istodobne primjene lokalnih beta-blokatora s adrenalinom.

Klonidin: povećan je rizik od „rebound“ hipertenzije nakon ukidanja klonidina.

Anestetici: povećan je rizik depresije miokarda i hipotenzije zbog blokade srčanog odgovora na refleksne simpatičke podražaje.

Cimetidin, hidralazin, fenotiazini i alkohol: mogu povećati razinu timolola u plazmi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je neophodno.

Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka ispitivanja nisu pokazala učinak na razvoj malformacija. Međutim, pokazala su rizik od usporenja fetalnog rasta kod oralne primjene beta-blokatora. Znakovi i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres, hipoglikemija) zabilježeni su u novorođenčeta u slučajevima kada su se beta-blokatori primjenjivali do poroda. Ukoliko se Timalen primjenjuje do poroda, novorođenče treba pažljivo pratiti prvih dana po porodu.

Dojenje

Timolol, lokalno primijenjen, kao i ostali beta-blokatori, izlučuje se u majčino mlijeko. Međutim, primjenom terapijskih doza timolola u kapima za oči nije vjerojatno da će se postići koncentracije u majčinom mlijeku koje bi mogle izazvati simptome beta-blokade u djeteta.

Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Uz ispravnu uporabu, Timalen nema utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Treba upozoriti bolesnike da se mogu javiti poremećaji vida, prolazne iritacije oka, suženje oka, umor i omaglica.

4.8. Nuspojave

Poput ostalih lokalno primijenjenih lijekova u oko, timolol se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. To može izazvati slične nuspojave koje su zabilježene kod sistemski primijenjenih beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon lokalne primjene beta-blokatora znatno je niža nego kod sistemske primjene. Navedene nuspojave zabilježene su unutar skupine beta-blokatora za očnu primjenu.

Poremećaji imunološkog sustava:

Sistemske alergijske reakcije uključujući angioedem, urtikariju, generalizirani ili lokalizirani osip, svrbež, anafilaktička reakcija.

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Hipoglikemija.

Psijatrijski poremećaji:

Nesanica, depresija, noćne more, gubitak pamćenja, halucinacije.

Poremećaji živčanog sustava:

Sinkopa, cerebrovaskularni inzulit, cerebralna ishemija, omaglica, povećan broj znakova i simptoma mijastenije gravis, parestezije, glavobolja.

Poremećaji oka:

Iritacija oka (npr. pečenje, bockanje, svrbež, suženje oka, crvenilo), blefaritis, keratitis, zamagljen vid, odvajanje žilnice nakon filtracijskog operativnog zahvata (vidjeti dio 4.4.), suho oko, smanjena osjetljivost rožnice, erozije rožnice, diplopija, ptoza

Srčani poremećaji:

Bradikardija, bol u prsnoj koži, palpitacije, edemi, aritmija, kongestivno zatajenje srca, AV blokovi, srčani arest, zatajenje srca.

Krvožilni poremećaji:

Hipotenzija, Raynaudov fenomen, hladne ruke i stopala

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Bronhospazam (pretežno u bolesnika s već postojećom bronhospastičnom bolesti), dispneja, kašalj, kongestija nosa.

Poremećaji probavnog sustava:

Poremećaj osjeta okusa, mučnina, proljev, dispepsija, suha usta, bol u trbuhu, povraćanje.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Alopecija, pogoršanje psorijaze ili osip sličan psorijazi, kožni osip.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Mialgija.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Seksualna disfunkcija, smanjen libido.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Astenija, umor.

U nekih bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnice vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi kalcifikacije

rožnice povezani s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate.

Sljedeće su nuspojave prijavljene, ali nije ustanovljena uzročna veza s timolol kapima za oko:

Poremećaji metabolizma i prehrane: anoreksija.

Psijatrijski poremećaji: poremećaji ponašanja, uključujući smetenost, halucinacije, tjeskobu, dezorijentiranost, nervozu, somnolenciju, psihičke poremećaje.

Poremećaji oka: afakični cistoidni makularni edem.

Srčani poremećaji: pogoršanje angine pectoris.

Krvožilni poremećaji: hipertenzija, plućni edem.

Poremećaji probavnog sustava: retroperitonealna fibroza.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: pemfigoid.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki: impotencija.

Sljedeće su nuspojave zabilježene kod oralne primjene timolola te se potencijalno mogu javiti i kod lokalne primjene:

Poremećaji krvi i limfnog sustava: ne-trombocitopenična purpura.

Poremećaji metabolizma i prehrane: gubitak težine, hiperglikemija.

Poremećaji živčanog sustava: vrtoglavica.

Psijatrijski poremećaji: smanjena koncentracija.

Poremećaji uha: tinitus.

Krvožilni poremećaji: arterijska insuficijencija (periferna), vazodilatacija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta: škripanje, opstrukcija bronha.

Poremećaji jetre i žuči: hepatomegalija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: iritacija kože, abnormalna pigmentacija, znojenje.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva: bol u ekstremitetima, artralgija.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava: dizurija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: smanjenje tolerancije napora.

Sljedeće nuspojave su prijavljene za ostale beta-blokatore i treba ih uzeti u obzir kao potencijalne nuspojave timolola kod okularne primjene:

Poremećaji imunološkog sustava: febrilitet praćen bolovima u mišićima, grloboljom, laringospazmom i respiratornim distresom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava: agranulocitoza, trombocitopenična purpura.

Psijatrijski poremećaji: katatonija, akutni reverzibilni sindrom (dezorijentiranost, gubitak pamćenja, emocionalna nestabilnost, kvantitativni poremećaj svijesti, smanjenje psihičkih sposobnosti).

Poremećaji probavnog sustava: tromboza mezenterijalnih arterija, ishemijski kolitis.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki: Peyronijeva bolest.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja Timalenom može doći do bronhospazma, bradikardije, hipotenzije te akutnog zatajenja srca.

Slučajevi predoziranja liječe se u bolničkim uvjetima:

- ispiranje želuca, ukoliko je uzet per os. Timolol se ne odstranjuje hemodijalizom.
- liječenje bradikardije: atropin intravenski u dozi od 0,25 - 2 mg za odrasle. Ukoliko bradikardija perzistira daje se izoprenalin hidroklorid. U najtežim slučajevima može se postaviti elektrostimulator.
- liječenje hipotenzije: dopamin, dobutamin ili noradrenalin. Teži slučajevi liječe se glukagonom.

- liječenje bronhospazma: daje se izoprenalin hidroklorid, može se primijeniti i aminofilin.
- akutno zatajenje srca: liječenje digitalisom, diuretikom, kisikom valja odmah započeti. Aminofilin i glukagon mogu se dodati.
- srčani blok: II ili III stupnja, daje se izoprenalin hidroklorid ili može se ugraditi elektrostimulator.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti oka (oftalmici), beta-blokatori; ATK oznaka: S01ED01.

Mehanizam djelovanja

Timololmaleat neselektivni je blokator beta-adrenergičkih receptora. Primjenjuje se lokalno u oko s ciljem snižavanja povišenog očnog tlaka, a mehanizam njegovog djelovanja nije u potpunosti poznat. Učinak lijeka objašnjava se, temeljem fluorofotometrijskih studija, smanjenim stvaranjem očne vodice. Blokodom beta-adrenergičkih receptora sprječava endogenim kateholaminima izazvan porast koncentracije cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) u stanicama cilijarnog tijela te posljedično stvaranje očne vodice. Timolol ima zanemariv ili nikakav učinak na otjecanje očne vodice.

U bolesnika s glaukomom snižava očni tlak za oko 25-35%, bez učinka na sposobnost akomodacije oka i veličinu zjenice. Tijekom duže uporabe dolazi do razvoja tolerancije (smanjenje hipotenzivnog učinka), no smanjenje očnog tlaka uočava se i tri godine po započinjanju liječenja.

Nakon lokalne primjene timolola mogu se uočiti kardiovaskularni (učinci na krvni tlak i frekvenciju srca) i respiratorni učinci (bronhokonstrikcija). Nastaju zbog sistemske apsorpcije, a kao posljedica beta blokade.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Podaci o sistemske apsorpciji timolola nakon lokalne primjene nisu u potpunosti poznati. Primjena 0,25%-tne i 0,5%-tne otopine kapi za oči uzrokuje smanjenje intraokularnog tlaka za 30-60 minuta. Vršni učinak očituje se nakon 1-5 sati te traje tijekom 24 sata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema podataka o teratogenom, mutagenom i/ili kancerogenom učinku lijeka. LD₅₀ nakon oralne primjene lijeka u ženki miša iznosi 1190 mg/kg, a u ženki štakora 900 mg/kg. Reproductivna ispitivanja u eksperimentalnih životinja (štakori) u dozama i do 125 puta većim od maksimalne primijenjene oralne doze u ljudi nisu pokazale štetnih učinaka na fertilitet. Nuspojave prilikom primjene lijeka opisane su u točki 4.8. Akutno otrovanje može nastati u slučaju predoziranja lijeka, a njegove su posljedice kao i liječenje opisani u točki 4.9.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- natrijev dihidrogenfosfat dihidrat,
- natrijev hidrogenfosfat, bezvodni,
- benzalkonijev klorid,
- voda, pročišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu zabilježene.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice je 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u dobro zatvorenoj bočici u kutiji, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Plastična bočica s uloženim nastavkom za kapanje, s 5 ml otopine.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Timalen 2,5 mg/ml kapi za oko, otopina: HR-H-890931943

Timalen 5 mg/ml kapi za oko, otopina: HR-H-663735137

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. veljače 1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. kolovoza 2023.