

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

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

TIMALEN 5 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml Timalena sadrži 2,5 mg odnosno 5 mg timolola u obliku timololmaleata.

Za pomoćne tvari vidjeti dio 6.1. *Popis pomoćnih tvari.*

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

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. *Posebna upozorenja*).

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.

Uputa za uporabu / rukovanje

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.

Djeca

Ne preporučuje se primjena u djece.

Stariji

Gore navedeno doziranje odnosi se i na starije bolesnike.

4.3. Kontraindikacije

Kontraindicirana je primjena Timalena u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na timolol ili bilo koji sastojak lijeka.

S obzirom na mogućnost sistemske apsorpcije Timalena nakon lokalne primjene, kontraindicirana je primjena u bolesnika s bronhalnom astmom ili anamnezom bronhalne astme, s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća, sa sinus bradikardijom, sa sindromom bolesnog sinusnog čvora, AV blokom II i III stupnja (koji nije kontroliran elektrostimulatorom), zatajenjem srca, kardiogenim šokom, težim poremećajima periferne cirkulacije (Raynaud-ova bolest).

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 sustavne apsorpcije, **vidjeti dio 4.2.**

Poremećaji srca

U bolesnika s bolestima srca treba obaviti pregled kardiologa prije primjene timolola te redovito kontrolirati bolesnika.

U bolesnika s kardiovaskularnim oboljenjima (koronarna srčana bolest, Prinzmetalova angina, zatajenje srca) i hipotenzijom, potrebno je razmotriti mogućnost primjene drugih lijekova umjesto beta-blokatora. 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 poremećajem/bolesti periferne cirkulacije (teži oblici Raynaud-ove bolesti ili Raynaud-ov 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 umjerenom do srednje teškom opstruktivnom bolesti pluća i samo ukoliko je korist primjene veća od rizika po bolesnika.

Hipoglikemija/šećerna bolest

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

Također, beta-blokator može maskirati znakove i simptome hipertireoze.

Bolesti rožnice

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

Ostali beta-blokatori

Učinak na očni tlak i sistemski učinci beta-blokatora 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**).

Rizik 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

Odvajanje žilnice zabilježeno je kod primjene glaukomske terapije (timolol, acetazolamid).

Kirurška anestezija

Lokalno primijenjeni beta-blokator može blokirati učinak sistemskog beta-agonista (adrenalin). Anesteziolog treba biti upućen ukoliko bolesnik uzima timolol za liječenje glaukoma.

Prekid liječenja beta-blokatorom treba biti postupan.

Timalen se uglavnom dobro podnosi u bolesnika koji nose tvrde kontaktne leće. Budući da se kao pomoćna tvar u otopini nalazi benzalkonij klorid, u osoba koje koriste meke kontaktne leće preporučuje se primjena Timalena najmanje 15 minuta prije stavljanja leća, radi moguće apsorpcije benzalkonij klorida.

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.

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.

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.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Specifična ispitivanja interakcija s timololom nisu provedena.

Potencijalno aditivni učinak na hipotenziju i/ili bradikardiju može se očekivati kod primjene lokalnog beta-blokatora s oralno primijenjenim blokatorom kalcijevih kanala, beta-blokatorom, antiaritmikima (amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, gvanetidinom.

Potencijalna sustavna beta blokada (bradikardija, depresija) zabilježena je kod istodobne primjene timolola s kinidinom, fluoksetinom ili paroksetinom (CYP2D6 inhibitori).

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. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Aдекватna kontrolirana ispitivanja okularne uporabe timolola u trudnica ne postoje te ga treba koristiti ako postoji prevaga potencijalne koristi u odnosu na štetnost po plod.

Kako bi se smanjila sistemska izloženost, **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. Simptomi beta-blokade (bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres, hipoglikemija) zabilježeni su u novorođenčeta u slučajevima kada je beta-blokator korišten za vrijeme trudnoće. Ukoliko se Timalen koristi za vrijeme trudnoće, 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 koji bi mogle izazvati simptome beta-blokade u djeteta.

Kako bi se smanjila sistemska izloženost, **vidjeti dio 4.2.**

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na 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 vrtoglavica.

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.

Psihijatrijski poremećaji:

Nesanica, depresija, noćne more, gubitak pamćenja.

Poremećaji živčanog sustava:

Sinkopa, cerebrovaskularni incident, cerebralna ishemija, vrtoglavica, pogoršanje mijastenije gravis, parestezije, glavobolja.

Poremećaji oka:

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

Srčani poremećaji:

Bradikardija, bol u prsnom košu, palpitacije, edemi, aritmija, kongestivno zatajenje srca, AV blokovi, srčani arrest, zatajenje srca.

Krvožilni poremećaji:

Hipotenzija, Raynaudov fenomen, hladne okrajine, intermitentne klaudikacije.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta:

Bronhospazam (primarno u bolesnika s postojećom bolesti pluća), dispneja, kašalj, depresija disanja, 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:
Bolovi u mišićima.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:
Seksualna disfunkcija, smanjen libido.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:
Asthenija, umor.

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

Poremećaji metabolizma i prehrane: anoreksija.

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

Poremećaji oka: afakični cistoidni makularni edem.

Srčani poremećaji: pogoršanje angine pektoris.

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.

Psihijatrijski poremećaji: smanjena koncentracija.

Poremećaji uha: tinitus.

Krvožilni poremećaji: arterijska insuficijencija (periferna), vazodilatacija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja: 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, artralgiya.

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.

Psihijatrijski 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.

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

Timololmaleat neselektivni je blokator beta-adrenergičkih receptora, s ATK šifrom 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. Blokadom 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 sustavne apsorpcije, a kao posljedica beta blokade.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Podaci o sustavnoj 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. Letalna doza 50 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 4.3. Akutno otrovanje može nastati u slučaju predoziranja lijeka, a njegove su posljedice kao i liječenje opisani u točkama 4.8. i 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.

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 unutarnjeg pakovanja (spremnika)

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

6.6. Uputa za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Neiskorišteni lijek zbrinuti sukladno propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Timalen 2,5 mg/ml kapi za oko, otopina: UP/I-530-09/12-02/309

Timalen 5 mg/ml kapi za oko, otopina: UP/I-530-09/12-02/308

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

24.02.1995. / 14.03.2013.

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Siječanj 2014.