

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. Název přípravku

Timolol-POS 0,25 %

Timolol-POS 0,5 %

Oční kapky, roztok

2. Kvantitativní a kvalitativní složení

Timolol-POS 0,25 %:

Timololi maleas 3,42 mg (odpovídá timololum 2,5 mg = 0,25 %) v 1 ml (cca 30 kapek) roztoku

Timolol-POS 0,5 %:

Timololi maleas 6,84 mg (odpovídá timololum 5 mg = 0,5 %) v 1 ml (cca 30 kapek) roztoku

Pomocné látky se známým účinkem: benzalkonium-chlorid.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. Léková forma

Oční kapky, roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok.

4. Klinické údaje

4.1 Terapeutické indikace

Timolol-POS 0,25 % a Timolol-POS 0,5 % je indikován při zvýšeném nitroočním tlaku, k terapii chronického glaukomu s otevřeným úhlem i afakického glaukomu; dále k léčbě dětského glaukomu, pokud jiná terapie není dostačující.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravky Timolol-POS 0,25 % a Timolol-POS 0,5 % se aplikují vkapáváním do spojivkového vaku. Terapie se obvykle zahájí podáváním jedné kapky přípravku Timolol-POS 0,25 % 2krát denně. V případě potřeby lze přejít na přípravek Timolol-POS 0,5 %, podávaným v množství jedné kapky 2krát denně.

Po stabilizaci nitroočního tlaku na požadovanou výši je někdy možné snížit dávkování na jednu kapku denně.

Při podávání 2krát denně je vhodné dodržovat zhruba dvanáctihodinový interval mezi jednotlivými dávkami.

Terapie bývá dlouhodobá.

U pacienta je třeba pravidelně sledovat nitrooční tlak a stav rohovky.

Přípravky mohou používat pacienti všech věkových skupin; u novorozenců, kojenců a dětí do tří let je zvýšena možnost nežádoucích účinků a je třeba sledovat možné projevy beta-blokády.

Pediatrická populace

Vzhledem k omezeným datům může být timolol doporučen k použití u primárního kongenitálního a primárního juvenilního glaukomu pouze po přechodnou dobu, než bude rozhodnuto o chirurgickém výkonu, nebo v případě neúspěšného chirurgického výkonu během čekání na jiné možnosti.

Dávkování

Lékaři musí při zvažování léčby timololem u pediatrických pacientů přísně zhodnotit její rizika a přínosy. Před použitím timololu je nutno získat podrobnou pediatrickou anamnézu a provést vyšetření ke zjištění systémových abnormalit. Nelze poskytnout žádné specifické doporučení pro dávkování, protože jsou k dispozici pouze omezená klinická data (viz také bod 5.1). Pokud však přínos převáží nad rizikem, doporučuje se podávat nejnižší dostupnou koncentraci léčivé látky jednou denně. Pokud tato dávka na dostatečnou kontrolu nitroočního tlaku nestačí, je třeba zvážit opatrné zvyšování dávky na maximálně dvě kapky denně do postiženého oka. Pokud je přípravek aplikován dvakrát denně, je nejlépe dodržovat 12 hodinový interval. Dále je nutno, aby byli pacienti, zejména novorozenci, po první dávce pečlivě sledováni v ordinaci po dobu jedné až dvou hodin a aby byly pečlivě monitorovány oční a systémové nežádoucí účinky až do provedení operačního výkonu.

S ohledem na použití v pediatrii může být dostatečná již 0,1% koncentrace léčivé látky.

Způsob podání

Aby byly omezeny potenciální nežádoucí účinky, má být při jedné aplikaci vždy vkápnuta pouze jedna kapka.

Trvání léčby:

Pro přechodnou léčbu u pediatrické populace.

Systémovou absorpci lze snížit použitím nasolakrimální okluze nebo zavřením víček po aplikaci po dobu 2 minut. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení místního účinku léčiva.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 a dále pak při:
- při reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně astma bronchiale nebo astma bronchiale v anamnéze, těžká forma chronické obstrukční plicní nemoci
- sinusová bradykardie, sick sinus syndromu, sinoatriální blokáda, AV blok 2. nebo 3. stupně nekontrolovaný pacemakerem, klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok

4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Pacienti léčení tímto přípravkem nesmějí v průběhu léčby nosit měkké kontaktní čočky; kontakt

s benzalkonium-chloridem může způsobit jejich zakalení a vlivem jeho dlouhodobého uvolňování z čoček by mohlo dojít k poškození rohovky.

Tvrdé kontaktní čočky musí pacient před vkápnutím přípravku do oka vyjmout a nesmí je nasadit dříve než za 15 minut po aplikaci.

U novorozenců v ojedinělých případech vznikla apnoe.

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován systematicky. Vzhledem k adrenergickému účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových betablokátorů. Incidence systémových účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce (viz bod 4.2).

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. koronární onemocnění srdce, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými betablokátorů, má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátorů a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním by měly být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků. Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat betablokátorů vždy s opatrností.

Cévní poruchy

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou (např. těžká forma Raynaudovy nemoci anebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy

U pacientů s astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být Timolol-POS 0,25 % nebo Timolol-POS 0,5 % používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

Hypoglykemie/Diabetes mellitus

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány oční betablokátorů s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykemie.

Betablokátorů mohou rovněž maskovat příznaky hyperthyroidismu.

Korneální poruchy

Oční betablokátorů mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Další betablokátorů

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou beta-blokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové betablokátorů. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována. Používání dvou topických betablokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Anafylaktické reakce

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergeny v anamnéze, kterým byly podány betablokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce adrenalinem.

Odchlípení chorioidey

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey po filtračním zákroku při současném podání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol a acetazolamid).

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémový účinek beta-agonistů (např. adrenalinu). Anesteziolog má být informován, jestli oční kapky, používané pacientem obsahují timolol.

Kontaktní čočky se před aplikací očních kapek Timolol-POS 0,25 % nebo Timolol-POS 0,5 % musí vyjmout; smějí se opět nasadit nejdříve za 15 minut po vkápnutí roztoku.

Pediatrická populace:

Roztoky timololu by se obecně měly používat u mladých pacientů s glaukomem opatrně (viz také bod 5.2).

Je důležité upozornit rodiče na možné nežádoucí účinky, aby mohli léčbu okamžitě ukončit. Známky, které je třeba hledat, jsou například kašláni a sípot.

Vzhledem k možnosti výskytu apnoe a Cheyne-Stokesova dýchání je nutno lék používat u novorozenců, kojenců a malých dětí s mimořádnou opatrností. U novorozenců léčených timololem může být také užitečné používat přenosný monitor apnoe.

Konzervační látka benzalkonium-chlorid obsažená v přípravcích Timolol-POS 0,25 % a Timolol-POS 0,5 % může vyvolat podráždění očí a je známo, že zbarvuje měkké kontaktní čočky. Jestliže nosíte kontaktní čočky, vyndejte si je před aplikací těchto přípravků a počkejte minimálně 15 minut před jejich opětovným nasazením.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s léčivou látkou nebyly provedeny.

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo k výrazné bradykardii v případě současného podávání očních betablokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, betablokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasympatomimetik, guanethidinu.

Byla hlášena zesílená beta blokáda (tj. snížená tepová frekvence, myokardiální deprese) při současné léčbě CYP2D6 inhibitory (tj. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timololu.

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokátory používány spolu s adrenalinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání timololu těhotným ženám. Timolol nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Epidemiologické studie s perorálně podávanými betablokátory neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání betablokátorů. Navíc byly symptomy systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly betablokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je timolol podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první den po narození pečlivě monitorováni.

Kojení

Betablokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak, při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství účinné látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové beta-blokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek může snížit ostrost vidění a tím i reakční schopnost při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii je i timolol absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových blokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Mezi očekávané nežádoucí účinky patří nežádoucí účinky pozorované u celé třídy očních betablokátorů.

Údaje z klinických studií včetně frekvence

Velmi časté:	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté:	$\geq 1/1000$ až $< 1/100$
Vzácné:	$\geq 1/10000$ až $< 1/1000$
Velmi vzácné:	$< 1/10000$
Není známo:	z dostupných údajů nelze určit

Další nežádoucí účinky byly pozorovány u očních betablokátorů a mohou se vyskytnout po podání přípravků Timolol-POS 0,25 % a Timolol-POS 0,5 %.

Poruchy imunitního systému

Systémové alergické reakce, včetně angioedému, urtikarie, lokalizovaného nebo generalizovaného exantému, pruritu, anafylaktické reakce, systémový lupus erythematoses.

Poruchy metabolismu a výživy

Hypoglykemie.

Psychiatrické poruchy

Nespavost, deprese, noční můry, ztráta paměti.

Poruchy nervového systému

Synkopa, cerebrovaskulární příhoda, mozková ischemie, zvýšený výskyt příznaků a známek myastenien gravis, závratě, parestázie, bolesti hlavy.

Poruchy oka:

Příznaky a známky podráždění očí: tj. pálení, píchání, svědění, slzení, zarudnutí, blefaritida, keratitida, rozmazané vidění, odchlípení choroidey po filtračním zákroku (viz. bod 4.4), zarudnutí, snížená citlivost rohovky, pocit suchého oka, korneální eroze, ptóza, diplopie.

Srdeční poruchy

Bradykardie, bolest na hrudi, palpitate, otoky, arytmie, kongestivní srdeční selhání, atrioventrikulární blok, srdeční zástava, srdeční selhání.

Cévní poruchy

Hypotenze, Raynaudův fenomén, syndrom studených rukou a nohou.

Respirační hrudní a mediastinální poruchy:

Bronchospasmus (především u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou), dušnost, kašel.

Gastrointestinální prouchy

Dysgeuzie, nauzea, dyspepsie, průjem, sucho v ústech, bolest břicha, zvracení.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Alopecie, psoriaziformní exantém, nebo exacerbace psoriázy, kožní vyrážka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Myalgie.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Sexuální dysfunkce, snížené libido.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Astenie/únava.

U pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty, velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při náhodném předávkování by vznikla těžká hypotenze, bradykardie, případně srdeční insuficience až kardiogenní šok. Mimoto se mohou vyvinout poruchy dýchání, bronchospasmus, zvracení, poruchy vědomí a generalizované křeče.

Terapie intoxikace: Kromě neodkladných opatření a udržování základních životních funkcí je možno použít tuto farmakoterapii:

Jako látky s antagonistickými účinky lze podat **atropin** 0,5 až 2,0 mg i.v. jako bolus, **glukagon** v úvodní dávce 1 až 10 mg i.v., pak 2 až 2,5 mg /h dlouhodobé infuzi. **Beta-sympatomimetika** v závislosti na tělesné hmotnosti a účinku - dobutamin, isoprenalin, orciprenalin nebo adrenalin. Při bronchospazmu lze podat: beta₂-sympatomimetika v aerosolu (a nestačí-li to, také i.v.) anebo aminofylin i.v.

Při křečích se doporučuje pomalá i.v. injekce **diazepamu**. Při bradykardii refrakterní na farmakoterapii je třeba zvážit ev. použití pacemakeru.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologikum, antiglaukomatikum,

ATC kód: S01E D01

Timolol je neselektivní blokátor beta-receptorů bez hodnotitelné složky vlastního sympatomimetického účinku (tj. bez ISA). Blokuje jak beta₁-receptory, tak beta₂-receptory (např. v srdci). Tím jsou dány i účinky z daného hlediska nežádoucí: snížením beta-sympatomimetického působení na srdce se zpomaluje frekvence i vedení a snižuje se tepový objem; adrenergní beta-blokáda v oblasti bronchů a bronchiolů usnadňuje bronchokonstrikci.

Působení na oko: Timolol snižuje normální i zvýšený nitrooční tlak. Mechanismus není ještě plně objasněn; hlavní příčinou je pravděpodobně snížení tvorby komorové vody, mimoto se snad účastní i její snazší odtok.

Účinek timololu nastává do 20 minut po lokální aplikaci, maximálního účinku na snížení nitroočního tlaku je dosaženo za 2 až 3 hodiny a po přípravcích Timolol-POS 0,25 % i Timolol-POS 0,5 % setrvává zřetelné snížení nitroočního tlaku až 24 hodiny. Tak jako po jiných antiglaukomatikách se může i po timololu u některých pacientů účinek postupně oslabovat; v dlouhodobé (3 a víceleté) studii se 164 pacienty však žádné zřetelnější ztráty účinnosti nenastaly, jakmile bylo jednou dosaženo vyrovnaného účinku.

Na rozdíl od miotik snižuje timolol nitrooční tlak bez výraznějšího ovlivnění akomodace nebo zornice.

Chybění miotického efektu je výhodné zejména u pacientů s kataraktou. Při převedení z miotik na timolol je někdy nutná korekce refrakční vady.

Pediatrická populace

O použití timololu (jedna kapka 0,25 % či 0,5 % roztoku dvakrát denně) u pediatrické populace s trváním léčby do 12 týdnů jsou k dispozici jen velmi omezené údaje. Jedna publikovaná malá dvojitě slepá randomizovaná klinická studie provedená u 105 dětí (n = 71 léčených timololem) ve věku od 12 dnů do 5 let do jisté míry prokázala, že timolol v indikaci

u primárního kongenitálního a primárního juvenilního glaukomu je v krátkodobé léčbě účinný.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po podání jedné kapky 1% timololu do spojivkového vaku dosáhla u králíků koncentrace timololu v komorové vodě maxima 461 nanog/100 mg za 60 minut. U člověka za 1 až 2 hodiny po podání 2 kapek 0,5 % timololu byly hladiny timololu v komorové vodě 150 nanog/100 mg a za 7 hodin poklesly na 10 nanog/100 mg.

Při sledování koncentrace lokálně podaného 0,25 % roztoku timololu značeného ¹⁴C nalezena nejvyšší koncentrace radioaktivit v různých očních tkáních za 15 až 60 minut po podání. V rohovce, v membrana nictitans, v duhovce a v corpus ciliare byly nalezeny hodnoty odpovídající 1 až 10 nanog timololu/100 mg tkáně.

Po podání do spojivkového vaku se timolol absorbuje do cirkulace a dá se dokázat v moči. Při doporučeném lokálním podání však hladina v krvi obvykle nebývá prokazatelná (tj. nedosahuje hodnot 2 nanog/ml), a to ani po jednorázovém podání, ani po trvalém dvoutýdenním podávání. Nejvyšší plazmatické hladiny byly 9,6 nanog/ml bylo dosaženo za 30 až 90 hodin po opakovaném podávání 2krát 2 kapky denně.

V některých případech bylo zjištěno, že u novorozenců a malých dětí timolol při doporučeném dávkování dosahuje podstatně vyšších hladin v plazmě, než u dospělých. U novorozence tři týdny starého byla po podávání jedné kapky 0,25 % timololu 2krát denně nalezena plazmatická hladina timololu 34 nanog/ml.

Pediatrická populace:

Jak již bylo potvrzeno údaji od dospělých, 80 % očních kapek prochází nasolakrimálním systémem, kde se může rychle absorbovat do systémového oběhu z nosní sliznice, spojivky, nasolakrimálního vývodu, orofaryngu a střeva, anebo z kůže při výtoku slz.

Vzhledem k tomu, že krevní objem je u dětí menší než u dospělých, je nutno počítat s vyšší koncentrací prostředku v oběhu. Dále mají novorozenci nezralé metabolické cesty enzymů a to může vést ke zvýšení eliminačního poločasu a zhoršení nežádoucích účinků.

Omezené údaje ukazují, že hladiny timololu v plasmě u dětí po podání 0,25 % roztoku významně překračují hladiny u dospělých po podání 0,5 % roztoku, a předpokládá se, že zvyšují riziko nežádoucích účinků, jako je např. bronchospasmus a bradykardie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Timolol je látka klinicky dlouho používaná a nové experimentální údaje nejsou k dispozici.

6. Farmaceutické údaje

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Kromě měkkých kontaktních čoček (viz bod 4.4) nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

V neporušeném obalu: 3 roky.

Po prvním otevření: 4 týdny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

LDPE lahvička (průhledná) s kapátkem (bílý), HDPE závitový uzávěr (bílý), krabička.

Velikost balení: 3x 5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

URSAPHARM spol. s r.o.

Kubánské náměstí 1391/11

100 00 Praha 10, Česká republika

Tel.: +420 295 560 468

e-mail: info@ursapharm.cz

8. Registrační číslo

Timolol-POS 0,25 %: 64/068/97-C

Timolol-POS 0,5 %: 64/069/97-C

9. Datum první registrace / prodloužení registrace

Timolol-POS 0,25 %:

Datum první registrace: 29.1.1997

Datum posledního prodloužení registrace: 7.11.2012

Timolol-POS 0,5 %:

Datum první registrace: 29.1.1997

Datum posledního prodloužení registrace: 7.11.2012

10. Datum revize textu

1.7.2016