

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

UNITIMOLOL 0,5 %
očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml očných roztokových kvapiek obsahuje 6,8 mg timolólium-hydrogenmaleátu (zodpovedá 5 mg timololu) (1 ml = 34 kvapiek).

Pomocná látka so známym účinkom: Benzalkónium-chlorid (0,1 mg/ml) je konzervačná látka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky
Číry, bezfarebný až slabo nažltlý a slabo viskózný roztok bez mechanických nečistôt.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Unitimolol 0,5 % sa používa k liečbe zvýšeného vnútroočného tlaku. Indikáciou je predovšetkým primárny glaukóm s otvoreným uhlom, afakický glaukóm, niektoré formy sekundárneho glaukómu, glaukóm nereagujúci na inú terapiu. Liek sa používa buď samostatný alebo v kombinácii s ďalšími liekmi, ktoré znižujú vnútroočný tlak.

Unitimolol 0,5 % je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku od 8 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí:

Presné dávkovanie a dĺžku liečby určí vždy lekár. Zvyčajne liečbu začíname kvapkaním 1-2 kvapiek do spojovkového vaku maximálne 2-krát denne, najlepšie v intervale 12 hodín. Podľa účinnosti lieku sa môže dávkovanie upraviť. Po dosiahnutí požadovaného účinku, po stabilizácii vnútroočného tlaku je možné dávku znížiť na 1 kvapku 1-krát denne, pravidelne v rovnakú dobu. Naopak pokiaľ Unitimolol 0,5 % sám nedostatočne znižuje vnútroočný tlak je možné ho úspešne kombinovať s ďalšími antiglaukomatickými liekmi z inej farmakodynamickej skupiny napr. pilokarpínom, dipivefrínom alebo s inhibítormi karboanhydrázy.

Aplikácia lieku Unitimolol 0,5 % očné roztokové kvapky je dlhodobá.

Vzhľadom na to, že odpoveď oka na terapiu β -blokátormi sa môže meniť je potrebné u pacientov pravidelne sledovať vnútroočný tlak a tiež aj stav rohovky.

Pediatrická populácia

Unitimolol 0,5 % môžu používať deti od 8 rokov.

Unitimolol 0,5% je kontraindikovaný u detí do 1 roku (pozri časť 4.3).

Prípadné použitie a dávkovanie u detí od 1 do 8 rokov musí zvlášť odporučiť oftalmológ a celá liečba musí prebiehať pod jeho prísny ambulantným dohľadom.

Vzhľadom k obmedzeným údajom sa timolol odporúča pre použitie u primárneho kongenitálneho glaukómu a primárneho juvenilného glaukómu iba na prechodné obdobie, kým sa nerozhodne o chirurgickom zákroku alebo pokiaľ sa čaká na ďalšie možnosti v prípade neúspešnej operácie.

Dávkovanie:

Lekár musí dôsledne zhodnotiť riziká a prínosy pri posudzovaní terapie timololom u pediatrických pacientov. Pred použitím timololu je nutné získať podrobnú pediatrickú anamnézu a urobiť vyšetrenia k zisteniu systémových abnormalít.

Vzhľadom k obmedzeným klinickým údajom sa nedajú určiť žiadne odporúčania ohľadom dávkovania (pozri časť 5.1).

Ak prínos prevažuje nad rizikami, odporúča sa používať najnižšiu dostupnú koncentráciu účinnej látky jedenkrát denne. Ak táto dávka nepostačuje na kontrolu vnútroočného tlaku, je potrebné zvážiť opatrné zvyšovanie dávky na maximálne dve kvapky denne do postihnutého oka. Ak je liek aplikovaný dvakrát denne, má byť preferovaný 12-hodinový interval.

Pacienti, predovšetkým novorodenci, majú byť po prvej dávke pozorne sledovaní jednu až dve hodiny v ambulancii a ďalej starostlivo monitorovaní kvôli očným a systémovým nežiaducim účinkom až do uskutočnenia operácie.

S ohľadom na pediatrické použitie môže byť dostatočujúca už 0,1 % koncentrácia liečiva.

Spôsob podávania

Podanie do oka.

Pre obmedzenie potenciálnych nežiaducich účinkov má byť v dávkovacom čase vkvapnutá len jedna kvapka.

Systémová absorpcia lokálne podávaných beta-blokátorov môže byť znížená nazolakrimálnou oklúziou so zatvorením oka po aplikácii kvapiek. na tak dlho, ako je to možné (napr. po dobu 3 - 5 minút). Pozri tiež časť 4.4, 5.2.

Kontaktné šošovky je treba pred podaním očných kvapiek vybrať, po 15 minútach je možné šošovky opäť aplikovať.

Ak sa lokálne používa viac ako jeden očný liek, časový odstup medzi jednotlivými liekmi má byť aspoň 5 minút.

Dĺžka liečby:

U pediatrickej populácie len na prechodnú dobu (pozri tiež časť 4.2 „Pediatrická populácia“).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dystrofické zmeny rohovky.

Hyperreaktivita bronchov, bronchiálna astma, ťažké chronické ochorenia dýchacích ciest. Srdcová insuficiencia, sínusová bradykardia, atrioventrikulárna blokáda 2 alebo 3 stupňa, kardiogénny šok a taktiež vredová choroba žalúdka.

Unitimolol 0,5 % sa nesmie aplikovať deťom do veku 1 roka.

Zvlášť závažné dôvody musia byť pre aplikáciu týchto očných kvapiek deťom od 1 do 8 rokov, rovnako ako aj matkám v období gravidity a laktácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby je nutné poznať celkový zdravotný stav pacienta (najmä kardiálne poruchy) a v priebehu terapie je potrebné pravidelne sledovať vnútroočný tlak a stav rohovky.

Rovnako ako ostatné lokálne aplikované látky používané v oftalmológii aj timolol je absorbovaný systematicky. Vzhľadom k adrenergnému účinku timololu sa môžu vyskytnúť rovnaké typy kardiovaskulárnych, pľúcnych a ostatných vedľajších účinkov ako u systémových betablokátorov. Incidencia systémových účinkov v súvislosti s lokálnym očným podaním je nižšia ako pri systémovom podaní. Opatrenia k zníženiu systémovej absorpcie (pozri časť 4.2).

Poruchy srdca:

U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (napr.: koronárne ochorenie srdca, Prinzmetalova angina a srdcové zlyhanie) a s antihypertenznou terapiou systémovými betablokátorami má byť kriticky posudzovaná nutnosť liečby očnými betablokátorami a má byť zvážená terapia inou liečivou látkou. U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením by mali byť sledované prejavy zhoršenia ochorenia a výskyt vedľajších účinkov. Pre nežiaduci vplyv betablokátorov na prevodový čas sa pacientom s AV blokom I. stupňa majú podávať betablokátorov vždy s opatnosťou.

Poruchy ciev:

Pacienti s ťažkou periférnou cirkulačnou poruchou/chorobou (napr. ťažká forma Raynaudovho ochorenia alebo Raynaudovho syndrómu) majú byť liečení s opatnosťou.

Respiračné poruchy:

U pacientov s astmou boli v súvislosti s používaním niektorých očných betablokátorov hlásené respiračné vedľajšie účinky vrátane úmrtia pri bronchospasme.

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou formou chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) má byť Unitimolol 0,5 % používaný s opatnosťou a len v prípade, že potenciálny úspech liečby prevyšuje jej možné riziká.

Hypoglykémia/Diabetes:

Pacientom so spontánnou hypoglykémiou alebo pacientom s labilným diabetom majú byť podávané očné betablokátorov s opatnosťou, pretože môžu maskovať príznaky a známky akútnej hypoglykémie. Betablokátorov môžu rovnako maskovať príznaky hypertyreózy.

Korneálne poruchy

Očné betablokátorov môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s korneálnym ochorením majú byť liečení s opatnosťou.

Ďalšie betablokátorov

Vplyv na vnútroočný tlak alebo známe účinky na systémovú beta-blokádu môžu byť zosilnené v prípade, že sa timolol podáva pacientom ktorí už užívajú systémové betablokátorov. Klinická odpoveď u týchto pacientov má byť dôkladne sledovaná. Používanie 2 topických betablokátorov súčasne sa neodporúča. (pozri časť 4.5).

Anafylaktická reakcia

Pacienti s atopiou v anamnéze alebo ťažkou formou anafylaktickej reakcie na rôzne alergény v anamnéze, ktorým boli podané betablokátorov, môžu byť zvýšene reaktívni pri opakovanom vystavení pôsobenia týchto alergénov a nemusia odpovedať na obvyklú liečbu anafylaktickej reakcie adrenalinom.

Odchlípenie chorioidey

Bolo hlásené odchlípenie chorioidey po filtračnom zákroku pri súčasnom podaní lieku potláčajúceho tvorbu komorovej tekutiny (napr. timolol a acetazolamid).

Chirurgická anestézia

Očné betablokátorov môžu blokovat systémový účinok beta agonistov (napr. adrenalínu). Anesteziológ má byť informovaný, ak pacient používa timolol.

U pacientov s glaukómom s uzatvoreným uhlom je hlavným predmetom liečby znovuo tvorenie uhla. To vyžaduje konstrikciju zrenice miotikom. Timolol má malý alebo nemá žiadny vplyv na zrenicu. Ak sa má použiť Unitimolol 0,5 % k zníženiu zvýšeného vnútroočného tlaku pri glaukóme s uzatvoreným uhlom, je potrebné ho použiť s miotikom a nikdy nie samostatne.

Tento liek obsahuje benzalkónium-chlorid. Bolo hlásené, že benzalkónium-chlorid spôsobuje podráždenie očí, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Liek sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. V prípade dlhodobého použitia musia byť pacienti monitorovaní. Pacient nesmie súčasne s používaním lieku nosiť mäkké kontaktné šošovky. Podľa možnosti sa po dobu liečenia nemajú nosiť ani tvrdé kontaktné šošovky, alebo aspoň pred aplikáciou je potrebné, aby si ich pacient vždy vybral a znova nasadil najskôr za 15 min po nakvapkaní lieku.

Pediatrická populácia

Roztoky timololu sa majú všeobecne používať s opatrnosťou u mladých pacientov s glaukómom (pozri tiež časť 5.2).

Je dôležité informovať rodičov o možných vedľajších účinkoch, aby mohli okamžite ukončiť terapiu.

Príznaky, ktoré sa majú monitorovať, sú napríklad kašeľ a sipot.

Vzhľadom na možnosť výskytu apnoe a Cheyne-Stokesovho dýchania, má byť liek používaný s extrémnou opatrnosťou u novorodencov, dojčiat a mladších detí. U novorodencov liečených timololom môže byť tiež užitočný prenosný monitor apnoe.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Očné kvapky Unitimolol 0,5 % sa môžu kombinovať s ďalšími liekmi na liečbu glaukómu. Zníženie vnútroočného tlaku po timolole sa prehľbuje po súčasnom podaní adrenalínu, dipivefrinu, inhibítorov karboanhydrázy alebo pilokarpínu v očných kvapkách.

Pričom príležitostne boli hlásené prípady mydriázy, keď boli očné betablokátory používané spolu s adrenalinom.

Existuje možnosť vzniku aditívneho účinku vedúceho k hypotenzii a/alebo k výraznej bradykardii v prípade súčasného podávania očných betablokátorov a perorálnych blokátorov kalciových kanálov, beta blokátorov, antiarytmik (vrátane amiodaronu), digitalisových glykozidov, parasymptomimetík, guanethidinu.

Bola hlásená zosilnená beta blokáda (tj. znížená tepová frekvencia, myokardiálna depresia) pri súčasnej liečbe CYP2D6 inhibítormi (tj. quinidine, fluoxetine, paroxetine) a timololu.

Na ochranu proti predčasnému mechanickému odplaveniu účinnej látky z oka, je potrebné dodržiavať od aplikácie iných očných kvapiek interval najmenej 5 minút.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o podávaní timololu tehotným ženám. Timolol nemá byť podávaný v tehotenstve, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Opatrenia k zníženiu systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Epidemiologické štúdie s perorálne podávanými betablokátormi nepreukázali malformatívne účinky, ale bolo pozorované riziko spomalenia intrauterinného rastu v prípade perorálneho podania betablokátorov. Navyše boli symptómy systémovej blokády (tj. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň, hypoglykémia) pozorované u novorodencov, keď boli betablokátory podávané matke až do pôrodu. Pokiaľ je timolol podávaný matke až do pôrodu, novorodenci majú byť prvý deň po narodení dôkladne monitorovaní.

Dojčenie

Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Avšak, pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách je nepravdepodobné, že by bolo v materskom mlieku prítomné také množstvo účinnej látky, aby vyvolalo klinické prejavy systémovej beta blokády u dojčaťa. Opatrenia k zníženiu systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Fertilita

V pokusoch na zvieratách nebolo pri perorálnych dávkach rádovo prevyšujúcich dávkovanie timololu u človeka pozorované žiadne nepriaznivé ovplyvnenie reprodukčných a fertílých funkcií zvierat.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Unitimolol 0,5 % má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Hneď po nakvapkaní lieku sa môže vyskytnúť krátkodobé neostré videnie, ktoré by mohlo nepriaznivo ovplyvniť riadenie motorových vozidiel, alebo ovládanie strojov.

Pokiaľ sa po aplikácii lieku dostaví u pacienta neostré videnie alebo niektorý z nižšie uvedených nežiaducich účinkov, nesmie riadiť motorové vozidlo, obsluhovať stroje alebo pracovať vo výškach. Pokiaľ sa nedostaví žiadny z popísaných nežiaducich účinkov môže pacient tieto činnosti vykonávať najskôr 20 minút po aplikácii lieku.

4.8 Nežiaduce účinky

Rovnako ako ostatné lokálne aplikované látky používané v oftalmológii, i timolol je absorbovaný do systémového obehu. Preto môže spôsobiť podobné nežiaduce účinky, aké boli zaznamenané u systémových betablokátorov. Incidencia systémových nežiaducich účinkov v súvislosti s lokálnym očným podaním je nižšia ako pri systémovom podaní. Medzi očakávané nežiaduce účinky patrí nežiaduci účinok pozorovaný u celej triedy očných betablokátorov.

Liek Unitimolol 0,5 % sa obvykle veľmi dobre znáša, len ojedinele sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky lokálne alebo celkové.

Podľa počtu výskytu sú nežiaduce účinky rozdelené nasledujúcim spôsobom:

veľmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)

veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

neznáme (frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov)

Ďalšie nežiaduce účinky boli pozorované u očných betablokátorov a môžu sa vyskytnúť po podaní lieku Unitimolol 0,5 %:

Poruchy imunitného systému:

Zriedkavé: systémové alergické reakcie, vrátane angioedému, urtikárie, lokalizovaného alebo generalizovaného exantému, pruritu, anafylaktickej reakcie

Poruchy metabolizmu a výživy:

Zriedkavé: hypoglykémia

Psychické poruchy:

Menej časté: depresie

Zriedkavé: nespavosť, nočné mory, strata pamäti

Neznáme: halucinácie

Poruchy nervového systému:

Časté: bolesti hlavy

Menej časté: závrate, synkopa

Zriedkavé: parestézie, zvýšený výskyt známok a príznakov myastenia gravis, cievna mozgová príhoda

Poruchy oka:

Časté: príznaky a známky podráždenia očí: t.j. pálenie, pichanie, svrbenie, slzenie, začervenanie, blefaritída, keratitída, znížená citlivosť rohovky, pocit suchého oka

Menej časté: neostré videnie, ptóza, diplopia

Zriedkavé: odchlípenie chorioidey, po filtračnom zákroku (pozri časť 4.4), korneálne erózie

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté: bradykardia

Zriedkavé: bolesť na hrudi, palpitácie, edémy, arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie, atrioventrikulárny blok, srdcová zástava, srdcové zlyhanie

Poruchy ciev:

Zriedkavé: hypotenzia, Raynaudov fenomén, syndróm studených rúk a nôh

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Zriedkavé: bronchospazmus (hlavne u pacientov so súčasným bronchospastickým ochorením), kašeľ, dušnosť

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Veľmi časté: dysgeusia

Menej časté: nauzea, dyspepsia

Zriedkavé: hnačka, sucho v ústach, bolesť brucha, vracanie

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Zriedkavé: alopecia, psoriaziformný exantém alebo exacerbácia psoriázy, kožné vyrážky

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Zriedkavé: myalgia, systémový lupus erythematoses

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Zriedkavé: sexuálne dysfunkcie, zníženie libida

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Málo časté: asténia/únava

V súvislosti s používaním očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany boli veľmi zriedkavo u niektorých pacientov so závažne poškodenými rohovkami hlásené prípady kalcifikácie rohovky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Perorálne dávky timololu pri obehových poruchách sú 2-krát denne 10-30 mg. Jedna fľaštička (10 ml) lieku Unitimolol 0,5 % obsahuje 50 mg timololu.

Pri dodržaní správneho dávkovania sa predávkovanie nezistilo.

Pri náhodnom predávkovaní vzniká hypotenzia, výrazná bradykardia, srdcová insuficiencia až akútne srdcové zlyhanie, poruchy dýchania, bronchospazmus, poruchy vedomia a generalizované kŕče.

Terapia intoxikácie:

Priebežne je potrebné sledovať základné životné funkcie a podľa potreby ich upravovať.

Ako farmakoterapiu je možné intravenózne použiť:

Atropín sulfát v dávke 0,5-2 mg na navodenie vagovej blokády.

Glukagón v úvodnej dávke 1-10 mg i.v., neskôr 2-2,5 mg/h v dlhodobej infúzii.

β -sympatomimetiká (napr. dobutamin, izoprenalín, orciprenalín) alebo aj adrenalín v závislosti od miery intoxikácie a telesnej hmotnosti.

β_2 -sympatomimetiká v aerosole alebo i.v. – pri bronchospazme.

Aminofylin pri bronchospazme.

Pri ťažkej bradykardii, nereagujúcej na farmakoterapiu, je možné uvažovať o použití transvenózneho kardiostimulátora.

Pri kŕčoch sa odporúča pomalá i.v. injekcia diazepam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, antiglaukomatiká a miotiká

ATC kód: S01ED01

Mechanizmus účinku:

Účinná látka timolol je neselektívne β -sympatolytikum bez určitej agonistickej aktivity (t.j. bez vnútornej sympatomimetickej aktivity, VSA alebo ISA). Blokuje β_1 -receptory (napr. v srdci) ako aj β_2 -receptory (napr. v bronchoch a uteruse), takže celkové účinky timololu sa prejavujú jednak inhibíciou stimulačných účinkov katecholamínov na srdce, spomalením srdcového prevodu, bradykardiou, a znížením tepového objemu, jednak inhibíciou účinku katecholamínov na hladké svalstvo bronchov, ich bronchokonstrikciiou. Timolol znižuje vnútroočný tlak znížením tvorby tekutiny v ciliárnom telese.

Farmakodynamické účinky:

Účinky na oko:

Timolol v očných kvapkách znižuje normálny aj zvýšený vnútroočný tlak. Presný mechanizmus tohto pôsobenia nie je úplne známy. Florescenčné a tonografické štúdie naznačujú, že pravdepodobne ide predovšetkým o zníženie tvorby komorového moku, v menšej miere k zníženiu vnútroočného tlaku prispieva aj mierne zvýšenie jeho odtoku. Timolol znižuje vnútroočny tlak bez výrazného ovplyvnenia akomodácie alebo šírky zrenice.

Tak ako pri iných látkach znižujúcich vnútroočný tlak, tak aj pri timolole po dlhodobom používaní sa niekedy terapeutický účinok pozvoľne znižuje.

Unitimolol 0,5 % očné roztokové kvapky má účelne zvýšenú viskozitu tak, aby bol timolol racionálne využitý, pretože po aplikácii vodného roztoku do spojkového vaku, ktorý môže prijať objem iba asi 1/5 jednej kvapky, sa v krátkom čase väčšia časť roztoku z oka eliminuje. Zvýšením viskozity, prídavkom farmakologicky indiferentnej pomocnej látky – hypromelózy sa predlžuje zotrúvanie timololu v spojkovom vaku oka, predlžuje sa kontakt timololu s povrchom oka, zvyšuje sa možnosť jeho vstrebania a priaznivo sa ovplyvňuje účinok. Viskóznejší roztok znižuje očnú dráždivosť, slzenie a tým spomaľuje zriedňovanie lieku, prispieva k lepšej subjektívnej znášateľnosti lieku. V súvislosti s prítomnosťou hypromelózy je zaistená aj zvýšená prevencia pred objavením sa nežiaducich vplyvov vodného roztoku timololu na povrch oka, predovšetkým na rohovku.

Pediatrická populácia

K dispozícii sú len veľmi obmedzené údaje o používaní timololu (jedna kvapka 0,25 % alebo 0,50 % roztoku dvakrát denne) u pediatrickej populácie po dobu maximálne 12 týždňov. Jedna malá, dvojito zaslepená, randomizovaná, publikovaná klinická štúdia vykonaná na vzorke 105 detí (n = 71 detí liečených timololom) vo veku 12 dní až 5 rokov, do istej miery preukazuje, že timolol je účinný v indikácii primárneho kongenitálneho a primárneho juvenilného glaukómu pri krátkodobej liečbe.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Timolol dobre preniká rohovkou. Účinok na vnútroočný tlak nastupuje rýchlo, dostavuje sa do 20 minút po aplikácii do spojkového vaku. Maximálny účinok je dosiahnutý do 2 hodín. Zreteľné zníženie vnútroočného tlaku sa udrží po dobu 10 až 24 hod.

Po lokálnej aplikácii do spojkového vaku sa timolol absorbuje do krvného obehu cez konjunktiválnu a nazálnu sliznicu, avšak po odporúčaných jednorazových dávkach ako aj po dlhodobej aplikácii jeho hladina v krvi nebýva dokázateľná (t.j. nedosahuje $2 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$).

Distribúcia

U človeka po aplikácii 2 kvapiek 0,5 % timololu bola koncentrácia látky v komorovej vode za 1-2 hodiny $1,5 \text{ ng/ml}$ a po 7 hodinách poklesla na $0,01 \text{ ng/ml}$.

Biotransformácia

Biologický polčas timololu v plazme je približne 6 hodín. Timolol sa rozsiahle metabolizuje v pečeni.

Eliminácia

Metabolity sa vylučujú do moču spolu s určitým množstvom nezmeneného timololu.

Pediatrická populácia

Ako už potvrdili údaje u dospelých, 80 % všetkých očných kvapiek prejde nazolakrimálnym systémom, kde sa môže rýchlo absorbovať do systémového obehu z nosnej sliznice, spojovky, nazolakrimálneho vývodu, orofaryngu a čreva, alebo z kože pri vytekaní slz.

Vzhľadom k tomu, že objem krvi je u detí menší ako u dospelých, je potrebné vziať do úvahy vyššie koncentrácie v obehu. Okrem toho majú novorodenci nezrelé metabolické enzymatické dráhy, čo môže viesť k zvýšeniu eliminačného polčasu a zosilneniu nežiaducich účinkov.

Obmedzené údaje ukazujú, že plazmatická hladina timololu u detí, najmä u dojčiat, po podaní 0,25 % roztoku výrazne prevyšuje hladinu u dospelých po podaní 0,50 % roztoku, a predpokladá sa zvýšené riziko vedľajších účinkov, ako bronchospazmus a bradykardia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

a) Akútna toxicita

Hodnoty LD_{50} timololu boli zisťované u samičiek potkanov a myši. Akútna perorálna toxicita u myši bola 1190 mg/kg a u potkanov 900 mg/kg .

b) Chronická toxicita

Pri dlhodobej štúdií, pri ktorej bol timolólíum-hydrogenmaleát podávaný perorálne vo veľkých dávkach potkanom a psom, timolol nevykazoval vedľajšie účinky okrem bradykardie a zvýšenia hmotnosti niektorých orgánov (srdce, obličky a pečeň).

c) Teratologická štúdia

Štúdia prevedená na gravidných samičkách myši a králikov nepreukázala žiadny vplyv na vývoj malformácií plodu v dávkach do 50 mg/kg/deň .

Reprodukčná štúdia a štúdia na plodnosť u potkanov ukázala, že timolólíum-hydrogenmaleát nemá žiadne nepriaznivé účinky na samčiu alebo samičiu plodnosť potkanov v dávke 150-krát vyššej ako je stanovená maximálna dávka timololu pre človeka. Môže však byť príčinou impotencie.

d) Mutagenita a karcinogenita

Mikronukleovým testom *in vivo* (myši), testom na cytogenetický obsah (dávkou do 800 mg/kg/deň) a *in vitro* neoplastickou skúškou na bunkovú transformáciu sa nezistili žiadne mutagénne účinky.

Počas dvojročnej štúdie perorálneho podávania timololu potkanom bolo zistené štatisticky významné zvýšenie výskytu feochromocytómov u samcov, ktorým bola podávaná dávka 300 mg/kg/deň (t.j. 250-krát viac ako je odporúčaná maximálna dávka pre človeka).

V celoživotnej orálnej štúdiu u myši bolo pozorované štatisticky významné zvýšenie výskytu benígnych a malígnych pľúcnych tumorov, benígnych polypov maternice a prsného adenokarcinómu u samičiek po dávke 500 mg/kg/deň (t.j. približne 400-krát odporúčaná maximálna dávka pre človeka), ale nie po dávke 5 mg alebo 50 mg/kg/deň.

e) Lokálna toxicita

Králikom bol aplikovaný timolólíum-hydrogenmaleát do oka počas jedného roka a psom po dobu dvoch rokov. Počas tohto obdobia a ani po skončení aplikácie timolólíum-hydrogenmaleát nespôsobil žiadne nežiaduce účinky na oku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hypromelóza, hydrogenfosforečnan sodný, dodekahydrát; dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát; benzalkónium-chlorid (konzervačná prísada), voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku: 2 roky

Čas použiteľnosti od prvého otvorenia balenia: 28 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Liek sa nesmie použiť po uplynutí času použiteľnosti uvedenom na obale. Otvorené balenie spotrebujte do 28 dní.

Po nakvapkaní lieku do oka fľaštičku ihneď zatvorte.

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku alebo na škatuľke pod skratkou EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

LDPE fľaštička s kvapkadlom, polypropylénový uzáver so závitom a bezpečnostným prúžkom z polyetylénu, etiketa. Fľaštičky sa balia do papierových škatuliek spolu s písomnou informáciou pre používateľa lieku.

Veľkosť balenia: 1 x 10 ml, 1 x 5 ml, 3 x 5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po otvorení je liek pripravený na podanie do oka.

Pacient odskrutkuje ochranný uzáver, mierne zakloní hlavu, obráti fľaštičku hore dnom a stlačením plastickej fľaštičky kvapne do dolného spojovkového vaku predpísaný počet kvapiek. Pri aplikácii sa nemá dotknúť oka ani mihalníc. Prstom sa má zatlačiť na slzník na zabránenie systémovej absorpcie po dobu 1 minúty. Nakoniec je nutné uzáver pevne zaskrutkovať, aby sa zabránilo prípadnej kontaminácii. Fľaštička sa uchováva v zvislej polohe.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

UNIMED PHARMA spol. s.r.o., Oriškova 11, 821 05 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0012/01-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/ DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. februára 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. augusta 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2021