

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Timolol UNIMED PHARMA 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje timololum 5 mg (jako timololi maleas 6,8 mg) (= 34 kapek). Jedna kapka obsahuje timololum 0,15 mg (jako timololi maleas 0,2 mg).

Pomocné látky se známým účinkem:

1 ml roztoku obsahuje 0,1 mg benzalkonium-chloridu

1 ml roztoku obsahuje 17,4 mg fosfátů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Timolol UNIMED PHARMA se používá k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku. Indikací je především primární glaukom s otevřeným úhlem, dále afakický glaukom, některé případy sekundárního glaukomu a glaukom nereagující na jinou terapii. Může se použít i jako doplněk jiných antiglaukomatik.

Timolol UNIMED PHARMA je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 8 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí:

Přesné dávkování a délku léčby určí lékař. Obvykle se léčba zahajuje vkápnutím 1-2 kapek do spojivkového vaku 2krát denně, nejlépe v intervalu 12 hodin. Podle účinnosti přípravku může lékař dávkování upravit. Po dosažení žádaného účinku, po stabilizaci nitroočního tlaku, je možné dávku snížit na 1 kapku 1krát denně, pravidelně ve stejnou denní dobu. Naopak pokud Timolol UNIMED PHARMA sám dostatečně nesnižuje nitrooční tlak, je možné jej úspěšně kombinovat s dalšími antiglaukomatickými přípravky z jiné farmakodynamické skupiny, např. pilokarpinem, dipivefrinem, prostaglandinem nebo s inhibitory karboanhydrázy.

Přípravek se používá dlouhodobě.

Při současném používání více druhů očních kapek se doporučuje dodržet minimálně pětiminutový interval mezi podáním.

Vzhledem k tomu, že odpověď oka na terapii beta-blokátory se může měnit, je třeba u pacientů pravidelně sledovat nitrooční tlak, a taktéž i stav rohovky.

Pediatrická populace:

Přípravek Timolol UNIMED PHARMA může být použit u dětí od 8 let.

Timolol UNIMED PHARMA je u dětí ve věku do 1 roku kontraindikován (viz bod 4.3).

Zvláště závažné důvody musí být pro podávání očních kapek dětem od 1 do 8 let.

Vzhledem k omezeným údajům, timolol může být doporučen pouze pro použití u primárního kongenitálního glaukomu a primárního juvenilního glaukomu na přechodné období do rozhodnutí o provedení chirurgického výkonu nebo v případě neúspěšné operace při čekání na další možnosti.

Dávkování

Lékaři musí důsledně zhodnotit rizika a přínosy při posuzování terapie timololem u pediatrických pacientů. Před použitím timololu je nutno získat podrobnou pediatrickou anamnézu a provést vyšetření ke zjištění systémových abnormalit.

Vzhledem k omezeným klinickým údajům nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování (viz také bod 5.1).

Nicméně pokud přínos převažuje nad riziky, doporučuje se používat nejnižší dostupnou účinnou 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, má být preferován 12hodinový interval.

Pacienti mají být po první dávce bedlivě sledováni jednu až dvě hodiny a pečlivě monitorováni kvůli očním a systémovým nežádoucím účinkům až do uskutečnění operace. S ohledem na pediatrické použití může být dostačující již 0,1% koncentrace léčivé látky.

Způsob podání

Pro omezení potenciálních nežádoucích účinků má být při jedné aplikaci vždy vkápnuta pouze jedna kapka.

Systémová absorpce lokálně podávaných beta-blokátorů může být snížena nazolakrimální okluzí nebo zavřením oka tak dlouho, jak je to možné (např. po dobu 3 - 5 minut) po aplikaci kapek.

Délka léčby

Pro přechodnou léčbu dětské populace (viz též bod 4.2 Pediatrická populace).

Případné použití přípravku u dítěte a jeho dávkování musí doporučit dětský oftalmolog a celá léčba musí probíhat pod jeho ambulantním dohledem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze, těžká forma chronické obstrukční plicní nemoci.

Sinusová bradykardie, sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, AV blok 2. nebo 3. stupně nekontrolovaný pacemakerem, klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby je nutné stanovit celkový zdravotní stav pacienta a v průběhu léčby je nutné pravidelně sledovat nitrooční tlak a stav rohovky.

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol-maleinát je absorbován systematicky. Vzhledem k adrenergnímu účinku timolol-maleinátu, se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových beta-blokátorů. 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 beta-blokátory má být kriticky posouzena nutnost léčby očními beta-blokátory a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou.

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků. Kvůli nežádoucímu vlivu beta-blokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat beta-blokátory vždy s opatrností.

Cévní poruchy

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (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 beta-blokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být Timolol UNIMED PHARMA používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

Hypoglykemie/diabetes

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány oční beta-blokátory s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykemie. Beta-blokátory mohou rovněž maskovat příznaky hyperthyroidismu.

Korneální poruchy

Oční beta-blokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Další beta-blokátory

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou beta-blokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol-maleinát podá pacientům, kteří již používají systémové beta-blokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně a podrobně sledována. Používání 2 topických beta-blokátorů 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 beta-blokátory, 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 beta-blokátory mohou blokovat systémový účinek beta agonistů (např. adrenalinu). Anesteziolog má být informován, jestli pacient používá přípravek s timolol-maleinátem.

U nemocných s glaukomem uzavřeného úhlu je bezprostředním předmětem léčby znovuotevření úhlu. To vyžaduje stažení zornice miotikem. Timolol má malý, nebo nemá žádný vliv na zornici. Má-li se použít Timolol UNIMED PHARMA ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku při glaukomu s uzavřeným úhlem, je nutno jej použít s miotikem a nikoliv samotně.

Timolol UNIMED PHARMA obsahuje benzalkonium-chlorid, který se běžně používá jako konzervační

látka v očních přípravcích. Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky.

Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými kontaktními čočkami a může měnit jejich barvu. Pacient proto před podáním tohoto léčivého přípravku musí kontaktní čočky z očí vyjmout a nasadit je zpět až po 15 minutách.

Pediatrická populace

Roztok timololu má být použit s opatrností u mladých pacientů s glaukomem (viz též bod 5.2).

Je důležité informovat rodiče o možných nežádoucích účincích, aby mohli okamžitě ukončit terapii. Příznaky, které mají být monitorovány, jsou například kašel a sípání. Vzhledem k možnosti výskytu apnoe a Cheyne-Stokesova dýchání, má být přípravek používán s extrémní opatrností u novorozenců, kojenců a mladších dětí. U novorozenců léčených timololem může být také užitečný přenosný monitor apnoe.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Oční kapky Timolol UNIMED PHARMA lze kombinovat s dalšími přípravky pro léčbu glaukomu. Snížení nitroočního tlaku po timolol-maleinátu se prohlubuje při současném podávání adrenalinu, dipivefrinu, inhibitorů karboanhydrázy nebo pilokarpinu v očních kapkách.

Příčemž příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční beta-blokátory používány spolu s adrenalinem.

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo k výrazné bradykardii v případě současného podávání očních beta-blokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, beta-blokátorů, 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 timolol-maleinátu.

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční beta-blokátory používány spolu s adrenalinem.

Na ochranu proti předčasnému mechanickému odplavení léčivé látky z oka, je potřebné udržet od aplikace jiného přípravku interval nejméně 5 minut.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání timolol-maleinátem těhotným ženám. Timolol-maleinát 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 beta-blokátorů. Navíc byly symptomy systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly beta-blokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je timolol-maleinát podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první den po narození pečlivě monitorováni.

Kojení

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

Fertilita

V pokusech na zvířatech nebylo při perorálních dávkách, řádově přesahujících dávkování timolol-maleinátu u člověka, nalezeno žádné nepříznivé ovlivnění reprodukčních a fertálních funkcí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Timolol UNIMED PHARMA má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud se po aplikaci přípravku dostaví u pacienta neostře vidění nebo některý z níže uvedených nežádoucích účinků, nesmí řídit motorové vozidlo, obsluhovat stroje nebo pracovat ve výškách. Pokud se žádný z níže popsaných nežádoucích účinků nedostaví, smí pacient vykonávat tyto činnosti nejdříve po dvaceti minutách od aplikace přípravku.

4.8 Nežádoucí účinky

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii i timolol-maleinát je absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových beta-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 beta-blokátorů.

Podle četnosti výskytu jsou nežádoucí příhody rozděleny následujícím způsobem:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Další nežádoucí účinky byly pozorovány u očních beta-blokátorů a mohou se vyskytnout po podání timolol-maleinátu:

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: systémové alergické reakce, včetně angioedému, urtikarie, lokalizovaného nebo generalizovaného exantému, pruritu, anafylaktické reakce.

Poruchy metabolismu a výživy:

Vzácné: hypoglykemie

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: deprese

Vzácné: nespavost, noční můry, ztráta paměti

Není známo: halucinace

Poruchy nervového systému:

Časté: bolesti hlavy

Méně časté: závratě, synkopa

Vzácné: parestezie, zvýšený výskyt známek a příznaků myasthenia gravis, cévní mozková příhoda, mozková ischemie

Poruchy oka:

Časté: Příznaky a známky podráždění očí: tj. pálení, píchání, svědění, slzení, zarudnutí, blefaritida, keratitida, snížená citlivost rohovky, pocit suchého oka.

Méně časté: neostře vidění, ptóza, diplopie

Vzácné: odchlípení chorioidey po filtračním zákroku (viz bod 4.4), korneální eroze

Srdeční poruchy:

Méně časté: bradykardie

Vzácné: bolest na hrudi, palpitace, otoky, arytmie, kongestivní srdeční selhání, atrioventrikulární blok, srdeční zástava, srdeční selhání

Cévní poruchy:

Vzácné: hypotenze, Raynaudův fenomén, syndrom studených rukou a nohou

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Vzácné: bronchospasmus (především u pacientů s neexistující bronchospastickou chorobou), dušnost, kašel

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: dysgeuzie

Méně časté: nauzea, dyspepsie

Vzácné: průjem, sucho v ústech, bolest břicha, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: alopecie, psoriáziformní exantém nebo exacerbace psoriázy, kožní vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Vzácné: myalgie, systémový lupus erythematodes

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Vzácné: sexuální dysfunkce, snížené libido

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Málo časté: astenie/únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

U některých 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

Perorální dávky timolol-maleinátu při celkovém podání v oběhových indikacích jsou 2krát denně 10-30 mg. Jedna lahvička přípravku Timolol UNIMED PHARMA obsahuje 50 mg timolol-maleinátu. Při dodržení správného dávkování se předávkování nezjistilo.

Při náhodném předávkování vzniká hypotenze, výrazná bradykardie, srdeční insuficience až akutní srdeční selhání, dýchací obtíže, bronchospasmus, poruchy vědomí a generalizované křeče.

Terapie intoxikace:

Průběžně je třeba sledovat základní životní funkce a podle potřeby je upravovat. Jako farmakoterapii

je možné použít:

Atropin-sulfát v dávce 0,5-2 mg i.v. k navození vagové blokády.

Glukagon zpočátku 1-10 mg i.v., pak 2-2,5 mg/h v dlouhodobé infuzi.

β -sympatomimetika (např. dobutamin, izoprenalin, orciprenalin) nebo i adrenalin v závislosti na míře intoxikace a tělesné hmotnosti.

β 2-sympatomimetika v aerosolu nebo i.v. - při bronchospasmu.

Aminofylin při bronchospasmu.

Při těžké bradykardii, nereagující na farmakoterapii, je možné uvažovat o použití transvenózního kardiostimulátoru.

Při křečích se doporučuje pomalá i.v. injekce diazepamů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, beta-blokátory ATC kód: S01ED01

Mechanismus účinku:

Léčivá látka timolol-maleinát je neselektivní β -sympatolytikum bez určité agonistické aktivity (t.j. bez vnitřní sympatomimetické aktivity, VSA anebo ISA). Blokuje β 1-receptory (např. v srdci) i β 2-receptory (např. v bronších nebo v uteru), takže celkové účinky timololu-maleinátu se projeví jednak inhibicí stimulačních účinků katecholaminu na srdce, zpomalením srdečního převodu, bradykardií a snížením tepového objemu, jednak inhibicí účinku katecholaminů na bronchy a bronchioly s možností výskytu bronchokonstrikce. Timolol-maleinát snižuje nitrooční tlak snížením tvorby tekutiny v ciliárním epitelu.

Farmakodynamické účinky:

Účinky na oko:

Timolol-maleinát v očních kapkách snižuje normální i zvýšený nitrooční tlak. Přesný mechanismus tohoto působení není dostatečně znám. Fluorescenční a tonografické studie naznačují, že pravděpodobně jde především o snížení tvorby komorové vody, v menší míře k snížení nitroočního tlaku přispívá mírné zvýšení jejího odtoku. Timolol-maleinát snižuje nitrooční tlak, aniž by při tom výrazně ovlivnil akomodaci anebo šířku zornice. Tak jako při použití jiných látek, snižujících nitrooční tlak, také po dlouhodobém používání timolol-maleinátu se někdy terapeutický účinek pozvolna snižuje.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pouze omezené údaje o použití timololu (jedna kapka 0,25% nebo 0,50% roztoku dvakrát denně) u pediatrické populace po dobu maximálně 12 týdnů. Jedna publikovaná, malá, dvojité zaslepená, randomizovaná, klinická studie provedená u 105 dětí (n = 71 léčených timololem) ve věku 12 dní až 5 let, do jisté míry prokazuje, že timolol v indikaci primární kongenitální a primární juvenilní glaukom je účinný při krátkodobé léčbě.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Timolol dobře proniká rohovkou. Účinek na nitrooční tlak se vyvíjí rychle, dostavuje se do 20 minut po aplikaci do spojivkového vaku. Maximálního účinku je dosaženo do 2 hodin. Zřetelné snížení nitroočního tlaku po vkápnutí 0,5% roztoku timololu se udrží po dobu 10 až 24 hodin.

Po lokální aplikaci do spojivkového vaku se timolol absorbuje do krevního oběhu přes konjunktivální a nazální sliznici. Po doporučených dávkách však často nedosahuje zjištěných hladin (2 ng/ml), a to ani po jednorázové aplikaci, ani po dlouhodobém léčení.

Distribuce v organismu

U člověka po aplikaci 2 kapek 0,5% roztoku timololu byla koncentrace látky v komorové vodě za 1-2 hodiny 1,5 ng/ml a po 7 hodinách poklesla na 0,01 ng/ml.

Biotransformace

Biologický poločas timololu v plazmě je přibližně 6 hodin. Timolol se rozsáhle metabolizuje v játrech.

Eliminace z organismu

Metabolity se vylučují do moče spolu s určitým množstvím nezměněného timololu.

Pediatrická populace

Jak již bylo potvrzeno z dat u dospělých, 80 % všech očních kapek projde nazolakrimálním systémem, kde se může rychle absorbovat do systémového oběhu z nosní sliznice, spojivky, nazolakrimálního vývodu, orofaryngu a střeva, anebo z kůže při výtoku slz.

Vzhledem k tomu, že objem krve je u dětí menší než u dospělých, je třeba vzít v úvahu vyšší koncentrace v oběhu. Kromě toho mají novorozenci nezralé metabolické enzymatické cesty, a to může vést ke zvýšení eliminačního poločasu a zhoršení nežádoucích účinků.

Omezené údaje ukazují, že plazmatická hladina timololu u dětí, zejména u kojenců, po podání 0,25% roztoku výrazně převyšuje hladinu u dospělých po podání 0,50 % roztoku, a předpokládá se zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou bronchospasmus a bradykardie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

a) Akutní toxicita

Hodnoty LD₅₀ timololu byly zjištěny pro samičky potkanů a myši. Akutní perorální toxicita byla u myši 1190 mg/kg a u potkanů 900 mg/kg.

b) Chronická toxicita

Při dlouhodobé studii, při které byl timolol-maleinát podáván perorálně ve velkých dávkách potkanům a psům, timolol nevykazoval nežádoucí účinky kromě bradykardie a zvýšení hmotnosti některých orgánů (srdce, ledvin a jater).

c) Teratologická studie

Studie provedená na gravidních samičkách myši a králíků neprokázala žádný vliv na malformaci plodu v dávkách do 50 mg/kg/den.

Reprodukční studie a studie na plodnost u potkanů prokázala, že timolol-maleinát nemá žádné nepříznivé účinky na samičí nebo samčí plodnost v dávce 150krát vyšší, než je stanovená maximální dávka timololu pro člověka.

d) Mutagenita a karcinogenita

Mikronukleovým testem *in vivo* (myš), testem na cytogenetický obsah (dávky do 800 mg/kg) a *in vitro* neoplastickou zkouškou buněčné transformace (až do 100 mg/ml) se nezjistily žádné mutagenní účinky.

Ve dvouleté studii s perorálně podávaným timolol-maleinátem u potkanů bylo zjištěno statisticky významné zvýšení výskytu adrenálních feochromocytomů u potkaních samců, kterým byla podávána dávka 300 mg/kg/den (tj. 250krát víc jako je maximální dávka pro člověka).

V celoživotní perorální studii u myši bylo shledáno statisticky významné zvýšení výskytu benigních a maligních plicních tumorů, benigních děložních polypů a prsních adenokarcinomů u myších samic po dávce 500 mg/kg/den (tj. přibližně 400krát víc jako je maximální dávka pro člověka), ale ne po dávce 5 mg či 50 mg/kg/den.

e) Lokální toxicita

Králíkům byl aplikován timolol-maleinát do oka během jednoho roka a psům po dobu dvou let. Během tohoto období a ani po skončení aplikace timolol-maleinát nezpůsobil žádné nežádoucí účinky v oku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hypromelosa, benzalkonium-chlorid, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

V neporušeném obalu: 2 roky

Po prvním otevření: 28 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem a mrazem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla doložena na dobu 28 dní při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

LDPE lahvička s kapátkem, HDPE závitový uzávěr s pojistným kroužkem modré barvy, krabička.

Velikost balení: 1 x 10 ml

1 x 5 ml

3 x 5 ml

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po otevření je léčivo připraveno k instilaci do spojivkového vaku.

Pacient odšroubuje ochranný uzávěr, mírně zakloní hlavu, obrátí lahvičku dnem vzhůru a lehkým stlačením plastové lahvičky vkápne předepsaný počet kapek do spojivkového vaku. Při této činnosti se nemá koncem kapátka dotknout oka, víčka ani ničeho jiného, aby nedošlo ke kontaminaci kapek.

Okamžitě po použití je potřebné nasazením a zašroubováním ochranného uzávěru na kapátko lahvičku dobře uzavřít. Lahvička se uchovává ve svislé poloze.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UNIMED PHARMA spol. s r.o.

Oriešková 11

821 05 Bratislava, Slovenská republika

Tel.: +421 2 4333 3786

Fax: +421 2 4363 8743

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/247/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26.4.2000

Datum posledního prodloužení registrace: 20.6.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 12. 2019