



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Glaumol[®]; kapi za oči, rastvor; 5 mg/mL
Pakovanje: bočica staklena, 1 x 5 mL

Proizvođač: **GALENKA AD BEOGRAD**
Adresa: **Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija**
Podnosilac zahteva: **GALENKA AD BEOGRAD**
Adresa: **Batajnički drum b.b., Beograd**

1. IME LEKA

Glaumol[®]; 5 mg/mL; kapi za oči, rastvor

INN: timolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 5 mg timolola u obliku timolol-maleata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: benzalkonijum-hlorid.

(Za listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Glaumol je blokator beta - adrenergičkih receptora koji se koristi lokalno za snižavanje povišenog intraokularnog pritiska u različitim stanjima uključujući:

- pacijente sa okularnom hipertenzijom
- hronični glaukom otvorenog ugla uključujući pacijente sa afakijom
- pojedinačne slučajeve sekundarnog glaukoma.

4.2. Doziranje i način primene

Napomena:

Lek Glaumol sadrži 5 mg timolola u 1 mL rastvora (0,5%). U slučaju da je za postizanje propisane doze leka neophodna manja jačina, treba koristiti drugi lek, adekvatne jačine dostupan na tržištu Republike Srbije.

Preporučena doza je jedna kap 0,25%-nog rastvora u obolelo oko, dva puta dnevno.

Ukoliko klinički odgovor nije adekvatan, doza može biti promenjena u jednu kap 0,5%-nog rastvora (Glaumol, kapi za oči, rastvor) u obolelo oko, dva puta dnevno.

Ukoliko je potrebno, lek Glaumol se može kombinovati sa drugim lekovima za snižavanje povišenog intraokularnog pritiska. Lokalna primena dva beta adrenergička blokatora se ne preporučuje (videti deo 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Kod nekih pacijenata je potrebno nekoliko nedelja terapije kako bi se stabilizovao intraokularni pritisak. Zbog toga se terapijski uspeh timolola procenjuje 4 nedelje nakon uvođenja leka u terapiju.

U slučaju da se intraokularni pritisak održava na zadovoljavajućem nivou, doza se može smanjiti na jednu kap u obolelo oko, jednom dnevno.

Prelazak sa drugih lekova na terapiju timololom

Ukoliko pacijent primenjuje neki drugi lokalni beta blokator, potrebno je da sa njegovom primenom prekine nakon pune dnevne doze i da sledećeg dana otpočne terapiju timolol kapima za oči u dozi od jedne kapi 0,25%-nog rastvora u obolelo oko, dva puta na dan. Doza se može povećati na jednu kap 0,5%-nog rastvora u obolelo oko, dva puta na dan, ako odgovor nije adekvatan.

U slučaju kada pacijent prelazi sa monokomponentne terapije glaukoma koja ne pripada grupi lokalnih beta blokatora, treba nastaviti sa davanjem te terapije i dodati jednu kap 0,25%-nog rastvora timolola u obolelo oko, dva puta dnevno. Narednog dana, prekinuti potpuno sa primenom pojedinačne terapije koja ne pripada grupi beta blokatora i nastaviti terapiju samo timololom. Ukoliko je potrebna veća doza, primeniti po jednu kap 0,5%-nog rastvora u obolelo oko, dva puta na dan.

Primena u pedijatriji:

Zbog ograničenih podataka, timolol može da se preporuča za primenu samo kod pacijenata sa primarnim kongenitalnim i primarnim juvenilnim glaukomom tokom prelaznog perioda dok se ne donese odluka o hirurškom pristupu i u slučajevima neuspešne hirurške intervencije dok se razmatraju druge opcije.

Doziranje

Kliničari bi trebalo da intenzivno procenjuju odnos rizika i koristi kada razmatraju uvođenje timolola u terapiju kod pedijatrijske populacije. Primeni timolola kod pedijatrijske populacije treba da prethodi detaljno prikupljanje podataka o istoriji bolesti, kako bi se utvrdilo prisustvo sistemskih abnormaliteta.

Specifične preporuke za doziranje ne mogu da se daju jer postoje samo ograničeni klinički podaci (videti odeljak 5.1).

Ukoliko se proceni da korist od primene leka prevazilazi rizik, preporučuje se primena najniže dostupne koncentracije aktivne supstance jednom dnevno. Ukoliko intraokularni pritisak nije moguće dovoljno dobro kontrolisati, mora se razmotriti pažljivo titriranje do maksimalno dve kapi dnevno u obolelo oko. Ako se aplikuje dva puta dnevno, potrebno je napraviti razmak od 12 sati između dve primene.

Nakon primene prve doze, pacijente a pogotovo novorođenčad, je potrebno pažljivo posmatrati sat ili dva i brižljivo kontrolisati zbog pojave neželjenih efekata leka, kako na samom oku tako i sistemskih.

Kod upotrebe leka u pedijatrijskom uzrastu može biti dovaljna koncentracija aktivne supstance od 0,1%.

Način primene:

Da bi se ograničila mogućnost pojave potencijalnih neželjenih dejstava leka, pri svakoj primeni leka ukapati samo po jednu kap u oko.

Sistemska resorpcija lokalno primenjenih beta blokatora može da se umanjuje nazolakrimalnom okluzijom (suzna kesica se pritisne prstom u nivou medijalnog kantusa) i držanjem zatvorenog oka što je duže moguće (3-5 minuta) nakon stavljanja kapi (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Primena kod starijih osoba:

Postoji ogromno iskustvo vezano za upotrebu timolol-maleata u starijoj populaciji. Preporučeni način doziranja leka kod odraslih upravo proističe iz kliničkih podataka nastalih na osnovu dugogodišnje upotrebe leka u starijoj populaciji pacijenata.

Pacijente treba savetovati da paze da vrhom kapaljke ne dodirnu oko ili okolne strukture (očni kapak, trepavice).

Pacijente takođe treba savetovati da se rastvori za oči, ako se njima rukuje na neodgovarajući način, mogu kontaminirati bakterijama koje izazivaju infekcije oka. Kao posledica korišćenja kontaminiranog rastvora mogu nastati teška oštećenja oka a zatim i gubitak vida.

Pacijente treba informisati o tome kako da pravilno rukuju bočicom.

Uputstvo za primenu:

Pre primene leka potrebno je da operete ruke.

Ako nosite meka kontaktna sočiva, izvadite ih pre stavljanja kapi i nakon primene kapi sačekajte najmanje 15 minuta pre ponovnog stavljanja sočiva.

- Skinite kapicu i gumeni zatvarač. Posle otvaranja na bočicu postavite kapaljku. Sadržaj bočice je sterilan dok se ne otvori originalni poklopac.
- Blago zabacite glavu unazad i prstom povucite donji kapak, kako biste napravili prostor za ukapavanje leka.
- Okrenite bočicu na dole, držeći je između palca i kažiprsta i ukapajte jednu kap u unutrašnji ugao oka. Tokom aplikacije, pazite da vrh kapaljke ne dodiruje ni oko ni očni kapak.
- Nakon ukapavanja, zatvorite kapak i nežno pritisnite unutrašnji ugao oka kažiprstom u trajanju od 2 minuta. Na ovaj način ćete sprečiti da lek dospe u cirkulaciju.
- Ukoliko Vam je lekar propisao da primenjujete lek i u drugo oko, ponovite prethodno navedeni postupak za aplikaciju leka i u drugo oko.
- Na kraju, potrebno je da stavite poklopac na kapaljku da bi se sprečila eventualna kontaminacija leka.

Ako se javi infekcija oka, obratite se odmah lekaru.

Bočica se čuva u vertikalnom položaju.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu (timolol-maleat), neki drugi beta blokator ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka (videti odeljak 6.1).

Reaktivna bolest disajnih puteva uključujući bronhijalnu astmu ili bronhijalnu astmu u istoriji bolesti, teška hronična opstruktivna bolest pluća.

Sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusa srca, sinoatrijalni blok, atrioventrikularni blok II ili III stepena koji nije kontrolisan *pace-maker*-om, manifestna srčana insuficijencija, kardiogeni šok.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i drugi okularno upotrebljeni lekovi, timolol može da se resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Zbog toga što sadrži beta-adrenergičku supstancu, timolol, Glaumol kapi za oči mogu da dovedu do istih kardiovaskularnih i neželjenih reakcija na plućima kao i drugih sistemskih neželjenih reakcija koje su karakteristične za sistemske beta-blokatore. Incidenca sistemskih neželjenih reakcija nakon okularne primene je niža nego nakon sistemske primene. Za smanjenje resorpcije leka u sistemsku cirkulaciju, videti odeljak 4.2.

Oboljenja srca:

Kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima (npr. koronarna bolest, Prinzmetalova angina i srčana insuficijencija) i onih na antihipertenzivnoj terapiji beta-blokatorima treba kritički proceniti i razmotriti uvođenje terapije drugim aktivnim supstancama. Kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima treba pažljivo pratiti znakove pogoršanja ovih bolesti i neželjene reakcije.

Zbog negativnog uticaja na vreme sprovođenja srčanih impulsa, beta-blokatore treba davati sa oprezom pacijentima koji imaju prvi stepen srčanog bloka.

Pre započinjanja terapije timololom je potrebno adekvatno kontrolisati srčanu insuficijenciju. Kod pacijenata sa teškim srčanim oboljenjem u istoriji bolesti je potrebno pažljivo kontrolisanje zbog pojave znakova srčane insuficijencije i redovno merenje pulsa. Zabeležene su srčane reakcije i retko smrtni slučajevi povezani sa srčanom insuficijencijom.

Vaskularni poremećaji:

Pacijente sa teškim poremećajem periferne cirkulacije (teški oblici Raynaud-ove bolesti ili Raynaud-ov sindrom) potrebno je lečiti sa oprezom

Respiratorni poremećaji:

Nakon primene nekih beta-blokatora za okularnu upotrebu su zabeležene respiratorne reakcije, uključujući i smrtne slučajeve, zbog bronhospazma kod pacijenata sa astmom.

Glaumol treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa blagom/umerenom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i samo onda kada potencijalna korist prevazilazi potencijalni rizik.

Hipoglikemija/dijabetes:

Beta-blokatori mogu da maskiraju znakove i simptome akutne hipoglikemije, i zbog toga bi ih trebalo primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa spontanom hipoglikemijom i kod pacijenata sa nestabilnim dijabetesom.

Beta-blokatori takođe mogu da maskiraju i znakove hipertireoidizma.

Bolesti rožnjače:

Okularna primena beta-blokatora može da izazove suvoću očiju. Pacijente sa bolestima rožnjače je potrebno lečiti sa oprezom.

Drugi beta-blokatori:

Uticao na intraokularni pritisak ili poznati efekti sistemske beta-blokade mogu se pojačati kada se timolol kapi za oči daju pacijentima koji su već na terapiji sistemskim beta-blokatorima. Kod ovakvih pacijenata terapijski odgovor treba pažljivo pratiti. Primena dva beta-blokatora za okularnu upotrebu se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Prijavljeni su slučajevi pojave osipa na koži i/ili suvih očiju kao posledica primene blokatora beta-adrenoreceptora. Prijavljena incidenca je mala i u većini slučajeva simptomi se povlače po prekidu terapije. Ukoliko dođe do pojave ovakve reakcije, treba uzeti u obzir prekid terapije. Terapija beta-blokatorima treba da se prekida postepeno.

Odvajanje horoidee:

Odvajanje horoidee je zabeleženo kod primene terapije kojom se smanjuje stvaranje očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) nakon sprovedenih procedura filtracije.

Hirurška anestezija:

Beta-blokatori za oftalmološku upotrebu mogu da blokiraju dejstva sistemskih beta-agonista poput adrenalina. Anestezijolog treba da je informisan o tome da pacijent upotrebljava timolol.

Glaumol sadrži benzalkonijum-hlorid kao konzervans, koji može da izazove iritaciju očiju. Benzalkonijum-hlorid može da se deponuje na mekom kontaktnom sočivu, zbog čega pre aplikacije kapi treba skinuti kontaktna sočiva i sačekati najmanje 15 minuta pre njihovog ponovnog stavljanja.

Glaumol se dobro podnosi kod pacijenata sa glaukomom koji koriste konvencionalna tvrda kontaktna sočiva. Timolol nije proučavan kod pacijenata koji koriste sočiva koja nisu napravljena od polimetilmetakrilata (PMMA), materijala koji se inače koristi u proizvodnji tvrdih kontaktnih sočiva.

Kod pacijenata sa glaukomom zatvorenog ugla, cilj terapije je hitno ponovno otvaranje ugla, što zahteva sužavanje zenice miotikom. Timolol ima malo ili nikakvo dejstvo na zenicu. Timolol treba koristiti zajedno sa miotikom u terapiji smanjenja intraokularnog pritiska kod glaukoma zatvorenog ugla, nikako kao monoterapiju.

Pacijente treba savetovati da paze da vrhom kapaljke ne dodirnu oko, očni kapak niti okolne delove.

Pacijente takođe treba savetovati da se rastvori za oči, ako se njima rukuje na neodgovarajući način, mogu kontaminirati bakterijama koje izazivaju infekcije oka. Kao posledica korišćenja kontaminiranog rastvora mogu nastati teška oštećenja oka a zatim i gubitak vida.

Pacijente treba savetovati da se, ukoliko dođe do razvoja nekog novog stanja oka (npr. trauma, infekcija ili hirurška intervencija na oku), odmah posavetuju sa lekarom oko dalje upotrebe leka.

Prijavljeni su slučajevi bakterijskog keratitisa kod primene multidoznih pakovanja lokalnih oftalmoloških lekova. Ova pakovanja su bila slučajno kontaminirana od strane pacijenata koji su u većini slučajeva imali istovremeno oboljenje kornee ili oštećenje očnog epitela.

Anafilaktičke reakcije:

Pacijenti koji su na terapiji beta -blokatorima, a u istoriji bolesti imaju atopiju ili tešku anafilaktičku reakciju na različite alergene, mogu biti više osetljivi na ponavljano izlaganje ovim alergenima, tako da može da se desi da ne odreaguju na uobičajenu dozu adrenalina koji se koristi u lečenju anafilaktičke reakcije.

Pedijatrijska populacija:

Uopšteno, timolol rastvora je potrebno sa oprezom primenjivati kod mladih pacijenata sa glaukomom.

Važno je obavestiti roditelje o potencijalnim sporednim neželjenim dejstvima, tako da oni mogu odmah da prekinu sa terapijom (videti odeljak 4.8). Znaci koji ukazuju na to su npr. kašalj i otežano disanje.

Zbog mogućnosti nastanka apnee ili *Cheyne-Stokes*-ovog disanja, lek treba koristiti sa izuzetnim oprezom kod novorođenčadi, odojčadi i male dece. Kod novorođenčadi koja su na terapiji timololom bi od pomoći mogao da bude aparat prenosni apnea monitor.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene specifične studije interakcija drugih lekova sa timololom.

Postoji mogućnost aditivnog dejstva koje dovodi do hipotenzije i/ili naglašene bradikardije, kada se rastvor beta-blokatora za okularnu upotrebu primenjuje istovremeno sa oralnim blokatorima kalcijumovih kanala, beta adrenergičkim blokatorima, antiaritmici (uključujući amjodaron), glikozidima digitalisa, alkaloidima rauwolfije, parasimpatomimeticima, gvanetidinom.

Iako timolol nema ili ima mali uticaj na veličinu zenice, povremeno se može javiti midrijaza ukoliko se istovremeno sa primenom beta blokatora za okularnu upotrebu, primenjuje adrenalin (epinefrin).

Pojačanje sistemske beta blokade (npr. bradikardija, depresija) zabeležena je kod istovremene primene CYP2D6 inhibitora (npr. hinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolola.

Oralni beta-adrenergički blokatori mogu pogoršati rebound hipertenziju koja se javlja nakon obustave terapije klonidinom.

Preporučuje se pažljivo kontrolisanje pacijenata koji su na istovremenoj terapiji beta-blokatorima i lekovima koji prazne depoe kateholamina (rezerpin), jer mogu nastati aditivni efekti i pojava hipotenzije i/ili izražene bradikardije sa posledičnom pojavom vrtoglavice, sinkope ili posturalne hipotenzije.

Oralni blokatori kalcijumskih kanala se mogu koristiti istovremeno sa beta-blokatorima kada je funkcija srca normalna, ali ih treba izbegavati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom srca.

Moguća je pojava hipotenzije, poremećaja AV sprovođenja i insuficijencije leve komore kod pacijenata kod kojih se u terapiju beta-blokatorima doda blokator kalcijumskih kanala. Priroda kardiovaskularnih neželjenih efekata zavisi od vrste primenjenog blokatora kalcijumskih kanala. Pri istovremenoj primeni sa beta-blokatorima, derivati dihidropiridina, kao što je nifedipin, mogu dovesti do hipotenzije, dok verapamil ili diltiazem dovode do poremećaja u AV sprovođenju ili insuficijencije leve komore.

Preparate kalcijuma za intravensku upotrebu treba pažljivo primenjivati kod pacijenata koji su na terapiji beta-blokatorima.

Istovremena upotreba beta-blokatora i digitalisa sa diltiazemom ili verapamilom može imati aditivni efekat na produženje vremena AV sprovođenja.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primeni timolola kod trudnica. Timolol ne treba da se koristi tokom trudnoće, osim ako je zaista neophodan.

Za smanjenje sistemske reapsorpcije, pogledati odeljak 4.2.

Epidemiološke studije nisu otkrile pojavu malformacija, ali su pokazale rizik od usporavanja intrauterinog razvoja kada se beta-blokatori primenjuju oralnim putem. Uz to, znaci i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) su primećeni kod novorođenčeta, kada su se beta-blokatori primenjivali sve do porođaja. Stoga, ukoliko se lek Glaumol primenjuje tokom trudnoće do samog porođaja, novorođenče treba pažljivo pratiti tokom prvih dana života.

Dojenje

Beta-blokatori se izlučuju u mleko. Međutim, pri primeni terapijskih doza timolola u obliku kapi za oči, malo je verovatno da bi u majčinom mleku bila prisutna dovoljna količina koja bi dovela do pojave kliničkih simptoma beta blokade kod odojčeta. Za smanjenje sistemske resorpcije, pogledati odeljak 4.2.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Mogući neželjeni efekti timolola kao što su vrtoglavica i poremećaj vida, mogu da utiču na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rad sa mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kao i drugi lokalno primenjeni oftalmološki lekovi i timolol se resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Zbog toga su mogući slični neželjeni efekti kao i kod primene sistemskih beta-blokatora. Incidenca sistemskih neželjenih dejstava leka nakon primene lokalnog oftalmološkog preparata je manja nego pri sistemskoj primeni leka.

Navedena neželjene reakcije uključuju i reakcije koje su zabeležena prilikom primene svih oftalmoloških beta-blokatora:

Imunološki poremećaji:

Sistemske alergijske reakcije uključujući angioedem, urtikariju, lokalizovani i generalizovani osip, anafilaktička reakcija.

Psihijatrijski poremećaji:

Nesanica, depresija, košmarni snovi, gubitak pamćenja.

Poremećaji nervnog sistema:

Sinkopa, cerebrovaskularni događaji, cerebralna ishemija, pojačanje znakova i simptoma mijastenije gravis, nesvestica, parestezija i glavobolja.

Poremećaji na nivou oka:

Znaci i simptomi iritacije oka (kao što su peckanje, bockanje), konjunktivitis, blefaritis, keratitis, odvajanje horoidee nakon filtracionih procedura (videti odeljak 4.4 - Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), smanjena osetljivost kornee, suvo oko, ptoza, diplopija.

Poremećaji na nivou uva i labirinta:

Tinitus

Kardiološki poremećaji:

Bradikardija, bol u grudima, palpitacije, edem, aritmija, kongestivna srčana insuficijencija, atrioventrikularni blok, srčani zastoj.

Vaskularni poremećaji:

Hipotenzija, klaudikacije, *Raynaud*-ov fenomen, hladne šake i stopala.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Bronhospazam (pre svega kod pacijenata sa već postojećom bolešću praćenom bronhospazmom), dispneja, kašalj, respiratorna insuficijencija.

Gastrointestinalni poremećaji:

Mučnina, dispepsija, dijareja, suva usta.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

Alopecija, psorijaziformni osip ili egzacerbacija psorijaze.

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:
Sistemski lupus eritematosus.

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki:
Peyronie-va bolest, smanjen libido.

Opšti poremećaji:
Asthenija/zamor.

Dodatna neželjene reakcije su zabeležena prilikom primene oftalmoloških beta-blokatora i potencijalno mogu da se jave i u toku primene leka Glaumol:

Imunološki poremećaji:
Svrab.

Poremećaji metabolizma i ishrane:
Hipoglikemija.

Poremećaji na nivou oka:
Znaci i simptomi iritacije oka (npr. svrab, suzenje, crvenilo.), zamućen vid, erozija rožnjače (kornee).
Slučajevi kalcifikacije rožnjače su zabeleženi veoma retko i to kod primene kapi za oči koje sadrže fosfate kod nekih pacijenata sa znatnim oštećenjem rožnjače.

Kardiološki poremećaji:
Atrioventrikularni blok, srčana insuficijencija.

Gastrointestinalni poremećaji:
Disgeuzia (poremećeno čulo ukusa), abdominalni bol, povraćanje.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:
Kožni osip.

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:
Mijalgija.

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki:
Seksualna disfunkcija.

Navedena neželjena dejstva su zapažena, ali nije utvrđena uzročna povezanost sa terapijom timolol kapima za oči: afakični cistodni edem makule, nazalna kongestija, anoreksija, dejstva na CNS (npr. promene u ponašanju uključujući konfuziju, halucinacije, anksioznost, dezorijentisanost, nervozu, somnolenciju i druge psihijatrijske poremećaje), hipertenzija, retroperitonealna fibroza i pseudopemfigoid.

Neželjene reakcije koje nastaju kod oralne primene timolol maleata mogu da se jave i posle lokalne okularne primene.

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena na osnovu kliničkih iskustava nakon sistemske primene timolola i mogu se uzeti u obzir kao moguća neželjena dejstva i kod okularne upotrebe:

Opšti poremećaji:

Bol u ekstremitetima, smanjena tolerancija na fizički napor.

Kardiološki poremećaji:

AV blok (drugog ili trećeg stepena), sinoatrijalni blok, plućni edem, pogoršanje arterijske insuficijencije, pogoršanje angine pektoris, vazodilatacija.

Gastrointestinalni poremećaji:

Povraćanje.

Endokrinološki poremećaji:

hiperglikemija, hipoglikemija.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

svrab, preznojavanje, ekfolijativni dermatitis.

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:

artralgija.

Poremećaji nervnog sistema:

vertoglavica, lokalna slabost.

Psihijatrijski poremećaji:

smanjena koncentracija, intenzivirani snovi.

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema:

netrombocitopenijska purpura.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

prateći disajni zvuci.

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema:

impotencija, teškoće kod mokrenja.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučajevima predoziranja timololom dolazi do pojave simptoma i znakova sličnih onima koji nastaju pri sistemskoj primeni beta-adrenergičkih blokatora. To su: vrtoglavica, glavobolja, kratak dah (nedostatak vazduha), bradikardija, bronhospazam i srčani zastoj (videti 4.8 Neželjena dejstva).

Ukoliko dođe do predoziranja treba preduzeti sledeće mere:

1. Gastrična lavaža, ukoliko je došlo do ingestije. Studije su pokazale da se timolol ne može lako da se ukloniti putem dijalize.
2. Simptomatska bradikardija: treba primeniti atropin sulfat, 0,25 do 2 mg intravenski, u cilju izazivanja blokade vagusa. Ukoliko se bradikardija održava, treba pažljivo primeniti izoprenalin hidrohlorid, intravenskim putem.
U refraktornim slučajevima, treba razmotriti ugradnju pejsmejкера.
3. Hipotenzija: primeniti neki simpatomimetski vazopresor kao što su dopamin, dobutamin ili noradrenalin.
U refraktornim slučajevima, primena glukagona je bila uspešna.
4. Bronhospazam: primeniti izoprenalin-hidrohlorid. Treba razmotriti dodatnu terapiju aminofilinom.
5. Akutna srčana insuficijencija: odmah primeniti konvencionalnu terapiju digitalisom, diureticima i kiseonikom. U refraktornim slučajevima se preporučuje intravenska primena aminofilina. Ukoliko je neophodno, može se primeniti i glukagon što se pokazalo uspešnim.
6. Srčani blok (drugog ili trećeg stepena): izoprenalin hidrohlorid ili pejsmejker.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi u terapiji glaukoma i miotici. Beta-adrenergički blokatori.

ATC kod: S01ED01

Timolol maleat je neselektivni blokator beta - adrenergičkih receptora koji ne poseduje značajnu intrinzičku simpatomimetsku aktivnost, direktno depresorno dejstvo na miokard, niti deluje lokalno anestetički. Timolol maleat se reverzibilno vezuje za beta adrenergički receptor i na taj način inhibiše uobičajen biološki odgovor kakav nastaje u slučaju stimulacije tog receptora. Ovaj specifični kompetitivni antagonizam blokira

stimulaciju beta-adrenergičkih stimulatora (agonista), bilo da su endogenog ili egzogenog porekla. Prekidanje ove blokade može da se postigne povećanjem koncentracije agonista što će povratiti uobičajeni biološki odgovor.

Za razliku od miotika, timolol smanjuje intraokularni pritisak uz mali uticaj ili bez ikakvog uticaja na akomodaciju oka ili veličinu zenice. Kod pacijenata sa kataraktom tako se može izbeći nemogućnost vida usled lenticularnih zamućenja pri suženju zenice. Kod pacijenata kod kojih se prelazi sa miotika na timolol, može biti potrebno ispitivanje refrakcije kada prođe dejstvo miotika.

Nakon dugotrajne primene timolola, zabeležen je umanjen odgovor kod nekih pacijenata.

Pedijatrijska populacija:

Dostupni su samo veoma ograničeni podaci o primeni timolola (0,25%, 0,5% dva puta na dan, jedna kap) u pedijatrijskoj populaciji. Jedna mala, dvostruko slepa, randomizovana, publikovana klinička studija je sprovedena na 105 dece uzrasta 12 nedelja do 5 godina (od kojih 71 na timololu) u vremenskom periodu do 12 nedelja. Njeni rezultati su ukazali na neke dokaze da je timolol efektivan u kratkotrajnom lečenju primarnog kongenitalnog i primarnog juvenilnog glaukoma.

5.2. Farmakokinetički podaci

Efekat leka Glaumol nastupa brzo, unutar prvih pola sata nakon lokalne primene pojedinačne doze. Maksimalno smanjenje intraokularnog pritiska nastaje nakon 1 do 2 sata, dok se značajno sniženje održava i do 24 sata nakon primene jedne doze leka.

Pedijatrijska populacija:

Kao što je već potvrđeno podacima dobijenim nakon primene leka kod odraslih, 80% svake kapi za oko prolazi kroz nazolakrimalni sistem gde može biti brzo resorbovan u sistemsku cirkulaciju preko nosne sluznice, konjunktive, nazolakrimalnog kanala, orofaringsa i digestivnog sistema ili preko kože na koju dospeva suzama.

Zbog činjenice da je volumen krvi kod dece manji nego kod odraslih, mora se uzeti u obzir visoka koncentracija leka u cirkulaciji. Pored toga, kod novorođenčadi su još nezreli metabolički enzimski sistemi što može dovesti do produženja poluvremena eliminacije i potenciranja neželjenih događaja leka.

Ograničeni podaci pokazuju da plazma koncentracija timolola kod dece posle primene 0,25% rastvora daleko prevazilazi one koje se postižu kod odraslih posle primene 0,5% rastvora, naročito kod odojčadi, tako da se može pretpostaviti da je kod njih povećan i rizik od neželjenih efekata kao što su bronhospazam i bradikardija.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U prekliničkim studijama na kunićima u trajanju od jedne godine, odnosno psima u trajanju od dve godine, nisu zabeležena neželjena dejstva na oku nakon lokalne primene timolola.

Vrednosti oralnog LD₅₀ timolola su 1190 mg/kg kod ženki miša i 900 mg/kg kod ženki pacova.

Karcinogenost, mutagenost i uticaj na plodnost

Dvogodišnja studija u kojoj je timolol maleat primenjen oralno na pacovima, pokazala je statistički značajno ($p \leq 0,05$) povećanje incidence adrenalnog feohromocitoma kod mužjaka koji su primali doze od 300 mg/kg/dan (300 puta više nego što je maksimalna preporučena oralna doza za ljude). Ovakve razlike nisu bile zabeležene kod pacova kojima je davana oralna doza ekvivalentna onoj od 25 do 100 puta većoj od maksimalne preporučene oralne doze kod ljudi.

Lifetime oralna studija na miševima pokazala je statistički značajno ($p \leq 0,05$) povećanje incidence benignih i malignih tumora pluća, benignih polipa uterusa i adenokarcinoma dojke kod ženki posle doze od 500 mg/kg/dan (500 puta maksimalno preporučena doza kod ljudi) ali ne i nakon doze od 5 ili 50 mg/kg/dan. U sledećoj studiji na ženkama miševa u kojoj je *post-mortem* ispitivanje bilo ograničeno na uterus i pluća, ponovo je uočeno statistički značajno povećanje incidence tumora pluća pri dozi od 500 mg/kg/dan.

Učestalije pojavljivanje adenokarcinoma dojke bilo je udruženo sa povećanjem koncentracije prolaktina u serumu ženki miševa kojima je davan timolol u dozi od 500 mg/kg/dan, ali ne i pri dozama od 5 ili 50 mg/kg/dan. Povećanje incidence adenokarcinoma dojke kod glodara bilo je povezano i sa primenom nekoliko drugih terapijskih agenasa koji dovode do povećanja koncentracije prolaktina u serumu, ali kod ljudi nije ustanovljena korelacija između nivoa serumskog prolaktina i tumora dojke. Kod odraslih žena koje su dobijale timolol maleat oralno u dozi do 60 mg, što je maksimalno preporučena doza, nije bilo klinički značajnih promena u nivou serumskog prolaktina.

Mikronukleus test *in vivo* (na miševima), test na citogenetički sadržaj (doze do 800 mg/kg) i *in vitro* test transformacije neoplastičnih ćelija (do 100 mikrograma/mL) nisu pokazali bilo kakve mutagene efekte. U Ames testovima, najveće koncentracije timolola (5 000 ili 10 000 mikrograma /ploči) bile su udružene sa statistički značajnim ($p \leq 0,05$) povećanjem revertanata primećenih sa test sojem TA100 (kod sedam ponovljenih testova), ali ne i u ostala tri soja. U testovima sa sojem TA100 nije primećen konzistentna dozna zavisnost, niti je odnos revertanata u testu i kontroli dostigao 2. Odnos od 2 se obično smatra kao kriterijum za pozitivan Ames-ov test.

Studija ispitivanja uticaja na reproduktivne funkcije i fertilitet na pacovima pokazale su da timolol-maleat ne ispoljava neželjena dejstva na fertilitet kod mužjaka i ženki pacova u dozama do 150 puta većim od maksimalne preporučene humane oralne doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat;
dinatrijum-fosfat, dodekahidrat;
benzalkonijum-hlorid;
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Posle prvog otvaranja čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti, najduže 30 dana.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja posle prvog otvaranja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Kapi za oči, rastvor su upakovane u bočicu od bezbojnog, cevnog stakla I hidrolitičke grupe, zapremine 5 mL sa zatvaračem od brombutil gume svetlo smeđecrvene boje i aluminijumskom kapticom sa strelicom.

Kapaljka je polutransparentna od polietilena niske gustine, sterilno spakovana u PET/polietilensku kesicu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa kapima za oči, rastvora, jednu kapaljku i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENICA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b.
Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole: 03-2808/1
Broj poslednje obnove: 515-01-00512-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 16. maj 1990.
Datum poslednje obnove: 19.10.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2016.