

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TIMOPTOL<sup>®</sup> 0,25% MSD

TIMOPTOL<sup>®</sup> 0,5% MSD

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TIMOPTOL 0,25% MSD: timololi hydrogenomaleas 3,4 mg (odpovídá timololum 2,5 mg v 1 ml = 28 kapek).

TIMOPTOL 0,5% MSD: timololi hydrogenomaleas 6,8 mg (odpovídá timololum 5,0 mg v 1 ml = 28 kapek).

Pomocné látky viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

oční kapky, roztok

Popis přípravku: čirý bezbarvý až slabě žlutý roztok slabého charakteristického pachu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

TIMOPTOL je indikován pro snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s:

- oční hypertenzí
- chronickým glaukomem s otevřeným úhlem
- afakií a glaukomem
- sekundárním glaukomem (v některých případech)
- úzkými úhly a s anamnézou spontánního nebo iatrogeně vyvolaného uzávěru úzkého úhlu druhého oka, u kterých je nutné snížení nitroočního tlaku. U těchto pacientů je nutno TIMOPTOL používat spolu s miotikem a ne samotný, protože TIMOPTOL má malý nebo žádný účinek na zornici, a nepodporuje tedy opětovné otevření úhlu (viz Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Obvyklá počáteční dávka je jedna kapka 0,25% TIMOPTOLu do postiženého oka dvakrát denně. Jestliže není klinická odpověď dostatečná, dávka se může změnit na 1 kapku 0,5% roztoku do postiženého oka dvakrát denně.

Je-li to zapotřebí, mohou se spolu s TIMOPTOLEm současně podávat jiné prostředky pro snížení nitroočního tlaku. Současné používání dvou lokálních beta-adrenergických blokátorů se nedoporučuje (viz Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

Protože u některých nemocných může trvat několik týdnů, než se účinek TIMOPTOLu na snížení nitroočního tlaku stabilizuje, mělo by vyšetření nemocných zahrnovat i měření nitroočního tlaku asi po 4 týdnech léčení TIMOPTOLEm.

Jestliže se nitrooční tlak udržuje na vyhovujících hodnotách, může být řada nemocných převedena na podávání léku jednou denně.

#### *Použití u dětí*

Obvyklá počáteční dávka je jedna kapka 0,25% přípravku TIMOPTOL do postiženého oka/očí každých 12 hodin, navíc k další antiglaukomatózní léčbě. Dávku lze v případě potřeby zvýšit na jednu kapku 0,5% roztoku do postiženého oka/očí každých 12 hodin. Nedoporučuje se používat TIMOPTOL u předčasně narozených dětí a novorozenců.

#### *Jak převést nemocné z jiného způsobu léčení*

Když převádíme nemocného z jiného lokálního očního beta-adrenergního blokátoru, měl by se tento vysadit po podání plné dávky, a terapii TIMOPTOLEm zahájit následujícího dne podáním kapky 0,25% TIMOPTOLu do postiženého oka dvakrát denně. Dávku je možno zvýšit na jednu kapku 0,5% TIMOPTOLu dvakrát denně, není-li klinická odpověď dostatečná.

Je-li nemocný převáděn z monoterapie antiglaukomatikem jiným než je lokální oční beta-blokátor, pokračuje se v podávání léku a přidává se jedna kapka 0,25% TIMOPTOLu do každého postiženého oka dvakrát denně. Následující den se vynechá dříve užívaný antiglaukomatózní lék a pokračuje se v podávání TIMOPTOLu. Jestliže je vyžadována výraznější odpověď, nahradí se jedna kapka aplikací 0,5% přípravku TIMOPTOL.

### **4.3 Kontraindikace**

TIMOPTOL je kontraindikován u pacientů s/se:

- asthma bronchiale nebo anamnézou asthma bronchiale, nebo s těžkou chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální.
- sinusovou bradykardií, atrioventrikulární blokádou druhého a třetího stupně, manifestním srdečním selháním, kardiogenním šokem.
- přecitlivělostí na kteroukoli složku tohoto přípravku.

Používání TIMOPTOLu u novorozenců nebylo studováno, proto se jeho použití nedoporučuje. Během léčby se nedoporučuje kojení.

### **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Jako jiné oční přípravky používané lokálně, může se tento lék resorbovat do celého organismu. Tytéž nežádoucí účinky, které nalézáme po systémovém podání blokátorů beta-adrenergních receptorů, se mohou vyskytovat i po místním podání.

Srdeční selhání by mělo být dostatečně zvládnuté ještě před zahájením podávání TIMOPTOLu. U nemocných s anamnézou těžkého srdečního onemocnění by se mělo pátrat po známkách srdeční nedostatečnosti a kontrolovat tepovou frekvenci.

Po podání TIMOPTOLu byly hlášeny respirační komplikace, včetně smrti v důsledku bronchospazmu u pacientů s astmatem, a kardiální komplikace, včetně vzácně se vyskytující smrti v souvislosti se srdečním selháním.

Nemocní, kteří již užívají systémové beta-adrenergní blokátory a dostávají TIMOPTOL, by měli být kontrolováni pro možné aditivní účinky jak na nitrooční tlak, tak i na známé systémové účinky beta-blokátorů. Současné používání dvou lokálních beta-adrenergních blokátorů se nedoporučuje.

U nemocných trpících glaukomem s uzavřeným úhlem je bezprostředním cílem terapie úhel znovu otevřít, což vyžaduje zúžení zorničky miotikem. TIMOPTOL má na zornici malý nebo žádný účinek.

Jestliže se užije TIMOPTOLu ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku u glaukomu s uzavřeným úhlem, měl by se použít spolu s miotikem a nikoli samostatně.

Při aplikaci vodné supresivní terapie (např. timololu, acetazolamidu) po filtračních operacích bylo popsáno odchlípnutí cévnatky.

TIMOPTOL obsahuje konzervační látku benzalkoniumchlorid, který se může usazovat na měkkých kontaktních čočkách; proto by neměl být TIMOPTOL používán při nošení těchto čoček. Kontaktní čočky by měly být odstraněny z oka před aplikací očních kapek a neměly by být nasazovány dříve, než za 15 minut po použití kapek. TIMOPTOL používali pacienti s glaukomem nosící klasické tvrdé kontaktní čočky a přípravek byl dobře tolerován. Podávání TIMOPTOLu nebylo studováno u pacientů používajících čočky vyrobené z jiných materiálů než polymetylmakrylátu.

#### *Riziko anafylaktické reakce*

Pacienti s anamnézou atopie nebo těžké anafylaktické reakce na rozličné alergeny mohou při podávání beta-blokátorů mít větší reakce při opakovaném styku s těmito alergeny, jak náhodnými, tak diagnostickými nebo terapeutickými. Takoví nemocní nemusí reagovat na obvyklé dávky adrenalinu, které se užívají při léčbě anafylaktických reakcí.

#### *Použití u dětí*

Ukázalo se, že TIMOPTOL je u dětí účinný a je jimi dobře tolerován. U předčasně narozených dětí a novorozenců se nedoporučuje TIMOPTOL používat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přestože TIMOPTOL použitý samostatně neúčinkuje na velikost zornice, byla ojediněle hlášena mydriáza jako výsledek současného podávání TIMOPTOLu a adrenalinu. Při kombinované terapii chinidinem a timololem byla popsána potenciace systémové beta-blokády (např. snížení srdeční frekvence), snad proto, že chinidin inhibuje metabolismus timololu přes CYP2D6, což je enzym P450.

Existuje možnost aditivního účinku a vzniku hypotenze a/nebo význačné bradykardie, je-li TIMOPTOL podáván spolu s orálními blokátory kalcia, nepřímými sympatolytiky nebo beta-blokátory.

Při aplikaci beta-blokátoru pacientům, kteří dostávají přípravky snižující hladiny katecholaminů, jako je reserpin, se doporučuje nemocné pozorně sledovat vzhledem k možným aditivním účinkům a vzniku hypotenze a/nebo výrazné bradykardie, jež mohou mít za následek točení hlavy, synkopy nebo posturální hypotenzi.

Perorální antagonisty kalcia lze podávat v kombinaci s  $\beta$ -adrenergními blokátory při normální funkci srdce, nesmí se však aplikovat pacientům s poruchou srdeční funkce.

U pacientů, léčených  $\beta$ -blokátory, jimž se k léčebnému režimu přidá perorální blokátor kalciových kanálů, existuje možnost vzniku hypotenze, poruch a-v převodu a selhání levé komory.

Povaha případných nežádoucích kardiovaskulárních účinků závisí na typu použitého blokátoru kalciového kanálu. Deriváty dihydropyridinu, jako např. nifedipin, mohou vést ke vzniku hypotenze, zatímco verapamil nebo diltiazem – pokud se užívají společně s  $\beta$ -blokátorem – mohou spíše vyvolat poruchy a-v převodu nebo selhání levé komory.

U pacientů, užívajících  $\beta$ -adrenergní blokátory, si intravenózní aplikace blokátorů kalciového kanálu vyžaduje opatrnost.

Současné užívání  $\beta$ -adrenergních blokátorů a digitalisových přípravků s diltiazemem nebo verapamilem může mít aditivní účinek v tom, že dojde k prodloužení převodních a-v časů.

Orální  $\beta$ -adrenergní blokátory mohou zhoršit "rebound" hypertenzi, která může následovat po vysazení klonidinu. Pokud jsou tyto dva léky podávány současně,  $\beta$ -adrenergní blokátor by měl být vysazen několik dní před postupným vysazováním klonidinu. Pokud nahradíme klonidin  $\beta$ -adrenergním blokátorem, zahájení léčby  $\beta$ -adrenergním blokátorem by mělo být zpožděno o několik dní poté, co bylo podávání klonidinu zastaveno.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

TIMOPTOL nebyl studován během těhotenství u člověka. Je nutné sledovat novorozence matek, které byly léčeny krátce před porodem (bradykardie, hypoglykémie a neonatální asfyxie). Použití TIMOPTOLu vyžaduje, aby byl očekávaný prospěch zvážen proti možným rizikům.

TIMOPTOL je detekovatelný v mateřském mléce. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků TIMOPTOLu u dětí by se mělo rozhodnout, zda přerušit kojení nebo podávání TIMOPTOLu; přitom je třeba vzít v úvahu význam užívání léku pro matku.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Možné nežádoucí účinky jako je závrať a poruchy zraku mohou u některých pacientů ovlivnit schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

TIMOPTOL je obecně velmi dobře snášen. Při aplikaci tohoto nebo jiných přípravků, obsahujících timolol-maleinát, do oka, ať již v klinických studiích nebo od doby uvedení přípravku na trh, byly popsány následující nežádoucí účinky: známky a příznaky očního podráždění, včetně pálivé nebo bodavé bolesti, konjunktivitida, blefaritida, keratitida, snížená citlivost rohovky a suché oči. Poruchy zraku včetně změn refrakce (v některých případech v důsledku vysazení miotické terapie), diplopie, ptóza, odchlípnutí cévnatky po filtrační operaci (viz Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití), tinitus. Mezi další nežádoucí účinky patří bradykardie, poruchy rytmu, hypotenze, synkopa, srdeční blok, cévní mozková příhoda, mozková ischemie, městnavé srdeční selhání, palpítace, srdeční zástava, edém, klaudikace, Raynaudův fenomén, studené ruce a nohy, bronchospasmus (především u nemocných se současným bronchospastickým onemocněním), respirační selhání, dušnost, kašel, bolest hlavy, únavnost, bolesti na hrudi, alopecie, psoriatické vyrážky nebo zhoršení psoriázy, známky a příznaky alergických reakcí včetně anafylaxe, angioedému, urtikarie, lokalizované a generalizované vyrážky, závratě, deprese, nespavost, noční můry, ztráta paměti, zvýraznění příznaků myastenia gravis, parestezie, nauzea, průjem, zažívací potíže, sucho v ústech, snížené libido, Peyronieova choroba a systémový lupus erythematosus.

##### *Nežádoucí účinky - bez známé příčiny*

Byly popsány následující nežádoucí účinky, avšak příčinná souvislost s léčbou TIMOPTOLEM nebyla prokázána: afakický cystoidní makulární edém, nazální kongesce, anorexie, účinky na CNS (např.: změny v chování včetně zmatenosti, halucinací, úzkosti, dezorientace, nervozity, ospalosti a dalších psychických poruch), hypertenze, retroperitoneální fibróza a pseudopemfigoid.

#### 4.9 Předávkování

Objevily se zprávy o neúmyslném předávkování TIMOPTOLEM, vedoucím k systémovým účinkům podobným účinkům pozorovaným při předávkování systémovými beta-adrenergními blokátory, jako jsou závratě, bolesti hlavy, dýchavičnost, bradykardie, bronchospasmus a srdeční zástava (viz též Nežádoucí účinky).

Měla by se zvážit následující léčebná opatření:

- 1) Výplach žaludku: jestliže byl lék požit. Zkoušky prokázaly, že timolol není dobře dialyzovatelný.

- 2) Symptomatická bradykardie: použití atropin sulfátu v dávce 0,25 až 2 mg k vagové blokadě. Jestliže bradykardie přetrvává, je třeba podat opatrně intravenózně isoprenalin hydrochlorid. V refrakterních případech se musí zvážit provedení transvenózní kardiostimulace.
- 3) Hypotenze: použití sympatomimetických presorických látek, jako je dopamin, dobutamin nebo levarterenol. V refrakterních případech bylo hlášeno jako vhodné použití glukagon hydrochloridu.
- 4) Bronchospasmus: užít isoprenalin hydrochlorid. Je možno zvážit další terapii aminophylinem.
- 5) Náhlé srdeční selhání: měla by se okamžitě zahájit běžná terapie digitalisem, diuretiky a kyslíkem. V refrakterních případech se navrhuje použití intravenózního aminophylinu. Poté se může podat (je-li to nezbytné) glukagon hydrochlorid, jehož použití bylo hlášeno jako užitečné.
- 6) Blok převodu srdečního vzruchu (druhého nebo třetího stupně): použít isoprenalin hydrochlorid nebo provést transvenózní kardiostimulaci.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Ophthalmologica – beta-blokátory

ATC kód: S01ED01

Timolol-maleinát je neselektivní blokátor  $\beta$ -adrenergních receptorů, který nemá významnou sympatomimetickou aktivitu, přímý depresivní účinek na myokard ani lokálně anestetický (membrány-stabilizující) účinek. TIMOPTOL snižuje zvýšený i normální nitrooční tlak, ať již spojený nebo bez souvislosti s glaukomem. Zvýšený nitrooční tlak je závažným rizikovým faktorem v patogenezi ztráty zorného pole v důsledku glaukomu. Na rozdíl od miotik snižuje TIMOPTOL nitrooční tlak s malým nebo žádným účinkem na akomodaci nebo velikost zornice. Proto změny zrakové ostrosti v důsledku zvýšené akomodace nejsou běžné a nejasné nebo mlhavé vidění a šeroslepost, vyvolávaná miotiky, nejsou zřejmé.

Timolol-maleinát se reverzibilně spojuje s částí buněčné membrány,  $\beta$ -adrenergním receptorem, a inhibuje tak obvyklou imunologickou odpověď, k níž by při stimulaci tohoto receptoru došlo. Tento specifický kompetitivní antagonismus blokuje stimulaci  $\beta$ -adrenergních receptorů katecholaminy, které mají  $\beta$ -adrenergní stimulační (agonistický) účinek bez ohledu na to, zda pocházejí z endogenního nebo exogenního zdroje. Zrušení blokády lze dosáhnout zvýšením hladin agonisty, čímž se obnoví obvyklá biologická odpověď.

$\beta$ -adrenergní blokáda receptoru snižuje u zdravých jedinců i u osob se srdečním onemocněním srdeční výdej. U nemocných s těžkým postižením funkce myokardu může  $\beta$ -adrenergní blokáda receptoru vést k inhibici stimulačního účinku sympatiku, kterého je zapotřebí k zachování dostatečné funkce srdce.

$\beta$ -adrenergní blokáda receptorů v bronších a v bronchiolách má za následek zvýšenou rezistenci dýchacích cest v důsledku nepotlačované aktivity parasympatiku. Tento účinek u pacientů s astmatem nebo jinými bronchospastickými stavy je potenciálně nebezpečný.

V kontrolovaných multicentrických studiích u pacientů s neléčeným nitroočním tlakem s hodnotou 22 mmHg a vyšší zajistila aplikace 0,25% a 0,5% TIMOPTOLu dvakrát denně větší snížení nitroočního tlaku než aplikace 1%, 2%, 3% a 4% roztoku pilokarpinu čtyřikrát denně nebo 0,5%, 1% i 2 % roztoku hydrochloridu noradrenalinu dvakrát denně.

V multicentrických studiích srovnávajících TIMOPTOL s pilokarpinem došlo u 61 % pacientů léčených TIMOPTOLEM ke snížení nitroočního tlaku na hodnotu nižší než 22 mmHg, ve srovnání s 32 % pacientů léčených pilokarpinem.

U pacientů, kteří dokončili tyto studie představovalo průměrné snížení tlaku na konci studie versus období před léčbou 30,7 % u pacientů léčených TIMOPTOLEm a 21,7 % u pacientů léčených pilokarpinem.

V multicentrických studiích srovnávajících TIMOPTOL s noradrenalinem bylo u 69 % pacientů léčených TIMOPTOLEm zjištěno snížení nitroočního tlaku na méně než 22 mmHg ve srovnání se 42 % pacientů léčených noradrenalinem. U pacientů, kteří dokončili tyto studie, představovalo průměrné snížení tlaku na konci studie versus období před léčbou 33,2 % u pacientů léčených TIMOPTOLEm a 28,1 % u pacientů léčených noradrenalinem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nástup účinku TIMOPTOLu je obvykle rychlý, dochází k němu asi 20 minut po místní aplikaci do oka. Maximální snížení nitroočního tlaku se projevuje za jednu až dvě hodiny. Významné snížení nitroočního tlaku se udržuje po dobu až 24 hodin s použitím 0,25% nebo 0,5% očního roztoku TIMOPTOLu. Toto prodloužené trvání účinnosti umožňuje kontrolu nitroočního tlaku déle než je obvyklá doba spánku.

Ve studii plazmatických koncentrací léku u šesti jedinců byla systémová expozice timololu stanovena po aplikaci 0,5% TIMOPTOLu dvakrát denně. Průměrné maximální plazmatické hladiny po ranní dávce byly 0,46 ng/ml a po odpolední dávce 0,35 ng/ml.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Hodnota LD<sub>50</sub> po perorálním podání léku činila 1 190 mg/kg u samic myší a 900 mg/kg u samic potkanů.

Studie o rozmnožování a fertilitě potkanů neukázaly žádný nepříznivý účinek na fertilitu samců či samic při dávkách až 150krát vyšších než jsou maximální doporučené dávky pro člověka.

Timolol-maleinát postrádal mutagenní aktivitu, když byl hodnocen *in vivo* (na myších) mikronukleárním testem, cytogenetickou metodou (dávky až 800 mg/kg) a *in vitro* metodou transformace neoplastických buněk (až 100 µg/ml).

Studie teratogenity timololu na myších a králících při dávkách až 50 mg/kg/den (50krát vyšší dávky než maximální doporučené dávky pro člověka) neprokázaly žádné fetální malformace.

Po dvouletých pokusech s perorálním podáváním timolol-maleinátu na potkanech se ukázalo statisticky signifikantní ( $p \leq 0,05$ ) zvýšení incidence adrenálního feochromocytomu u samců. Aplikovaly se dávky 300 mg/kg/den, což je 300násobek maximální dávky doporučené pro člověka. Podobné změny nebyly pozorovány u potkanů, kteří požívali 25 až 100násobek maximální dávky doporučené pro člověka.

V průběhu testů na myších se významně statisticky ( $p \leq 0,05$ ) zvýšila incidence benigních i maligních tumorů plic, benigních polypů dělohy a adenokarcinomů prsu u samic při dávkách 500 mg/kg/den (500krát více než jsou maximální doporučené dávky pro člověka). Po aplikaci 5 nebo 50 mg/kg/den se tyto změny neobjevily. V následující studii na samicích myší, ve které byla postmortální vyšetřování zaměřena na dělohu a plíce, se opět objevil statisticky signifikantní nárůst počtu tumorů plic při dávkách 500 mg/kg/den.

Nárůst incidence adenokarcinomu prsu je spojen se zvýšením hladiny prolaktinu v séru, což se vyskytlo u samic myší při dávkách timololu 500 mg/kg/den, tyto změny se neobjevily při dávkách 5 nebo 50 mg/kg/den. Nárůst počtu adenokarcinomů mamy u hlodavců se objevil při aplikaci léků, které zvyšovaly sérový prolaktin, u lidí se však tato souvislost neprokázala. Mimoto u žen, které byly léčeny maximálními dávkami timolol-maleinátu až do 60 mg, doporučenými pro člověka, nedošlo ke klinicky významným změnám sérového prolaktinu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, benzalkonium-chlorid, roztok hydroxidu sodného 1 mol/l, voda na injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

ALP lahvička: 3 roky

OCUMETER PLUS lahvička: 2 roky

Použitelnost po otevření:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla doložena na dobu 28 dnů při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dnů při 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu, uchovávejte vnitřní obal v krabičce.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

OCUMETER PLUS lahvička:

lahvička (HDPE) s kapací koncovkou se zatavenou špičkou a pružnou drážkovanou plochou sloužící k aplikaci, dvojdílné víčko – vnitřní část (HDPE) k perforaci kapátka, vnější část (PS nebo ABS) – bílá šroubovací s papírovou páskou prvního otevření, krabička.

Velikost balení: 5 ml

ALP lahvička:

ALP lahvička s kapací koncovkou se zatavenou špičkou, žluté víčko, krabička.

Velikost balení: 5 ml

### **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

K očnímu podání.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN HAARLEM

Nizozemsko

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

64/115/79-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

15.7.1981 / 27.7.2005

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

27.7.2005

---

® Registrovaná ochranná známka MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

© Copyright MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A, 2003.

Všechna práva vyhrazena.