

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### TIMADREN

5 mg/ml,  
kapi za oči, rastvor  
*timolol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*TIMADREN, 5 mg/ml, kapi za oči, rastvor*

1 ml rastvora kapi za oči sadrži:  
timolol 5 mg  
(u obliku timolol-maleata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti Odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor (bistar, bezbojan rastvor).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

TIMADREN kapi za oči, rastvor, je beta-adrenergički blokator, za lokalnu primjenu, koji se koristi za snižavanje intraokularnog pritiska u različitim stanjima, uključujući sljedeća: pacijente sa okularnom hipertenzijom; pacijente sa hroničnim glaukomom otvorenog ugla (uključujući pacijente sa afakijom), i pacijente sa nekim oblicima sekundarnog glaukoma.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Preporučena terapija je jedna kap u oboljelo oko dva puta dnevno.

Ako je potrebno, TIMADREN se može koristiti sa drugim lijekovima za snižavanje intraokularnog pritiska.

Da bi se spriječilo da se iz oka ispere aktivna supstanca, kada se primjeni drugi oftalmološki lijek, preporučuje se da interval između njihove primjene bude najmanje 10 minuta.

Ne preporučuje se primjena dva beta-adrenergička blokatora za lokalnu primjenu (pogledati 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka“).

Intraokularni pritisak bi trebalo prekontrolisati otprilike četiri nedelje nakon početka liječenja budući da može proteći nekoliko nedjelja dok se odgovor na TIMADREN ne stabilizuje.

Uz pretpostavku da je kontrola očnog pritiska zadovoljavajuća, doza lijeka TIMADREN može se smanjiti na jednom dnevno.

#### *Prelazak sa drugih lijekova*

Kada se koristi drugi beta-blokator za spoljnu primjenu, potrebno je da se sa njegovom primjenom prekine nakon pune dnevne doze i da se sljedećeg dana otpočne terapija lijekom TIMADREN u dozi od jedne kapi u oboljelo oko, dva puta dnevno.

U slučaju kada pacijent prelazi sa monokomponentne terapije glaukoma koja ne pripada grupi lokalnih beta blokatora, treba nastaviti sa primjenom te terapije i dodati jednu kap lijeka TIMADREN u oboljelo oko, dva puta dnevno.

Sljedećeg dana, u potpunosti prekinuti terapiju prethodnim lijekom, i nastaviti samo sa lijekom TIMADREN.

#### *Primjena kod osoba starije životne dobi.*

Postoji veliko iskustvo u upotrebi timolol-maleata kod pacijenata starije životne dobi. Preporuke doziranja navedene u gornjem tekstu odražavaju kliničke podatke izvedene iz ovog iskustva.

#### Pedijatrijska populacija:

Zbog ograničenih podataka, timolol se može preporučiti samo za upotrebu kod primarnog kongenitalnog i primarnog juvenilnog glaukoma tokom prelaznog perioda, dok se ne donese odluka o hirurškom pristupu i u slučaju neuspješne hirurške intervencije dok se razmatraju druge opcije.

#### *Doziranje:*

Kliničari bi trebalo da detaljno razmotre odnos rizika i koristi kada razmatraju liječenje pedijatrijskih pacijenata timololom. Primjeni timolola bi trebalo da prethodi detaljno prikupljanje podataka o istoriji bolesti, radi utvrđivanja prisustva sistemskih abnormalnosti.

Ne može se dati nikakva posebna preporuka u pogledu doziranja jer postoje samo ograničeni klinički podaci (takođe pogledati Odjeljak 5.1).

Međutim, ukoliko je korist veća od rizika, preporučuje se korišćenje najmanje raspoložive koncentracije aktivnog sastojka jednom dnevno. Ukoliko se intraokularni pritisak ne može kontrolisati u dovoljnoj mjeri, potrebno je pažljivo razmotriti titraciju do maksimalno dvije kapi dnevno u oboljelo oko. Ukoliko se primjenjuje dva puta dnevno, preporučuje se da se napravi razmak od 12 sati između dvije primjene.

Osim toga, potrebno je pažljivo pratiti pacijente, posebno novorođenčad, posle prve doze jedan do dva sata u ordinaciji, kao i pažljivo pratiti očna i sistemska neželjena dejstva.

U pogledu pedijatrijske primjene, koncentracija aktivne supstance već od 0,1% može biti dovoljna.

#### *Način primjene:*

Ukoliko se pritisne ugao oka do nosa ili očni kapci drže zatvoreni 2 minuta, smanjuje se resorpcija u sistemska cirkulaciju. To može dovesti do smanjenja sistemskih neželjenih dejstava i povećanja dejstva lokalno.

Da bi se ograničila moguća neželjena dejstva, potrebno je ukapati samo jednu kap u vrijeme propisano za primjenu.

Pacijentima treba napomenuti da ne dozvole da vrh kontaktne ambalaže dodirne oko ili okolinu oka. Vrh kontaktne ambalaže može da se kontaminira bakterijama koje mogu da izazovu infekciju i ozbiljna oštećenja oka, pa čak i gubitak vida.

#### *Trajanje terapije:*

Za prelaznu terapiju kod pedijatrijske populacije (pogledati takođe Odjeljak 4.2 „Pedijatrijska populacija“).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju drugu pomoćnu supstancu.

Reaktivna bolest disajnih puteva uključujući bronhijalnu astmu ili istoriju bronhijalne astme, teška hronična opstruktivna bolest pluća; sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusa, sino-atrijalni blok, atrioventrikularni blok drugog i trećeg stepena nekontrolisan pejsmekerom, izražena srčana insuficijencija, kardiogeni šok.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Kao i drugi oftalmički lijekovi koji se primjenjuju lokalno i timolol može da se resorbuje u sistemska cirkulaciju. Zbog beta-adrenergičkog sastojka, timolola, mogu se javiti iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih neželjenih reakcija kakve se vide kod sistemski primjenjivanih beta-adrenergičkih blokatora. Incidenca sistemskih neželjenih reakcija nakon lokalne primjene oftalmičkog lijeka je manja nego u slučaju sistemske primjene. Za smanjenje resorpcije u sistemska cirkulaciju, pogledati Odjeljak 4.2.

#### *Srčani poremećaji:*

Kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima (npr. koronarno oboljenje srca, Prinzmetalova angina i srčana insuficijencija) i hipotenzijom, terapiju sa beta-blokatorima bi trebalo kritično preispitati i razmotriti terapiju sa drugim aktivnim supstancama. Pacijente sa kardiovaskularnim oboljenjima bi trebalo pratiti radi uočavanja znakova pogoršanja ovih oboljenja i neželjenih reakcija.

Zbog negativnog uticaja na vrijeme sprovodljivosti, beta-blokatore bi trebalo primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa srčanom blokadom prvog stepena.

Srčanu insuficijenciju je potrebno adekvatno kontrolisati prije početka liječenja sa lijekom TIMADREN. Pacijente sa istorijom teških srčanih oboljenja je potrebno pažljivo pratiti zbog moguće pojave simptoma srčane insuficijencije i potrebno im je pratiti puls.

#### *Vaskularni poremećaji:*

Pacijente sa teškim poremećajima periferne cirkulacije (tj. teški oblici Rejnoove bolesti ili Rejnoovog sindroma) bi trebalo liječiti sa oprezom.

#### *Poremećaji u disanju:*

Zabilježene su respiratorne reakcije, uključujući smrt usljed bronhospazma kod pacijenata sa astmom nakon primjene nekih oftalmičkih beta-blokatora.

TIMADREN bi trebalo primjenivati sa oprezom kod pacijenata koji boluju od srednje/umjerene hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) i samo ukoliko je potencijalna korist veća od mogućeg rizika.

#### *Hipoglikemija/dijabetes:*

Beta-blokatore bi trebalo primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sklonih spontanoj hipoglikemiji ili pacijentima sa labilnim dijabetesom, pošto beta-blokatori mogu maskirati znake i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori takođe mogu maskirati znake prekomjerne aktivnosti štitne žlezde.

#### *Oboljenja rožnjače:*

Oftalmički beta-blokatori mogu da izazovu suvoću oka. Pacijente sa oboljenjima rožnjače bi trebalo liječiti sa oprezom.

#### *Drugi beta-blokatori*

Dejstvo na intraokularni pritisak ili poznata dejstva sistemski primjenjivanih beta-blokatora mogu se pojačati kada se timolol daje pacijentima koji već primaju sistemske beta-blokatore. Odgovor ovih pacijenata bi trebalo pažljivo posmatrati. Primjena dva lokalno primjenjivana beta-adrenergička blokatora se ne preporučuje (pogledati Odjeljak 4.5).

Zabilježen je osip na koži i/ili suvoća očiju koja se povezuje sa upotrebom beta-adrenergičkih blokatora. Prijavljena incidenca je niska i u većini slučajeva je došlo do povlačenja simptoma kada je liječenje prekinuto. Trebalo bi razmotriti prekid terapije ukoliko bilo koja takva reakcija ne može drugačije da se objasni. Prekid terapije koji uključuje beta-blokadu bi trebalo da bude postepen.

#### *Horoidalno odvajanje*

Horoidalno odvajanje je prijavljeno kod primjene terapije kojom se suprimira sekrecija očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) nakon filtracione procedure.

#### *Anestezija prilikom hirurških zahvata*

Oftalmološki beta-blokatori mogu da blokiraju dejstvo sistemski primjenjenih beta-agonista, npr. epinefrina (adrenalina). Anestezijolog bi trebalo da bude obavješten o tome da pacijent upotrebljava timolol.

#### *Mišićna slabost*

Zapaženo je da blokada beta-adrenergičkih receptora potencira mišićnu slabost, uz pojavu miasteničnih simptoma (npr. diplopija, ptoza i generalizovana slabost). Zapaženi su rijetki slučajevi u kojima su timolol kapi za oči pogoršale mišićnu slabost kod nekih pacijenata sa miastenijom gravis ili miasteničnim simptomima.

TIMADREN se generalno dobro podnosi kod pacijenata koji boluju od glaukoma koji nose konvencionalna tvrda kontaktna sočiva. TIMADREN nije ispitivan kod pacijenata koji nose sočiva napravljena od materijala koji nije polimetilmetakrilat (PMMA), koji se koristi za pravljenje tvrdih kontaktnih sočiva.

TIMADREN sadrži benzalkonijum-hlorid kao konzervans koji može da izazove iritaciju oka, suvoću oka i može uticati na suzni film i površinu rožnjače. Pacijente treba nadzirati u slučaju duže upotrebe. Benzalkonijum-hlorid može da se deponuje na mekim kontaktnim sočivima; stoga TIMADREN ne bi trebalo upotrebljavati prilikom nošenja takvih sočiva. Sočiva bi trebalo skinuti prije primjene kapi i sačekati najmanje 15 minuta nakon primjene prije ponovnog stavljanja.

Kod pacijenata sa glaukomom zatvorenog ugla, direktan cilj liječenja je ponovo otvoriti ugao. To zahtijeva sužavanje zjenice pomoću miotika. TIMADREN ima malo ili nikakvo dejstvo na zjenicu. Kada se TIMADREN koristi za snižavanje povišenog intraokularnog pritiska kod glaukoma zatvorenog ugla, trebalo bi ga koristiti sa miotikom, a ne kao monoterapiju.

Pacijentima bi trebalo savjetovati da u slučaju pojave nekog istovremenog očnog oboljenja (npr. trauma, operacija oka ili infekcija), odmah zatraže savjet ljekara u vezi nastavljanja primjene lijeka iz kontaktnog pakovanja sa više doza (pogledati Odjeljak 6.6 „Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala i druga uputstva za rukovanje lijekom“).

Zabilježeni su slučajevi bakterijskog keratitisa povezanog sa upotrebom višedoznih pakovanja lokalnih oftalmičkih lijekova .

Ova pakovanja su bila slučajno kontaminirana od strane pacijenata koji su u većini slučajeva imali istovremeno oboljenje kornee ili oštećenje očnog epitela.

#### *Anafilaktičke reakcije*

Tokom uzimanja beta-blokatora, pacijenti sa istorijom atopije ili istorijom teških anafilaktičkih reakcija na različite alergene, mogu biti reaktivniji pri ponavljanim kontaktima sa tim alergenima, i može izostati odgovor na uobičajenu dozu epinefrina (adrenalina) koji se koristi za liječenje anafilaktičkih reakcija.

#### Pedijatrijska populacija:

Timolol rastvora bi generalno trebalo koristiti sa oprezom kod pacijenata mlađe životne dobi koji pate od glaukoma (pogledati takođe Odjeljak 5.2).

Važno je obavijestiti roditelje o mogućim neželjenim dejstvima kako bi odmah mogli da prekinu liječenje (pogledati Odjeljak 4.8). Znakovi koje je potrebno pratiti su, na primjer, kašalj i hroptanje. Zbog mogućnosti apneje i Cheyne-Stokesovog disanja, lijek bi trebalo koristiti uz izuzetan oprez kod novorođenčadi, dojenčadi i mlađe djece. Prenosni monitor za apneju takođe može biti koristan kod novorođenčadi koja su na terapiji timololom.

### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedene nikakve posebne studije interakcije timolol-maleata sa drugim lijekovima. Postoji mogućnost dodatnih dejstava koja rezultiraju hipotenzijom i/ili izraženom bradikardijom kada se rastvor oftalmičkih beta-blokatora primjenjuje istovremeno sa oralnim blokatorima kalcijumovih kanala, beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmikima (uključujući amjodaron), glikozidima digitalisa, rauwolfija alkaloidima, parasimpatomimeticima, gvanetidinom.

Iako TIMADREN nema ili ima mali uticaj na veličinu zjenice, povremeno se može javiti midrijaza ukoliko se istovremeno sa primjenom beta-blokatora za okularnu upotrebu, primjenjuje adrenalin (epinefrin). Povećana sistemska beta-blokada (npr. smanjena brzina srčanih otkucaja, depresija) zabilježena je tokom kombinovanog liječenja sa CYP2D6 inhibitorima (npr. kvinidin, fluoksetin, paroksetin) i timololom.

Oralni beta-adrenergički blokatori mogu izazvati povratnu hipertenziju koja može uslijediti nakon ukidanja klonidina.

Preporučuje se pažljivo kontrolisanje pacijenata koji su na istovremenoj terapiji beta-blokatorima i lijekovima koji prazne depoe kateholamina, kao što je rezerpin, zbog mogućnosti aditivnih dejstava i uzrokovanja hipotenzije i/ili izražene bradikardije, koja može dovesti do vrtoglavice, sinkope, ili posturalne hipotenzije.

Oralni antagonisti kalcijumskih kanala mogu se koristiti u kombinaciji sa beta-adrenergičkim blokatorima kada je srčana funkcija normalna, ali bi ih trebalo izbjegavati kod pacijenata sa oštećenom srčanom funkcijom.

Postoji mogućnost pojave hipotenzije, AV bloka i nedovoljne funkcije lijeve komore kod pacijenata koji su na terapiji beta-blokatorima kada se u terapiju doda i oralni blokator kalcijumskih kanala. Priroda kardiovaskularnih neželjenih dejstava zavisi od vrste korišćenog blokatora kalcijumskog kanala. Derivati dihidropiridina, kao što su nifedipin, mogu uzrokovati hipotenziju, dok je veća mogućnost da verapamil ili diltiazem uzrokuju AV blok ili nedovoljnu funkciju lijeve komore kada se koriste sa nekim beta-blokatorom.

Intravenozni blokatori kalcijumskih kanala bi trebalo da se koriste sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji beta-adrenergičkim blokatorima.

Istovremena primjena beta-adrenergičkih blokatora i digitalisa bilo sa diltiazemom ili verapamilom može imati dodatan uticaj na produženje vremena AV sprovođenja.

### **4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja**

#### *Trudnoća*

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni timolol-maleata kod trudnica. TIMADREN ne bi trebalo koristiti tokom trudnoće osim ukoliko to nije neophodno. Da bi se izbjegla resorpcija u sistemska cirkulaciju, pogledati Odjeljak 4.2.

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila uticaj na nepravilno formiranje ploda, ali pokazuju rizik od smetnji u intrauterinom razvoju kada se beta-blokatori primjenjuju peroralnim putem. Osim toga, znaci i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, sindrom respiratornog distresa i hipoglikemija) primijećeni su kod novorođenčadi kada se beta-blokatori primjenjuju do porođaja. Ukoliko se TIMADREN primjenjuje do porođaja, novorođenče bi trebalo pažljivo posmatrati tokom prvih dana života.

#### *Dojenje*

Tragovi timolola se mogu otkriti u majčinom mlijeku. Odluka dojilja o tome da li da prekinu uzimanje lijeka TIMADREN ili da prekinu dojenje, bi trebalo da se zasniva na važnosti lijeka za majku.

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

Moguća neželjena dejstva kao što su vrtoglavica, smetnje u vidu, refraktivne promjene, diplopija, ptoza, česte epizode blagog i prolaznog zamućenja vida i umor mogu da utiču na sposobnost nekih pacijenata da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Kao i ostali oftalmički lijekovi za lokalnu primjenu i timolol se resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Ovo može da izazove slična neželjena dejstva kakva se sreću kod sistemskih beta-blokatora. Incidencija sistemskih neželjenih reakcija nakon lokalne primjene oftalmoloških lijekova je niža u poređenju sa sistemskom primjenom. Prijavljene su sljedeće neželjene reakcije kod *očne* primjene ove ili drugih formulacija timolol-maleata, bilo u kliničkim ispitivanjima ili otkada je lijek u prodaji. Dodatna neželjena dejstva prijavljena su u kliničkoj praksi kod *sistemske* primjene timolol-maleata, i mogu se smatrati mogućim neželjenim dejstvima oftalmičkog timolol-maleata. Navedene su takođe i neželjene reakcije koje se sreću kod klasa oftalmičkih beta-blokatora i mogu se pojaviti kod primjene lijeka TIMADREN.

##### *Očni poremećaji*

*Očna primjena:* znaci i simptomi iritacije oka (npr. peckanje, bockanje, svrab, suženje, crvenilo), konjunktivitis, blefaritis, keratitis, suvoća oka, smanjena osetljivost rožnjače, zamućenje vida, erozija rožnjače. Poremećaji vida, uključujući refraktivne promjene (u nekim slučajevima usljed ukidanja terapije mioticima), diplopija, ptoza i horoidalno odvajanje nakon filtracijskog zahvata (pogledati 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

##### *Poremećaji uha i labirinta:*

*Očna primjena:* tinitus

##### *Srčani poremećaji:*

*Očna primjena:* bradikardija, bol u grudima, aritmija, srčani blok, kongestivna srčana insuficijencija, palpitacije, srčani zastoje, srčana insuficijencija, edem;  
*Sistemska primjena:* atrioventrikularni blok (drugog ili trećeg stepena), sino-atrialni blok, plućni edem, pogoršanje arterijske insuficijencije, pogoršanje angine pektorisa, vazodilatacija.

##### *Vaskularni poremećaji:*

*Očna primjena:* klaudikacija, hipotenzija, Rejnoov fenomen, hladne šake i stopala.

##### *Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji:*

*Očna primjena:* brohospazam (uglavnom kod pacijenata sa već postojećom bolešću praćenom bronhospazmom), respiratorna insuficijencija, dispneja, kašalj;  
*Sistemska primjena:* krkljanje.

##### *Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene:*

*Očna primjena:* astenija, slabost;

*Sistemska primjena:* bol u ekstremitetima, smanjena tolerancija na fizički napor .

##### *Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:*

*Očna primjena:* alopecija, psorijastički osip ili pogoršanje psorijaze, osip na koži;

*Sistemska primjena:* znojenje, dermatitis praćen ljuštenjem kože.

*Poremećaji imunološkog sistema:*

*Očna primjena:* sistemski erimatozni lupus, pruritus;

*Sistemska primjena:* znaci i simptomi alergijskih reakcija uključujući anafilaksu, angioedem, urtikariju, lokalizovani i generalizovani osip, anafilaktičku reakciju.

*Psihijatrijski poremećaji:*

*Očna primjena:* depresija, nesanicna, noćne more, gubitak pamćenja, halucinacije

*Sistemska primjena:* smanjena koncentracija, učestalije sanjanje.

*Poremećaji nervnog sistema:*

*Očna primjena:* sinkopa, cerebrovaskularni insult, cerebralna ishemija, glavobolja, vrtoglavica, pojačanje znakova i simptoma mijastenije gravis, parastezija;

*Sistemska primjena:* vrtoglavica, lokalna slabost

*Gastrointestinalni poremećaji:*

*Očna primjena:* mučnina, dijareja, dispepsija, suva usta, poremećaj čula okusa, bol u stomaku, povraćanje.

*Reproduktivni sistem i poremećaji kod dojki:*

*Očna primjena:* smanjen libido, Pejronijeva bolest, seksualna disfunkcija poput impotencije;

*Sistemska primjena:* otežano mokrenje.

*Poremećaji metabolizma i ishrane:*

*Očna primjena:* hipoglikemija;

*Sistemska primjena:* hiperglikemija.

*Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:*

*Očna primjena:* mijalgija;

*Sistemska primjena:* artralgija.

*Poremećaji krvnog i limfnog sistema:*

*Sistemska primjena:* ne-trombocitopenična purpura.

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

#### **4.9. Predoziranje**

Prijavljeni su slučajevi predoziranja lijekom TIMADREN zbog nemara koji imaju za posljedicu sistemska neželjena dejstva slična onima koja se sreću kod sistemske primjene beta-adrenergičkih blokatora poput vrtoglavice, glavobolje, gušenja, bradikardije, hipotenzije, bronhospazma, akutne srčane insuficijencije i srčanog zastoja (pogledati Odjeljak 4.8 Neželjena dejstva).

Ukoliko dođe do predoziranja, potrebno je razmotriti preduzimanje sljedećih mjera: 1. Ispiranje želudca, ukoliko je lijek uzet peroralno. Studije su pokazale da se timolol ne može lako ukloniti dijalizom.

2. Simptomatska bradikardija: atropin-sulfat, od 0,25 mg do 2 mg intravenski bi trebalo koristiti za izazivanje blokade vagusa. Ukoliko bradikardija perzistira, potrebno je sa oprezom primijeniti izoprenalin-hidrohlid. U refraktorinim slučajevima, trebalo bi razmotriti ugradnju pejsmejker.
3. Hipotenzija: potrebno je primijeniti simatomimetike kao što su dopamin, dobutamin ili noradrenalin. U refraktorinim slučajevima, primjena glukagona se pokazala korisnom.
4. Bronhospazam: potrebno je primijeniti izoprenalin-hidrohlid. Pored toga, razmotriti i eventualnu primjenu aminofilina.
5. Akutna srčana insuficijencija: potrebno je odmah primijeniti konvencionalnu terapiju sa digitalisom, diureticima i kiseonikom. U refraktorinim slučajevima, predlaže se intravenska primjena aminofilina. Ako je potrebno, nakon toga se može primijeniti glukagon, što se pokazalo korisnim.
6. Srčani zastoj (drugog ili trećeg stepena): primijeniti izoprenalin-hidrohlid ili ugraditi pejsmejker.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lijekovi koji djeluju na oko, blokatori beta-adrenergičnih receptora.

**ATK oznaka:** S01ED01

Timolol-maleat je neselektivni blokator beta-adrenergičkih receptora koji ne poseduje značajnu intrinzičku simpatomimetsku aktivnost, aktivnost direktne depresije miokarda ili lokalnu anastetičku aktivnost. Timolol-maleat se reverzibilno kombinuje sa beta-adrenergičkim receptorom, i ovo otežava uobičajen biološki odgovor do kojeg bi došlo stimulacijom tog receptora. Ovaj specifičan kompetitivan antagonizam blokira beta-adrenergičku stimulativnu (agonističku) aktivnost, bilo da potiče od endogenog ili egzogenog izvora. Promjena ove blokade može se postići povećanjem koncentracije agonista koji će povratiti uobičajen biološki odgovor.

Za razliku od miotika, TIMADREN snižava intraokularni pritisak uz malo ili ni malo dejstva na akomodaciju oka ili veličinu zjenice. Kod pacijenata sa kataraktom tako se može izbjeći nemogućnost vida usljed lenticularnih zamućenja pri suženju zjenice. Kod pacijenata kod kojih se prelazi sa miotika na TIMADREN, može biti potrebno ispitivanje refrakcije kada prođe dejstvo miotika? Kod nekih pacijenata zabilježen je smanjen odgovor nakon duže primjene lijeka TIMADREN.

#### Pedijatrijska populacija:

Postoje samo veoma ograničeni podaci o primjeni timolola (0,25%, 0,5% dva puta dnevno po jedna kap) kod pedijatrijske populacije. U jednoj maloj, dvostruko maskiranoj, randomiziranoj, objavljenoj kliničkoj studiji sprovedenoj u periodu liječenja do 12 nedelja na 105 djece (n=71 na timololu) uzrasta od 12 dana do 5 godina, podaci su u određenoj mjeri pokazali dokaz da je kada se koristi za indikaciju *primarni kongenitalni i primarni juvenilni glaukom* timolol efikasan u kratkotrajnom liječenju.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Početak snižavanja intraokularnog pritiska može se uočiti u roku od pola sata od primjene samo jedne doze. Maksimalno dejstvo ispoljava se u roku od jednog ili dva sata; značajno smanjenje intraokularnog pritiska može se održavati skoro 24 časa uz pomoć samo jedne doze.

#### Pedijatrijska populacija:

Kako je već potvrđeno iz podataka za odrasle, 80% od svake kapi za oči prolazi kroz nosno-suzni sistem odakle se može brzo resorbovati u sistemsku cirkulaciju putem nosne sluzokože, vežnjače, nosno-suznog kanala, orofarinksa i kanala, ili kože od prekomjernog suzenja.

Zbog činjenice da je zapremina krvi kod djece manja nego kod odraslih, mora se uzeti u obzir veća koncentracija u cirkulaciji. Osim toga, novorođenčad imaju nerazvijene puteve metaboličkih enzima što može dovesti do povećanja poluvremena eliminacije i povećanja neželjenih dejstava.

Ograničeni podaci pokazuju da nivoi timolola u plazmi kod djece nakon primjene jačine 0,25% umnogome prekoračuju one kod odraslih nakon primjene jačine od 0,5%, posebno kod dojenčadi i pretpostavlja se da povećavaju rizik od neželjenih dejstava kao što su bronhospazam i bradikardija.

### 5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Nisu zapažena neželjena dejstva na oko pri lokalnoj primjeni lijeka TIMADREN u studijama koje su trajale jednu godinu kod zečeva i dvije godine kod pasa. Oralna LD<sub>50</sub> lijeka kod ženki miševa je 1,190 mg/kg, a kod ženki pacova 900 mg/kg.

### *Karcinogenost, mutagenost, poremećaj fertiliteta*

Dvogodišnja studija peroralne primjene timolol-maleata kod pacova pokazala je statistički značajno ( $p \leq 0,05$ ) povećanje incidence adrenalnog feohromocitoma kod mužjaka pacova kojima je davano 300 mg/kg/dan (300 puta više od maksimalno preporučene oralne doze kod ljudi). Slične razlike nisu primjećene kod pacova kojima su davane oralne doze jednake 25 ili 100 puta većim dozama od maksimalne preporučene oralne doze kod ljudi.

Studije peroralne primjene na miševima, koje su sprovedene tokom cijelog njihovog života, pokazale su statistički značajno ( $p \leq 0,05$ ) povećanje incidence benignih i malignih tumora pluća, benignih polipa uterusa i adenokarcinoma dojke kod ženki miševa pri dozi od 500 mg/kg/dan (500 puta više od maksimalne preporučene doze kod ljudi), ali ne pri dozi od 5 mg/kg/dan ili 50 mg/kg/dan. U studiji koja je uslijedila na ženkama miševa, u kojoj su ispitivanja nakon smrti bila ograničena na matericu i pluća, ponovo je primjećeno statistički značajno povećanje u incidenci tumora pluća pri dozi od 500 mg/kg/dan.

Povećana pojava adenokarcinoma dojke bila je povezana sa povišenjem prolaktina u serumu do kojeg je došlo kod ženki miševa kojima je davan timolol u dozi od 500 mg/kg/dan, ali ne i u dozi od 5 mg/kg/dan ili 50 mg/kg/dan. Povećana incidenca adenokarcinoma dojke kod glodara povezivana je sa primjenom nekoliko drugih terapijskih preparata koji povećavaju nivo prolaktina u serumu, ali nije utvrđena povezanost između nivoa prolaktina u serumu i tumora dojke kod muškaraca. Osim toga, kod odraslih žena koje su dobijale timolol-maleat oralno u dozi do 60 mg, što je maksimalno preporučena doza, nije bilo klinički značajnih promjena u nivou serumskog prolaktina.

Timolol-maleat nije pokazao mutageni potencijal u *in vivo* testovima (miševi), kao što su mikronukleus test i citogenetsko ispitivanje (pri dozama do 800 mg/kg) i *in vitro* ispitivanju transformacije neoplastične ćelije (pri dozi do 100 mcg/ml). U Ames testovima, najveće koncentracije timolola, 5.000 mcg/ploči ili 10.000 mcg/ploči, povezivane su sa statistički značajnim ( $p \leq 0,05$ ) povećanjem broja revertanata zapaženih kod test soja TA100 (u ispitivanjima sa sedam replikata), ali ne i u preostala tri soja. U ispitivanjima sa test sojem TA100, nije primjećen konzistentan odnos između doze i odgovora, niti je odnos testiranih i kontrolnih revertanata dostigao koeficijent 2. Koeficijent 2 se obično smatra kriterijumom za pozitivan Ames test.

Studije o reprodukciji i fertilitetu kod pacova nisu pokazale bilo kakva neželjena dejstva na fertilitet mužjaka ili ženki pri dozama do 150 puta većim od maksimalno preporučene oralne doze kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*TIMADREN, 5 mg/ml, kapi za oči, rastvor*

- Benzalkonijum-hlorid
- Natrijum-dihidrogenfosfat, bezvodni
- Natrijum-hidrogenfosfat
- Natrijum-hlorid
- Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Benzalkonijum-hlorid se može nakupljati u meka kontaktna sočiva. Stoga ova sočiva treba ukloniti prije ukapavanja kapi u oko i ponovo staviti nakon najmanje 15 minuta od primjene kapi.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

Kada se bočica otvori kapi se moraju utrošiti u roku od 28 dana.

Lijek se ne smije koristiti nakon isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

### **6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Nakon otvaranja, bočicu čuvati na temperaturi do 25°C i upotrijebiti u roku od 28 dana.

*Čuvati van domašaja i vidokruga djece.*

### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

*TIMADREN, 5 mg/ml, kapi za oči, rastvor*

Bočica od polietilena niske gustine (LDPE) sa kapaljkom i zatvaračem.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)**

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

**6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

Hemofarm A.D. Vršac  
Beogradski put bb, Vršac,  
Republika Srbija

**Proizvođač gotovog lijeka**

Hemofarm A.D. Vršac  
Beogradski put bb, Vršac,  
Republika Srbija

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići b.b, Banja Luka,  
Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

TIMADREN, 5 mg/ml, kapi za oči, rastvor: 04-07.3-2-12906/21 od 19.04.2023.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

19.04.2023.