KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
TİMO-COMOD %0.5 göz damlası

2 KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
1 ml çözelti içeriği:

Etkin madde:
Timolol maleat……6.84 mg/ml
(Timolol'e tekabul eden miktar) (5.00 mg)

Yardımcı madde(ler):
Sodyum dihidrojen fosfat x 12 H2O……..8.00 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Göz damlası

4.KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
- Yükselmiş intraoküler basınç (oküler hipertansiyon)
- Kronik açık-açılı glokom
- Afaki glokom
- Eğer, diğer terapötik rejimler yeterli değilse, konjenital glokom tedavisinde kullanılır.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Günde iki kez, bir damla uygulanır.

Uygulama şekli:
Göze uygulanır.
Genel kural olarak, göz damlaları kullanırken damlalık ucunun göz veya ciltle temas etmesinden kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Veri bulunmamaktadır.
Pediyatrik popülasyon: Veri bulunmamaktadır
Geriyatrik popülasyon: Veri bulunmamaktadır.

4.3.Kontrendikasyonlar
- Bronşial hiperreaktivite
- Var olan veya geçmişte var olmuş olan bronşial astım
- Ağır kronik obstrüktif pulmoner hastalığı
- Sinüs bradikardisi
- İkinci ve üçüncü dereceli atrio-ventriküler blok
- Overt kalp yetmezliği
- Kardiyojenik şok

- İlacın etkin maddesi veya diğer herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık
- Ciddi alerjik rinit
- Kornea ile ilgisi olan beslenme hastalıkları

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Kontak lensler, göz damlasının uygulanması öncesi gözden çıkartılmalı ve uygulamadan 15 dakika sonra tekrar göze yerleştirilmelidir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
- Adrenalin içeren göz damlalarının aynı anda kullanımı midriazise neden olabilir.
- Timolol'ün farmakolojik etkisi olan intraoküler basıncın azaltılması, adrenalin ve pilokarpin içeren göz damlalarıyla birlikte daha da artar.
- Beta blokörlerin aynı anda sistemik kullanımı, karşılıklı olarak her bir ilacın farmakolojik aktivitesinde bir artışa neden olacaktır. Timolol'ün intraoküler basıncı azaltması ile birlikte kardiyovasküler sistem üzerine beta-blokör aktivitesi de artmış olacaktır.
- Timolol'ün oral kalsiyum antagonistleri, katekolamin salınımını sağlayan ilaçlar ya da beta blokörlerle aynı anda kullanımı, hipotansiyon ve bradikardi riskini potansiyelize edebilir.

Not: Eğer diğer göz ilaçları ile birlikte kullanım gerekli ise, farklı ilaçların uygulamaları arasında en az 15 dakika beklenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon :
Veri yoktur.

4.6.Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi:C; D(ikinci ve üçüncü trimesterler için)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
TİMO-COMOD gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Hamilelerde TİMO-COMOD ile yapılmış iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bununla birlikte beklenen yarar olası risklere karşı kesin olarak dengelenmelidir.

Annelere doğumdan kısa bir süre önce TİMO-COMOD uygulandığında, yeni doğanda bradikardi, hipoglisemi ve solunum depresyonu görülebilir. Yeni doğanlarda diğer beta-blokörlerle, beta blokajı raporları mevcuttur. Bu nedenle, yeni doğanlar doğum sonrası birkaç gün için dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir.

Laktasyon dönemi
Oküler uygulama sonrası timolol anne sütüne geçer ve anne plazmasından daha yüksek konsantrasyonlarda birikebilir. Her ne kadar, anne sütüne geçen etkin madde miktarı, yeni

doğan için bir risk oluşturmasa da, çocuk beta blokajın semptomları için, dikkatlice gözlenmiş olmalıdır.

Prematüre ve normal doğan bebekler
Bazı vakalarda yeni doğanlarda, muhtemelen bu hastalardaki immatürite nedeniyle apne rapor edilmiştir. Merkezi sinir sistemi üzerine olası etkileri nedeniyle, premature ve yeni doğanlarda kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bazı vakalarda timolol göz damlası kullanımının, yeni doğanlarda ve bebeklerde yetişkinlere kıyasla daha yüksek timolol-plazma seviyelerine neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle bebekler timolol tedavisi için tam olarak seçilmeli ve özellikle tedavi başlangıcı sonrası sistemik beta blokajın semptomlarının izlenmesi için dikkatli bir şekilde kontrol altında tutulmalıdırlar.

Üreme yeteneği /Fertilite
Veri yoktur.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
TİMO-COMOD uygun şekilde uygulandıktan sonra bile, bulanık görmeye ve reaksiyon yeteneğinde azalmaya neden olabilir. Bu nedenle güvenlik tedbirleri alınmadan çalışma veya araç-makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Bu durum özellikle alkol ile birlikte alındığında geçerlidir.

4.8.İstenmeyen etkiler
İstenmeyen etkilerin sıklıkları aşağıda verilmiştir.
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 - < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000 - <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 - < 1/1.000); seyrek (≥ 1/10.000 - < 1/1.000); Çok seyrek (<1/10.000); Bilinmiyor. (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Göz hastalıkları
Konjuktivit , blefarit, keratit, görme bozukluğu, diplopi, pitoz, gözde kuruluk hissi gibi göz irritasyonları.

Kardiyak hastalıkları
Bradikardi, aritmi, hipotansiyon, senkop, atrioventriküler blok, serebrovasküler yara, serebral iskemi, kalp yetmezliği, kardiyak arrest, palpitasyonlar.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Bronkospazmalar (özellikle bronko-spastik hastalığı olan hastalarda), solunum yetmezliği, dispne.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Lokal ya da genel ekzantemler, ürtiker ve alopesi gibi aşırı duyarlılıklar.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Baş ağrısı, halsizlik, kusma, depresyon, baş dönmesi.

Tavsiye
Her glokom tedavisinde olduğu gibi, intraoküler basınç ve kornea düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

İntoksikasyon semptomları

Yüksek doz, ciddi hipotansiyon, kardiyak yetmezlik, kardiyogenik şok, kardiyak arreste kadar varabilen bradikardiye neden olabilir. İlaveten, solunum zorluğu, bronşiyal spazmlar, kusma, konfüzyon ve genel kranplar da görülebilir.

İntoksikasyon tedavisi

Genel önlemlere ek olarak, yaşamsal fonksiyonlar kontrol edilmeli ve eğer gerekli ise yoğun bakım koşulları altında düzeltilmelidir. Antidot olarak uygun olan ilaçlar:

- Atropin: İntravenöz bolus enjeksiyon olarak, 0.5-2.0 mg.
- Glukagon: Başlangıçta intravenöz olarak 1-10 mg, daha sonrasında, infüzyon olarak saatte 2.0-2.5 mg.
- Etkinlik ve vücut ağırlığına bağlı olarak, beta-sempatomimetik ilaçlar: Dobutamin, izoprenalin, oksiprenalin ya da epinefrin (adrenalin).

Tedaviye dirençli bradikardide, kalp pili tedavisi endike olabilir.
Bronkospazm durumunda beta-2-sempatomimetik ilaçlar (aerosol olarak ya da aktivite yetersizliği durumlarında enjeksiyon olarak) veya aminofilin intravenöz olarak verilebilir.

Konvülziyon durumunda, diazepam'ın yavaş intravenöz uygulanması önerilir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Topikal oftalmik/Antiglokom ilaçları/Beta blokör ajanlar
ATC kodu: S01ED01

Timolol semptomimetiklere özgü etkileri veya lokal anestezik özellikleri olmayan (membran-stabilize edici) non-selektif bir beta-reseptör blokörüdür. Timolol β-2 reseptörleri gibi, çoğunlukla kalp kasında lokalize edilmiş β-1reseptörlerini de bloke eder.

Katekolaminlerin kalp üzerine stimüle edici etkisi, timolol ile azalmaktadır. Bunun sonucunda, A-V kavşağında nöral iletim yavaşlamakta ve sistolik atım hacmi düşürülmektedir. Beta reseptörlerin bronşlarda ve bronşiyollerde blokajı, parasempatik üstünlük nedeniyle solunum direncinde bir artışa neden olabilir.

Göz üzerine etki

Timolol hem artmış hem de normal göz içi basıncını düşürür.
Timololün göz içi basıncını düşürmeye yönelik etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Florometrik bir çalışma ve tonografik araştırmalar, etkisinin aköz hümor üretiminde bir azalmaya dayandığını ileri sürer. Bazı çalışmalar aköz hümorun daha iyi bir akışının olabileceğinin göstermiştir.

Farmakojojik etki genel olarak hızlıdır, göze lokal uygulamadan 20 dakika sonra başlar. İntraoküler basıncın maksimal düşüşüne 1 ila 2 saat sonra ulaşılır ve intraoküler basınçta anlamlı bir düşüş, timolol göz damlasının etkisi altında 24 saate kadar devam eder.

Göz içi basıncını düşüren diğer ajanlarda olduğu gibi, timololün uzun süre kullanımı bazı hastalarda taşiflaksiye yol açar. Bununla birlikte uzun süreli bir klinik çalışmada, 164 hasta

Timolol ile, 3 yılın üzerinde tedavi görmüş ve tedavi sonrası, intraoküler basınçları, en düşük düzeylerinde stabil kalmıştır.

Miyotiklere zıt olarak, timolol intraoküler basıncı, akomodasyona veya pupil büyüklüğüne etki etmeksizin azaltır. Bu özellikle, kataraktlı hastalar için bir avantajdır. Eğer, hastanın terapötik rejimi miyotiklerden timolole değiştirilirse, refraksiyonun düzeltilmesi, miyotik aktivitenin hafiflemesinden sonra gerekli olabilir.

5.2.Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Aköz hümor seviyeleri
Tavşanlarda, bir damla 0.1 timolol verildikten 60 dakika sonra maksimum 461ng/100 mg aköz hümor seviyeleri tespit edilmiştir. Erkeklerde aköz hümor seviyeleri 2 damla %0.5 timolol verilmesi sonrasındaki 1. ve 2. saatlerde 150 ng/100 mg olmuştur. 7 saat sonra seviye 10 ng/100 mg'a düşmüştür.

Oküler doku seviyeleri
^{14}C işaretli Timololün % 0.25'lik solüsyonundan 1 damla, tavşan gözüne uygulandı. Maksimum radyoaktivite, çeşitli oküler dokularda, 15-60 dakika sonra tayin edildi. Kornea, niktidan membran, iris ve silier body'de radyoaktivite, dokunun her 100 mg'ında, 1 ile 10 mg timolol arasında ölçüldü.

Sistemik resorpsiyon
Araştırmalar timololün göze lokal olarak uygulanması sonrasında sistemik olarak absorbe olduğunu göstermiştir. Klinik bir çalışmada, esas olarak metabolitleri ile birlikte böbreklerden atılan timolole, sağlıklı denekler ve bütün hastalarda idrarda rastlanmıştır.

Plazma konsantrasyonları
İki hafta boyunca sürekli olarak veya bir sefer tavsiye edilen klinik dozlarda lokal uygulanan timololün plazma konsantrasyonları çoğunlukla saptanmamıştır (< 2 ng/ml). Günde 2 kez 2 damla verilen dozdan sonra ölçülen maksimal plazma konsantrasyonları 9.6 ng/mg'dır. Maksimum plazma konsantrasyonuna uygulamadan 30-90 saat sonra ulaşılmıştır.

Bazı vakalarda, yeni doğan ve küçük çocuklarda timolol içeren göz damlalarının kullanımı, yetişkinlerden daha yüksek bir plazma konsantrasyonuna neden olabilir. Günde iki kez bir damlalık bir dozajda, % 0.25 Timolol içeren göz damlasıyla tedavi görmüş, üç haftalık bir bebekte, Timolol-plazma konsantrasyonu 34 ng/ml bulundu.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri
Akut toksisite
Bakınız 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kronik toksisite
Tavşanlarda 1 yıl, köpeklerde 1 ila 2 yıl boyunca yapılan çalışmalarda, topikal kullanılan timolol maleatın yan etkilere neden olmadığı bildirilmiştir. Köpeklerde ve sıçanlarda, timolol maleatın yüksek dozlarda uzun dönem oral kullanımı bile, brakardi ve özellikle kalp, böbrek ve karaciğer olmak üzere çeşitli organların ağırlığındaki artış hariç yan etkilerle sonuçlanmamıştır.

Mutajenik ve kanserojenik özellikler
Mutajenite üzerine detaylı veriler bulunmamaktadır; şu ana kadar olan tüm çalışmalar negatiftir.

Tümör meydana getirme potansiyeli

Timolol maleatın çok yüksek dozlarda (insanlar için önerilen 1 mg/kg/gün'lük maksimal tavsiye edilen dozun 300 kat yükseği), 2 yıl boyunca oral olarak verildiği sıçanlarda adrenal bezlerin feokromasitomasının oranında, istatistiksel olarak anlamlı bir ($p<0.05$) artış görüldü. Sıçanlarda insanlar için önerilen maksimal dozun 25 ila 100 kez fazlasının kullanımıyla da, bu tip değişiklikler oluşmadı.
Farelerdeki bir çalışmada, timolol, yaşam süreleri boyunca oral olarak 500 mg/kg/gün dozunda verildiğinde, bening uterus polipler (dişi farelerde), malignant ve bening karaciğer tümör oranlarında, istatistiksel olarak anlamlı bir ($p<0.05$) artış görüldü. Buna karşılık 5 ya da 50 mg/kg/gün dozlarında, artışlar ortaya çıkmadı.
Çok yüksek dozlarda timolol maleat (500 mg/kg/gün) alan farelerde de, meme adenokarsinom oranları arttı. 5 ya da 50 mg/kg/gün dozlarında değilde,500 mg/kg/gün dozlarında alanlarda bu, bir artışın gözlendiği serum-prolaktin konsantrasyonuyla ilişkili olabilir. Rodentlerde, meme adenokarsinom oranlarındaki bu artış, serum prolaktin konsantrasyonlarının artıracağı bilinen diğer bazı maddelerin kullanımı sonrasında da görülür. Yetişkin kadınlarda, insanlar için önerilen maksimum oral doz olan 60 mg timolol maleatın oral sindirimi, serum-prolaktin düzeyini klinik ve anlamlı olarak artırmadı.

500 mg/kg/gün dozunu alan dişi fareler, neoplazmalarda, istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiler.

Reprodüksiyon toksitite
Sıçanlar üzerindeki çalışmalar göstermiştir ki, erkek ve dişi sıçanların fertilitesi, insanlar için önerilen maksimum dozun, 150 kez daha fazlası olan timolol dozlarına kadar advers olarak etkilenmemektedir. Fare ve tavşanlardaki, timolol maleatın oral olarak sindirilmesiyle, teratojeniteyi değerlendiren deneyler, 50 mg/kg/gün dozlarına kadar, fetal malformasyon kanıtı göstermemişlerdir. Ossifikasyon bazen gecikmiş ama, bu postnatal gelişim üzerine görülebilir bir etki göstermemiştir. Farelerde 1000 mg/kg/gün (insanlar için önerilen maksimum dozun 1000 kat fazlası) dozajları, maternal toksisite ve fetal rezorbsiyon oranlarındaki artışla sonuçlanmıştır. 100 mg/kg/gün dozunu alan tavşanlarda, benzer bir artmış rezorbsiyon oranı göstermişler ama, maternal toksisite işareti gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sodyum dihidrojn fosfat x 2 H2O……..8.00 mg/ml
Disodyum fosfat x 12 H2O…….32.00 mg/ml
Enjeksiyonluk su……969.56 mg/ml

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Her ikisi de polietilen gazsız pompa istemi ve çoklu doz kabı

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Özel bir gereklilik yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ
Biem Tıbbi Cihaz ve İlaç San. Tic. Ltd. Şti.
Denizciler Caddesi No:7 06240 Ulus -ANKARA
Tel:0 312 311 99 44
Fax:0 312 310 52 86

8. RUHSAT NUMARASI
109/57

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 31.01.2001
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ