

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİMOSOL® göz damlası % 0.5

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 mL göz damlası 5 mg timolol'e denk 6.8 mg timolol maleat içerir.

#### Yardımcı madde:

Benzalkonyum klorür 0.1 mg/mL

Diğer yardımcı maddeler için bakınız bölüm 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası

Berrak ve renksiz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Yüksek göz içi basınç (oküler hipertansiyon)
- Glokom (kronik açık açılı glokomu)
- Merceğin çıkarılması sonrası glokom (Afaki glokom)
- Başka tedaviler yeterli olmadığında konjenital glokomda.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Günde iki kez 1'er damla uygulanır.

TİMOSOL uzun süreli kullanımlar için uygundur.

##### Uygulama şekli:

Göze uygulanır.

Göz damlaları genel olarak damlalık ucunun göz veya ciltle temas etmeyeceği biçimde kullanılmalıdır.

Göz içi basıncının ayarlanmasında başlangıçtaki basınç azalmasının % 50 seviyelere kadar ulaşabileceğine ve daha sonra etkide kayıp meydana gelebileceğine dikkat edilmelidir (taşıfilaksi). 3-12 ay sonra basınç azalması sabitlenir. Bu sebeple TİMOSOL uygulamasını

müteakip ilk günlerde düzenli basınç kontrolü çok önemlidir. Beta reseptör blokörlerinin oral olarak verilmesi durumunda basınç düşmesinin meydana gelmesi beklenmelidir, bu sebeple TİMOSOL'ün lokal olarak uygulanmasının zorunlu olup olmadığı incelenmelidir.

Sistemik olarak beta reseptör blokörlerinin verilmesi zaten söz konusuysa, topikal olarak verilen ilaçların ilave etkisi genelde daha düşük olmaktadır. Aşırı pigmentli irisleri olan hastalarda basınç düşmesi daha az olabilir veya gecikebilir.

Uygulama sonrası yaklaşık 1 dakika boyunca gözyaşı kanalına basınç uygulanması olası sistemik yan etkileri azaltabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Yeni doğanlar ve bebekler:**

Bazı vakalarda yeni doğanlarda, muhtemelen bu hastalardaki immatürite nedeniyle apne rapor edilmiştir. Merkezi sinir sistemi üzerine olası etkileri nedeniyle, prematüre 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.

### **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**

Benzalkonyum klorür gözlerde tahriş meydana getirebilir. Yumuşak lenslerle temastan kaçınılmalıdır. Benzalkonyum klorür yumuşak lenslerde renk değişimi meydana getirebilir. Lensler uygulama öncesi çıkartılmalı ve uygulamadan en az 15 dakika sonra takılmalıdır.

TİMOSOL doping kontrollerinde pozitif sonuç meydana getirebilir.

Beta-adrenerjik blokörlerin sistemik olarak uygulanmasıyla ortaya çıkan aynı advers reaksiyonlar, topikal uygulamada da görülebilir. Örneğin, timolol maleatın sistemik veya oftalmik uygulamasını takiben, astımlı hastalarda bronkospazmdan dolayı ölüm dahil ciddi solunum reaksiyonları ve kardiyak reaksiyonlar ve seyrek olarak kardiyak yetmezlikle alakalı ölüm rapor edilmiştir.

Kalp atımının korunması ve yeniden düzenlenmesinde zorluk rapor edilmiştir.

Beta-adrenerjik blokör ajanlar hipertiroidizmin birkaç klinik bulgusunu (örn. taşikardi) maskeleyebilirler. Tirotoksikozisten şüphelenilen hastalar, tiroid akını hızlandırabilecek beta-adrenerjik blokör ajanlarının beklenmeyen yoksunluğundan kaçınmak için dikkatlice değerlendirilmelidirler.

Topikal oftalmik ürünlerin çoklu doz kaplarının kullanımına bağlı bakteriyel keratit raporları mevcuttur. Bu kaplar kullanan hastalarca istemeden kontamine edilir, çoğu durumda, eş zamanlı bir kornea hastalığına veya oküler epitelyum yüzeyde bir bozulma görülmüştür.

*Kas zayıflığı:* Beta-adrenerjik blokajda birkaç miyastenik semptomla (diplopi, ptoz ve jeneralize olmuş zayıflık) uyumlu kas zayıflığı rapor edilmiştir.

Benzalkonyum klorür gözde irritasyonlara neden olabilir. Yumuşak kontakt lenslerle temastan kaçınılmalıdır. Benzalkonyum klorür yumuşak kontakt lenslerde renk değişimine neden olabilir. Kontakt lensler uygulama öncesi çıkartılmalı ve uygulama sonrası en az 15 dakika takılmamalıdır.

TİMOSOL sodyum içerir. Ancak kullanım yolu nedeni ve dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Eş zamanlı olarak kullanılan adrenalin içerikli göz damlaları midriazise neden olabilir.

Timololün 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. Timololün intraoküler basıncı azaltması ile birlikte kardiyovasküler sistem üzerine beta-blokör aktivitesi de artmış olacaktır.

Timololün oral kalsiyum antagonistleri, katekolamin salınımını sağlayan ilaçlar ya da beta blokörlerle aynı anda kullanımı, hipotansiyon ve bradikardi riskini potansiyelize edebilir. Kardiyak fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kalsiyum antagonistleri ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Katekolamin salınımını sağlayan ilaçlarla birlikte kullanımı vertigo, senkop ve postural hipotansiyona neden olabilir.

Dijitaller ve kalsiyum antagonistleri ile beta adrenerjik blokör ajanların birlikte kullanımıyla atriventriküler ileti zamanını uzatıcı aditif etkiler olabilir.

Oral beta adrenerjik blokör ajanlar, klonidin yoksunluğunun eşlik edebildiği rebound hipertansiyonu şiddetlendirebilir. Oftalmik timolol maleat ile rebound hipertansiyonun şiddetlenmesinin raporları bulunmamaktadır.

Berberinde kalp yetmezliği bulunan hastalarda oral veya intravenöz kalsiyum antagonistleri ve lokal beta-reseptör bloke edici ajanların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır, çünkü A-V ileti defektleri, sol taraf kalp yetmezliği ve hipotansiyon görülebilir.

İki topikal beta adrenerjik blokör ajanın birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C; D (ikinci ve üçüncü trimesterler için)

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ile ilgili yeterli klinik veri mevcut değildir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Hamilelerde TİMOSOL ile yapılmış iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bununla birlikte beklenen yarar olası risklere karşı kesin olarak dengelenmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Annelere doğumdan kısa bir süre önce timolol göz damlası 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.

TİMOSOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **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.

## **Üreme yeteneđi/Fertilite**

TİMOSOL'ün üreme yeteneği ve fertilite üzerine bir etkisi tespit edilmemiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TİMOSOL 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 sıklık gruplandırması şu şekildedir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Göz hastalıkları**

Konjunktivit, blefarit, keratit, görme bozukluđu, diplopi, pitoz, gözde kuruluk hissi gibi göz irritasyonları.

Kornea hassasiyetinin kısa süreli atenüasyonu gibi fistülasyon ameliyatları sonrası koroid ayrılması da olasıdır.

Tedavi başlangıcında birkaç gün sonra kaybolan baş ağrısı olasıdır. TİMOSOL göz damlasında bulunan bileşenlere karşı alerjik reaksiyon gelişebilir.

Aynı etkin maddeli fakat farklı bir kompozisyon ve üretim prosesine sahip ürünler çok seyrek reversible uveit (uveitis anterior) vakaları rapor edilmiştir.

#### *Sistemik yan etkiler*

Göz damlaları ile tedavide, timololün vücut tarafından rezorbe edilmesi ve kan akışına ulaşması nedeniyle sistemik yan etkiler olasıdır. Bu yan etkiler seyrek ve çok seyrek görülür.

#### **Kardiyak hastalıklar**

Bradikardi, aritmi, hipotansiyon, senkop, atrioventriküler blok, serebrovasküler yara, serebral iskemi, kalp yetmezliği, kardiyak arrest, palpitasyonlar, hipertansiyon, pulmoner ödem, ödem, klodikasyon, Raynoud fenomeni ve sođuk el ve ayak

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bronkospazmalar (özellikle bronko-spastik hastalığı olan hastalarda), solunum yetmezliği, dispne, nazal konjesyon, öksürük

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Lokal ya da genel ekzantemler, ürtiker ve alopesi gibi aşırı duyarlılıklar

### **Endokrin hastalıkları**

İnsüline bağımlı hastalarda hipoglikemi belirtilerinin maskelenmesi

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Anoreksi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Diyare

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Davranış değişiklikleri, konfüzyon, halusinasyonlar, anksiyete, sinirlilik, dezoryantasyon

### **Özel duyular**

Sistoid maküler ödem, diplopi, psödopelvofemoral

### **Diğer yan etkiler**

Kulak çınlaması (tinnitus), miyastenia gravis semptomlarında şiddetlenme, parestezi, impotans, kan değerlerinde değişme, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, baş dönmesi, depresyon

### **Tavsiye:**

TİMOSOL ile tedavi hipoglisemi belirtilerini maskelenebilir.

İlacın bırakılması sonrası etki birkaç gün devam edebilir. Eğer TİMOSOL uzun süre kullanıldıktan sonra bırakılırsa, basınç düşürücü etkisi en fazla 2-4 hafta daha devam edebilir. Beta reseptör blokör ajanlar her iki göz veya sadece bir göz tedavi edilse bile intraoküler basıncı düşürür. Gece basınç artışı meydana gelen hastalarda TİMOSOL kullanımı uygun değildir.

### **Tavsiye:**

Her glokom tedavisinde olduğu gibi göz iç basıncı ve kornea kontrol edilmelidir.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

#### *İntoksikasyon semptomları*

Yüksek doz, ciddi hipotansiyon, kardiyak yetmezlik, kardiyojenik şok, kardiyak arreste kadar varabilen bradikardiye neden olabilir. İlaveten, solunum zorluğu, bronşiyal spazmlar, kusma, konfüzyon ve genel kramplar 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, diazepamın yavaş intravenöz uygulanması önerilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

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

Timolol sempatomimetiklere özgü etkileri veya lokal anestezi özellikleri olmayan (membran-stabilize edici) non-selektif bir beta-reseptör blokörüdür. Timolol beta-2 reseptörleri gibi, çoğunlukla kalp kasında lokalize edilmiş beta-1 reseptörlerini 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 olabileceğini göstermiştir.

Farmakolojik 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 461 ng/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*

<sup>14</sup>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, bradikardi 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 yüksekliği), 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, benign uterus polipler (dişi farelerde), malignant ve benign 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 değil de, 500 mg/kg/gün dozlarında alanlarda bu, bir artışın gözlemlendiği serum-prolaktin konsantrasyonuyla ilişkili olabilir. Rodentlerde, meme adenokarsinom oranlarındaki bu artış, serum prolaktin konsantrasyonlarının arttıracağı 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 arttırmadı.

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

#### *Reproduksiyon toksisite*

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 rezorpsiyon oranlarındaki artışla sonuçlanmıştır. 100 mg/kg/gün dozunu alan tavşanlarda, benzer bir artmış rezorpsiyon oranı göstermişler ama maternal toksisite işareti gözlenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Disodyum fosfat dihidrat  
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat  
Benzalkonyum klorür  
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Benzalkonyum klorür yumuşak lenslere etki etmektedir. Madde yumuşak lenslerde salınmakta ve korneaya hasar verebilmektedir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

TİMOSOL açıldıktan sonra 15 gün içinde kullanılmalıdır.

İlaç son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır (ambalaj veya etiket üzerinde yer almaktadır).

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, beyaz polipropilen kapak ile kapatılmış, kendinden damlalıklı, şeffaf, LDPE şişede 5 mL solüsyon ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel bir gereklilik yoktur.

Genel kural olarak, göz damlaları kullanırken damlalık ucunun göz veya ciltle temas etmesinden kaçınılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.  
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184  
34440 Beyoğlu-İSTANBUL  
Tel: +90 (212) 365 15 00  
Faks: +90 (212) 276 29 19

## **8. RUHSAT NUMARASI**

139/70

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 05.08.1986  
Ruhsat yenileme tarihi: 22.07.2009

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**