

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİMOCOPT % 0.5 Göz Damlası

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 ml göz damlası 5,00 mg timolol'a denk 6,83 mg timolol maleat içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

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 basıncı (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 l'er damla uygulanır.

TİMOCOPT uzun süreli kullanımlar için uygundur.

##### Uygulama şekli

Her bir flakondaki çözelti, kullanım için açıldıktan hemen sonra tek göze veya her iki göze uygulanır. Bir flakon açıldıktan sonra sterilite korunamaz, kullanıldıktan hemen sonra geri kalan kısım atılmalıdır.

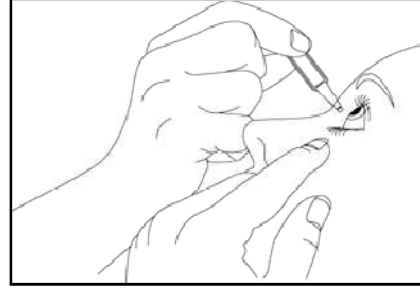
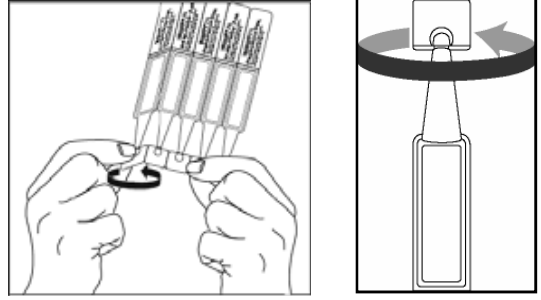
Hastalar damlalığın ucunu göz veya göz çevresine değdirmemeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

*Kontakt Lens Kullananlarda;*

Damlanın göze damlatılmasından önce lensler çıkartılmalı ve damla kullanıldıktan sonra en az 15 dakika yeniden takılmamalıdır.

### **Kullanım talimatı**

1. Tek dozluk flakon içeren saşeyi açın.
2. Bir flakonu ucundan kırın ve üzerini gösterildiği gibi çevirin.
3. Kafanızı arkaya yatırın ve alt göz kapağını yavaşça aşağı çekerek gözünüz ile göz kapağınız arasında şekilde gösterildiği gibi çukur oluşturun.
4. Hasta göz(ler)e doktorunuzun tarif ettiği gibi bir damla uygulayın. Her flakon her iki göz için yeterli damla içermektedir.



5. Kontaminasyondan korunmak için uygulamadan sonra çözelti artsa bile kullanılmamış flakonu atın.
6. Kullanılmamış flakonu saşe ambalajında saklayın. Henüz kullanılmamış flakonlar saşe açıldıktan sonra 28 gün içerisinde kullanılmalıdır.

Göz içi basıncının ayarlanmasında başlangıçtaki basınç azalmasının %50 seviyelere kadar ulaşabileceğine ve daha sonra etkide kayıp meydana gelebileceğine dikkat edilmelidir (taşifilaksi). 3-12 ay sonra basınç azalması sabitlenir. Bu sebeple TİMOCOPT uygulamasını müteakip ilk günlerde düzenli basınç kontrolü çok önemlidir. B-reseptör blokörlerinin oral olarak verilmesi durumunda basınç düşmesinin meydana gelmesi beklenmelidir, bu sebeple TİMOCOPT'un lokal olarak uygulanmasının zorunlu olup olmadığı incelenmelidir.

Sistemik olarak  $\beta$ - reseptör blokörlerinin verilmesi zaten söz konusuysa, topik 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
- Kalp pili ile kontrol altına alınamayan ikinci 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
- Sinüs bradikardisi, hasta sinüs sendromu sinoatriyal blok

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Topikal olarak uygulanan diğer oftalmik ilaçlar gibi, sistemik olarak emilir. Beta-adrenerjik bileşen timolol nedeniyle, sistemik beta-adrenerjik bloker ajanlarla görülen aynı tip kardiyovasküler, pulmoner ve diğer advers etkiler görülebilir. Topikal oftalmik uygulamadan sonra sistemik ADRler'in insidansı, sistemik uygulama için olandan daha düşüktür.

Kardiyak hastalıklar:

Kardiyovasküler hastalıklar (örn. koroner kalp hastalığı, Prinzmetal anjina ve kalp yetmezliği) olan hastalarda, beta-blokerler ile hipotansiyon tedavisi kritik olarak değerlendirilmelidir ve diğer etken maddelerle tedavi de göz önünde bulundurulmalıdır. Kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar, söz konusu hastalıkların kötüleşip kötüleşmediğine dair ve advers reaksiyonlara dair işaretler açısından izlenmelidir. Kondüksiyon süresi üzerindeki negatif etkisi nedeniyle, birinci derece kalp bloğu olan hastalara beta-blokerler dikkatle verilmelidir.

Vasküler hastalıklar

Ciddi periferik dolaşım rahatsızlığı/hastalığı olan hastalar (örn. Raynaud hastalığının veya Raynaud sendromunun ciddi formları) dikkatle tedavi edilmelidir.

Solunum hastalıkları:

Astımı olan hastalarda bronkospazm nedeniyle ölüm de dâhil olmak üzere, solunum reaksiyonları, bazı oftalmik beta-blokerlerin uygulanmasından sonra bildirilmiştir.

Timolol Göz Damlası; hafif ila orta kronik obstrüktif pulmoner hastalığı (COPD) olan hastalarda ve yalnızca potansiyel faydalar, potansiyel riskten fazlaysa dikkatle kullanılmalıdır.

Hipoglisemi/diyabet

Spontane hipoglisemiye maruz kalan hastalara veya kararsız diyabeti olan hastalara betablokerler dikkatle verilmelidir çünkü beta-blokerler, akut hipoglisemi belirtilerini ve semptomlarını maskeleyebilir.

Beta-blokerler hipertiroidizm belirtilerini de maskeleyebilir.

Kornea hastalıkları

Oftalmik  $\beta$ -blokerler gözlerde kuruluğa neden olabilir. Kornea hastalıkları olan hastalar dikkatli tedavi edilmelidir.

Diğer beta-bloker ajanlar

Sistemik beta-bloker almakta olan hastalara timolol göz damlası verildiğinde, intra-oküler basıncın etkisi veya sistemik beta-blokajın bilinen etkileri artabilir. Bu hastaların yanıtı yakından izlenmelidir. İki topikal beta-adrenerjik bloker ajanın kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Anaflaktik reaksiyonlar

Atopi öyküsü veya farklı alerjenlere ciddi anaflaktik reaksiyon öyküsü olan hastalar beta-bloker alırken, söz konusu alerjenlere tekrarlanan maruziyete daha reaktif ve anaflaktik reaksiyonları tedavi etmek için kullanılan normal adrenalin dozuna daha yanıtız olabilir.

Koroidal kopma

Filtrasyon prosedürlerinden sonra aköz süpresan tedavisinin (örn. timolol, asetazolamid) uygulanmasıyla koroidal kopma bildirilmiştir.

Cerrahi anestezi

B-bloker etkili oftalmolojik preparasyonlar, adrenalinin  $\beta$ -agonist etkilerini bloklayabilir. Hasta timolol alırken anestezi uzmanına bilgi verilmelidir.

Timolol, açığı kapanması glokomunda intraoküler basıncı azaltmak için kullanıldığında, miyotik ile kullanılmalı ve tek başına kullanılmamalıdır.

Oküler hipotansif yanıtta azalma, timolol maleat göz damlası ile uzatılmış tedaviden sonra bazı hastalarda bildirilmiştir.

Kas zayıflığı:

Beta-adrenerjik blokajın, belirli miyastenik sendromlarla (örn. diplopi, ptosis ve jeneralize zayıflık) görülen kas zayıflığını arttırdığı bildirilmiştir. Timolol'ün, miyastenia gravis veya miyastenik semptomlar olan bazı hastalarda kas zayıflığını arttırdığı nadiren bildirilmiştir.

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.

Pediyatrik popülasyon:

Genç glokom hastalarında, timolol çözeltiler genel olarak dikkatli kullanılmalıdır. Potansiyel yan etkilerle ilgili olarak ebeveynlere bilgi verilmesi önemlidir; böylece, ilaç tedavisine derhal son verebilirler. Örneğin; dikkat edilmesi gereken belirtiler öksürme ve hırıltıdır. Apne ve cheyne-stokes solunumu olasılığı nedeniyle ilaç; yeni doğanlarda, bebeklerde ve daha genç çocuklarda aşırı dikkatle kullanılmalıdır. Taşınabilir bir apne monitörü timolol kullanan yeni doğanlar için yardımcı olacaktır.

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

Eş zamanlı olarak kullanılan oftalmik beta bloker ve epinefrin (adrenalin) gibi göz damlaları 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 blokörler, antiaritmikler (amiyodaron da dahil olmak üzere), digitalis glikozitleri, parasempatometikler ve guanetidin 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.

Dijitaler 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.

Beraberinde 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 kullanılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

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

Annelere doğumdan kısa bir süre önce TİMOCOPT 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.

TİMOCOPT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmalıdır.

##### **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.

Timololün anne sütüne geçtiği tespit edilmiştir. İlacın anne için önemine bağlı olarak emzirmeyi kesmesine veya timolol kullanmayı bırakmasına karar verilir.

##### **Üreme Yeteneđi/Fertilite**

TİMOCOPT'un üreme yeteneği ve fertilite üzerine bir etkisi tespit edilmemiştir.

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

TİMOCOPT uygun şekilde uygulandıktan sonra bile, bulanık görmeye ve reaksiyon yeteneğinde azalma, refraktif değişiklikler, diplopi, pitozis, ataklar ve yorgunluk gibi olası yan etkiler Bu nedenle güvenlik tedbirleri alınmadan çalışma veya araç-makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Bu durum özellikle alkol ile birlikte alındığında geçerlidir.

Bu etkilerden herhangi biri hastada görülürse araç ve makine kullanılmamalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şu şekildedir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ); Çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); Bilinmiyor, (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Aşağıdaki istenmeyen etkilerin görülme sıklıkları bilinmemektedir.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Non-trombositopenik purpura

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anafilaksi, anjiyoödem, ürtiker, lokalize ve jeneralize döküntü, anafilaktik reaksiyon gibi alerjik reaksiyon belirtileri.

Bilinmiyor: Pruritus

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Bilinmiyor: Hipoglisemi, hiperglisemi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Depresyon

Seyrek: Uykusuzluk, kabuslar, hafıza kaybı

Bilinmiyor: Konsantrasyon azalması, artmış hayal

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, senkop

Seyrek: Parestezi, myastenia gravis belirtilerinde artış, serebrovasküler kaza, serebral iskemi,

Bilinmiyor: Vertigo, lokal zayıflık

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Oküler iritasyon belirtileri (örneğin, sulanma, kızarıklık, batma, kaşıntı yanma), kornea hassasiyeti, kuru göz

Yaygın olmayan: Refraktif değişiklikler (miyotik tedavinin çekilmesi nedeniyle)

Seyrek: Diplopi, filtrasyon cerrahisi sonrası ptozis ve koroid dekolmanı

Bilinmiyor: Konjunktivit, blefarit, keratit, bulanık görme, korneal erozyon azalması, görme bozuklukları,

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Seyrek: Tinnitus

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Göğüs ağrısı, aritmi, ödem, çarpıntı, konjestif kalp yetmezliği, kalp krizi, kalp bloğu

Bilinmiyor: Kalp durması, atriyoventriküler blok, angina pectoris, vazodilatasyon, arteriyel yetersizlik, AV blok (ikinci veya üçüncü derece), sino-atriyal blok, pulmoner ödem

### **Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Hipotansiyon, topallama, Raynaud fenomeni, soğuk eller ve ayaklar.

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

Yaygın olmayan: Dispne

Seyrek: Bronkospazm (ağırlıklı olarak önceden bronkospastik hastalığı olan hastalarda), solunum yetmezliği, öksürük

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bulantı, dispepsi,

Seyrek: İshal, ağız kuruluğu

Bilinmiyor: Disguzi, karın ağrısı, kusma

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

Seyrek: Alopesi, psoriaziform döküntü veya sedef alevlenmesi

Bilinmiyor: Cilt döküntüsü, terleme, ekzfoliyatif dermatit

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Sistemik lupus eritematoz

Bilinmiyor: Miyalji, artralji

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları:**

Seyrek: Libido azalması, Peyronie hastalığı,

Bilinmiyor: İktidarsızlık gibi cinsel işlev bozukluğu, işeme zorlukları

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk

Bilinmiyor: Ekstremitte ağrısı, egzersiz toleransının azalması

### **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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Spesifik data mevcut değildir. Bir adet 5 ml'lik şişede Timolol Göz Damlası %0.5, günlük normal yetişkin oral dozu 30-60 mgs'ye kıyasla 25 mgs Timolol maleat içerdiği için doz aşımı görülme olasılığı düşüktür. Ancak; nadiren de olsa doz aşımı görülmesi durumunda, beta-adrenerjik reseptör bloker ajan ile doz aşımı sonucu görülmesi beklenen en yaygın belirtiler ve semptomlar semptomatik bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve akut kalp yetmezliğidir.

Timololün yanlılıkla fazladan alınmasına bağlı olarak; baş dönmesi, baş ağrısı, nefes darlığı, bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm, akut kalp yetmezliği ve kardiyak arrest gibi sistemik beta-adrenerjik bloke edici ajanlarla görülene benzer sistemik etkilerin ortaya çıktığı doz aşımı raporları olmuştur mevcuttur.

Doz aşımı durumunda, aşağıdaki önlemler göz önünde bulundurulmalıdır:

1. Yutulduysa, gastrik lavaj. Çalışmalar, timololün hemodiyaliz ile kolayca uzaklaştırılmadığını göstermiştir.
2. Semptomatik bradikardi: 0.25 ila 2 mg intravenöz atropin sülfat, vagal blokaj için kullanılmalıdır. Bradikardinin devam etmesi durumunda, intravenöz izoprenalin hidroklorür dikkatle uygulanmalıdır. Tedaviye cevap vermeyen durumlarda, kardiyak pacemaker'ın kullanımı düşünülebilir.
3. Hipotansiyon: Dopamin, dobutamin veya noradrenalin gibi sempatomimetik presör ajan kullanılmalıdır. Tedaviye cevap vermeyen durumlarda, glukagon kullanımının faydalı olduğu bildirilmiştir.
4. Bronkospazm: İzoprenalin hidroklorür kullanılmalıdır. Aminofilin ile ek tedavi düşünülebilir.
5. Akut kalp yetmezliği: Digitalis, diüretikler ve oksijen ile konvensiyonel tedavi hemen uygulanmalıdır. Tedaviye cevap vermeyen durumlarda, intravenöz aminofilin kullanımı önerilmektedir. Gerekliğinde, faydalı olduğu bildirilmiş olan glukagonla devam edilebilir.
6. Kalp bloğu (ikinci veya üçüncü derece): İzoprenalin hidroklorür veya pacemaker kullanılmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Topikal oftalmik/Antiglokom ilaçları/Beta blokör ajanlar

ATC-kodu: S01ED01

Timolol; anlamlı bir intrinsik sempatomimetik veya lokal anestetik (membran stabilize edici) faaliyete sahip olmayan, seçici olmayan bir  $\beta$ -adrenerjik blokerdir. Topikal olarak göze uygulandığında, aköz hümörün üretimini inhibe ederek hem yükselmiş hem de normal intraoküler basıncı azaltır.

Miyotiklerin aksine Timolol, göz bebeği boyutunda veya uyumunda çok az etkisi olan veya hiç etkisi olmayan intraoküler basıncı azaltır.

Timololün oküler uygulamasından sonra, intraoküler basınçtaki azalmanın başlaması, tek dozdan sonraki 30 dakika içinde tespit edilebilir. Maksimum etki genellikle bir ila üç saat içinde görülür ve tek dozun ardından, intraoküler basınçtaki anlamlı düşüş 24 saat süreyle korunabilir.

Sistemik emilim durumunda, ki bu mümkündür, Timolol maleat sonuça ortaya çıkacak sistemik etkilerle (artmış hava yolu direnci, bradikardi, hipotansiyon vb.) birlikte vücudun başka bir yerinde beta-blokaj üretme kapasitesine sahiptir.

#### Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda 12 haftaya kadar olan tedavilerde Timolol kullanımına ilişkin (%0.25, %0.5 günde iki kez bir damla) veri çok sınırlıdır. 12 gün ila 5 yaş arasındaki 105 çocuk ile (Timolol kullanan n=71) yürütülen küçük, çift kör, randomize, yayınlı çalışma; kısa süreli primer konjenital ve primer jüvenil glokom tedavisinde Timolol'ün etkili olduğunu bir ölçüde gösteren kanıt sergilemiştir.

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

#### Emilim

Göz içi uygulamadan sonra serum düzeyleri düşük ve her zaman tespit edilebilir değildir.

Timolol, jel sulu çözelti ile karşılaştırıldığında düşük sistemik emilim ile ilişkilendirilmiştir.

#### Dağılım:

Proteinlere bağlanması %10 'dan azdır. Aköz hümörde iyi dağılır.

#### Biyotransformasyon:

Bir oral dozun yaklaşık olarak% 50'si ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Timolol genel olarak morfolino halkasının hidrolitik ayrılması yoluyla ve daha sonra oksidasyon ile metabolize olur. Debrisokinin zayıf metabolizör olan hastalarda plazma seviyeleri geniş

metabolizörlerinkine kıyasla daha yüksektir.

### Eliminasyon

Dozun yaklaşık% 20'si değişmeden idrarda görülür. Ve 2 üriner metabolit yaklaşık % 40 olarak hesaplanır. Diğer küçük metabolitler yaklaşık 10% 20% ile arası görülür.

### Pediyatrik popülasyon:

Yetişkin verisiyle hali hazırda teyit edilmiş şekilde, her bir göz damlasının %80'i, nazolakrimal sistemden geçer ve burada nazal mukoza, konjunktiva, nazolakrimal kanal, orofarenks ve bağırsak yoluyla sistemik dolaşıma hızlı bir şekilde absorbe olur veya gözyaşının taşmasıyla cilde absorbe olur. Çocuklardaki kan hacminin, yetişkinlere oranla daha az olması nedeniyle, daha yüksek bir dolaşım konsantrasyonu dikkate alınmalıdır. Buna ek olarak, yenidoğanların metabolik enzim yolları daha olgunlaşmamıştır ve bu da, eliminasyon yarılanma ömründe artışa ve advers olaylarda kötüleşmeye neden olabilir. Sınırlı veri, %0.25 sonrası çocuklardaki plazma timolol seviyelerinin, %0.5'ten sonra yetişkinlerdekini, özellikle bebeklerde büyük ölçüde aştığını göstermiştir ve bronkospazm ve bradikardi gibi yan etkilerin riskini arttırdığı varsayılmaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sırasıyla bir ve iki yıl süren çalışmalarda tavşanlara ve köpeklere topikal olarak uygulanan 'Timoptol' ile hiçbir advers oküler etki gözlemlenmemiştir. İlacın oral LD<sub>50</sub>'si dişi farelerde ve dişi sıçanlarda sırasıyla 1.190 ve 900 mg/kg'dır.

Karsinogenez, mutajenez, fertilitenin bozulması

Sıçanlarda iki yıllık oral timolol maleat çalışmasında, 300 mg/kg/gün uygulanan erkek sıçanlarda (önerilen maksimum insan oral dozunun 300 katı) adrenal feokromositomalar insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ( $p \leq 0.05$ ) gözlemlenmiştir. Önerilen maksimum insan oral dozunun 25 veya 100 katına eş değer oral dozlar uygulanan sıçanlarda benzer farklılıklar gözlemlenmemiştir.

Farelerde ömür boyu oral çalışmada; 5 veya 50 mg/kg/gün'de değil ancak 500 mg/kg/gün'de (önerilen maksimum insan oral dozunun 500 katı) dişi farelerde iyi huylu ve kötü huylu pulmoner tümör, iyi huylu uterin polip ve meme adenokarsinomu insidansında istatistiksel olarak anlamlı ( $p \leq 0.05$ ) artışlar gerçekleşmiştir. Dişi farelerde gerçekleştirilen ve post-mortem incelemelerin rahim ve akciğerlerle sınırlı olduğu, takip eden bir çalışmada, 500 mg/kg/gün'de yine pulmoner tümör insidansında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlenmiştir.

Meme adenokarsinomu ortaya çıkışındaki artış, 5 veya 50 mg/kg/gün dozunda değil 500 mg/kg/gün dozunda timolol uygulanan dişi farelerde ortaya çıkan serum prolaktindeki artışlarla ilişkilendirilmiştir. Kemirgenlerdeki artmış meme adenokarsinomu insidansı, serum prolaktini arttıran diğer çok sayıda terapötik ajanın uygulanmasıyla ilişkilendirilmiştir ancak insanlarda, serum prolaktin seviyeleriyle meme tümörleri arasında bir korelasyon kurulmamıştır. Ayrıca; önerilen maksimum insan oral dozu, 60 mg'a kadar oral dozlarda timolol maleat alan erişkin insan dişi deneklerde, serum prolaktinde klinik olarak anlamlı değişiklikler gerçekleşmemiştir.

Timolol maleat, mikroçekirdek testinde ve sitojenik deneyde (800 mg/kg'a kadar olan dozlarda) *in vivo* (fare) ve neoplastik hücre transformasyon deneyinde (100 mcg/ml'ye kadar) *in vitro* değerlendirildiğinde mutajenik potansiyelden yoksundu. Ames testlerinde, uygulanan timololün en yüksek konsantrasyonları 5,000 veya 10,000 mcg/plaka, kalan üç suşta değil ancak, test suşu TA100'de (yedi kopya deneyi) gözlemlenen, revertantlardaki istatistiksel olarak anlamlı ( $p \leq 0.05$ ) yükselmelerle ilişkilendirilmiştir. Test suşu TA100 ile gerçekleştirilen deneyde, ne tutarlı bir doz-yanıt ilişkisi gözlemlenmiş ne de revertantları kontrol eden testin oranı 2'ye ulaşmıştır. 2 oranı, genellikle, pozitif Ames testi için bir kriter olarak görülmektedir.

Sıçanlarda gerçekleştirilen üreme ve fertilité çalışmalarında, önerilen maksimum insan oral dozunun 150 katına varan dozlarda erkek veya dişi fertilitesi üzerinde hiçbir advers etki görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Sodyum Klorür

Disodyum Fosfat Dodekahidrat

Sodyum Dihidrojen Fosfat Dihidrat

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Uygulanabilir değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan koruyunuz.

Flakonları koruyucu saşelerinde saklayınız. Kullanılmamış flakonlar saşe açıldıktan sonra

28 gün içerisinde kullanılmalıdır.

Flakonlar tek kullanımlıktır. Tekli dozdaki flakonda ilk kullanımdan sonra bir miktar çözelti artsa bile derhal atılmalıdır.

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

0,5 mL Transparan Düşük Yoğunluklu Polietilen Tek-Doz flakon.

Saşeler içerisinde 60 adet tek kullanımlık flakon bulunmaktadır.

#### **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.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1

34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

**Tel :** 0212 692 92 92

**Faks:** 0212 697 00 24

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2015 / 272

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 24.03.2015

Son yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**