sp.zn. sukls86113/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Timo-COMOD 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku (cca 30 kapek) obsahuje timolololi maleas 6,84 mg (odpovídá timololum 5,0 mg).

Pomocné látky se známým účinkem: 1 ml roztoku obsahuje 13,36 mg fosfátů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Zvýšený nitrooční tlak.
- Chronický glaukom s otevřeným úhlem.
- Afakický glaukom.
- Dětský glaukom, pokud je jiná terapie nedostačující.

4.2 Dávkování a způsob podání

Oční kapky Timo-COMOD se podávají do konjunktiválního vaku dvakrát denně v odstupu zhruba 12 hodin.

Pokud jsou dostupné vhodné přípravky s timololem v koncentraci 0,25 %, je vhodné zahájit terapii aplikací jedné kapky 0,25% timololu dvakrát denně. Podle potřeby se dávkování zvyšuje na 1 kapku 0,5% roztoku dvakrát denně, resp. léčba může být tímto dávkováním zahájena v případě nedostupnosti přípravku o nižší koncentraci. Po stabilizaci nitroočního tlaku na požadovanou výši je někdy možné snížit dávkování na jednu kapku denně.

Při podávání dvakrát denně je vhodné dodržovat zhruba dvanáctihodinový interval mezi jednotlivými dávkami. Terapie bývá dlouhodobá. U pacienta je třeba pravidelně sledovat nitrooční tlak a stav rohovky.

Odšroubujte uzávěr, který kryje kapací špičku lahvičky. Lahvičku obraťte dnem vzhůru a jemně vytlačte jednu kapku do spojivkového vaku. Lahvičku zas pečlivě uzavřete.

Dospělí, dospívající a děti

Přípravky mohou používat i dospělí, dospívající a děti od osmi let; vzhledem ke zvýšené možnosti vzniku nežádoucích účinků se oční kapky Timo-COMOD nesmějí podávat dětem do jednoho roku věku. Podávání očních kapek Timo-COMOD dětem musí být doporučeno dětským očním lékařem, pod jehož ambulantním dohledem musí léčba probíhat.

Systémovou absorpci lze snížit použitím nazolakrimální okluze nebo zavřením víček po aplikaci po dobu 2 minut. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení místního účinku léčiva.

Pediatrická populace
Vzhledem k omezeným datům může být timolol doporučen k použití u primárního kongenitálního a primárního juvenilního glaukomu pouze po přechodnou dobu, než bude rozhodnuto o chirurgickém výkonu, nebo v případě neúspěšného chirurgického výkonu během čekání na jiné možnosti.

Dávkování
Lékaři musí při zvažování léčby timololem u pediatrických pacientů přísně zhodnotit její rizika a přínosy. Před použitím timololu je nutno získat podrobnou pediatrickou anamnézu a provést vyšetření ke zjištění systémových abnormalit. Nelze poskytnout žádné specifické doporučení pro dávkování, protože jsou k dispozici pouze omezená klinická data (viz také bod 5.1). Pokud však přínos převáží nad rizikem, doporučuje se podávat nejnižší dostupnou koncentraci léčivé látky jednou denně. Pokud tato dávka na dostatečnou kontrolu nitroočního tlaku nestačí, je třeba zvážit opatrné zvyšování dávky na maximálně dvě kapky denně do postiženého oka. Pokud je přípravek aplikován dvakrát denně, je nejlépe dodržovat 12hodinový interval. Dále je nutno, aby byli pacienti, zejména novorozenci, po první dávce pečlivě sledováni v ordinaci po dobu jedné až dvou hodin a aby byly pečlivě monitorovány oční a systémové nežádoucí účinky až do provedení operačního výkonu.
S ohledem na použití v pediatrii může být dostatečná již 0,1% koncentrace léčivé látky.

Způsob podání
Aby byly omezeny potenciální nežádoucí účinky, má být při jedné aplikaci vždy vkápnuta pouze jedna kapka.

Systémovou absorpci lze snížit použitím nazolakrimální okluze nebo zavřením víček po aplikaci po dobu 3-5 minut. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení místního účinku léčiva.

Trvání léčby
K přechodné léčbě u pediatrické populace.

4.3 Kontraindikace

Oční kapky Timo-COMOD jsou kontraindikovány při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na pomocné látky a dále pak:

- při reaktivních onemocněních dýchacích cest včetně astma bronchiale nebo astma bronchiale v anamnéze, při těžké formě chronické obstrukční plicní nemoci

- při sinusové bradykardii, sick sinus syndromu, sinoatrialní blokádě, AV bloku 2. nebo 3. stupně nekontrolovaného pacemakerem, klinicky zjevném srdečním selhání, kardiogenním šoku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován systematicky. Vzhledem k adrenergnímu účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových betablokátorů. Incidence systémových účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce (viz. bod 4.2).

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. koronární onemocnění srdce, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými betablokátory, má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátory a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků. Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat betablokátory vždy s opatrností.

Cévní poruchy
Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou (např. těžká forma Raynaudovy nemoci anebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy

U pacientů s astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být Timo-COMOD používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

Hypoglykemie/diabetes mellitus

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány oční betablokátory s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykemie.

Betablokátory mohou rovněž maskovat příznaky hyperthyroidismu.

Korneální poruchy

Oční betablokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Další betablokátory

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou beta-blokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové betablokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována. Používání dvou topických betablokátorů současně se nedoporučuje (viz. bod 4.5).

Anafylaktické reakce

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergeny v anamnéze, kterým byly podány betablokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce epinefrinem.

Odchlípení chorioidey

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey po filtračním zákroku při současném podání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol a acetazolamid).

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémový účinek beta agonistů (např. epinefrinu). Anesteziolog má být informován, jestli oční kapky, používané pacientem obsahují timolol.
Kontaktní čočky se před aplikací očních kapek Timo-COMOD musí vyjmout; smějí se opět nasadit nejdříve za 15 minut po vkápnutí roztoku.

Pediatrická populace:
Roztoky timololu se obecně mají používat u mladých pacientů s glaukomem opatrně (viz také bod 5.2).

Je důležité upozornit rodiče na možné nežádoucí účinky, aby mohli léčbu okamžitě ukončit. Známky, které je třeba hledat, jsou například kašel a sípání.
Vzhledem k možnosti výskytu apnoe a Cheyne-Stokesova dýchání je nutno lék používat u novorozenců, kojenců a malých dětí s mimořádnou opatrností. U novorozenců léčených timololem může být také užitečné používat přenosný monitor apnoe.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s léčivou látkou nebyly provedeny.

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo k výrazné bradykardii v případě současného podávání očních betablokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, betablokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasympatomimetik, guanethidinu.

Byla hlášena zesílená beta blokáda (tj. snížená tepová frekvence, myokardiální deprese) při současné léčbě CYP2D6 inhibitory (tj. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timololu.

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokátory používány spolu s epinefrinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání timololu těhotným ženám. Timolol nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2
Epidemiologické studie s perorálně podávanými betablokátory neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání betablokátorů. Navíc byly symptomy systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň**,** hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly betablokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je timolol podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první den po narození pečlivě monitorováni.

Kojení

Betablokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak, při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství léčivé látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové beta blokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Oční kapky Timo-COMOD mohou způsobit rozmazané vidění. Tyto přípravky proto mohou snížit schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii je i timolol absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových blokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Mezi očekávané nežádoucí účinky patří nežádoucí účinky pozorované u celé třídy očních betablokátorů.
Údaje z klinických studií včetně frekvence

Velmi časté:	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Méně časté:	≥ 1/1000 až <1/100
Vzácné:	≥ 1/10000 až < 1/1000
Velmi vzácné:	< 1/10000
Není známo:	z dostupných údajů nelze určit

Další nežádoucí účinky byly pozorovány u očních betablokátorů a mohou se vyskytnout po podání přípravku Timo-COMOD.

Poruchy imunitního systému

Systémové alergické reakce, včetně angioedému, urtikarie, lokalizovaného nebo generalizovaného exantému, pruritu, anyfylaktické reakce, systémový lupus erythematodes.

Poruchy metabolismu a výživy
Hypoglykemie

Psychiatrické poruchy
Nespavost, deprese, noční můry, ztráta paměti, halucinace.

Poruchy nervového systému

Synkopa, cerebrovaskulární příhoda, mozková ischemie, zvýšený výskyt příznaků a známek myastenie gravis, závratě, parestézie, bolesti hlavy

Poruchy oka:
Příznaky a známky podráždění očí: tj. pálení, píchání, svědění, slzení, zarudnutí, blefaritida, keratitida, rozmazané vidění, odchlípení chorioidey po filtračním zákroku (viz. bod 4.4), zarudnutí, snížená citlivost rohovky, pocit suchého oka, korneální eroze, ptóza, diplopie

Srdeční poruchy

Bradykardie, bolest na hrudi, palpitace, otoky, arytmie, kongestivní srdeční selhání, atrioventrikulární blok, srdeční zástava, srdeční selhání

Cévní poruchy Hypotenze, Raynaudův fenomén, syndrom studených rukou a nohou

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Bronchospasmus (především u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou), dušnost, kašel.

Gastrointestinální poruchy

Dysgeuzie, nauzea, dyspepsie, průjem, sucho v ústech, bolest břicha, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Alopecie, psoriáziformní exantém, nebo exacerbace psoriázy, kožní vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Myalgie

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Sexuální dysfunkce, snížené libido

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Astenie/únava

U některých pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy
Lokální podávání beta-blokátorů do spojivkového vaku může u predisponovaných pacientů vyvolat těžké celkové nežádoucí účinky. Účinná látka vstupuje do cirkulace po absorpci ze spojivkového vaku, ze sliznice slzného kanálku a ze sliznice nosní. Nejvýznamnější nežádoucí účinky se týkají kardiovaskulárního systému a bronchů. Může se vyvinout těžká hypotenze, srdeční insuficience, kardiogenní šok, bradykardie. Také se mohou objevit dechové obtíže, brochospazmus, zvracení, zmatenost a generalizované křeče.

Léčba

Je třeba sledovat a udržovat základní životní funkce, v případě potřeby na jednotce intenzívní péče. Terapeuticky lze použít:

Atropin: 0,5 - 2 mg jako i.v. bolus.

Glukagon: Jako první dávku 1 - 10 mg i.v., pak 2 - 2,5 mg za hodinu v infuzi.

Beta-sympatomimetika v dávkách upravených podle hmotnosti pacienta u účinnosti látky: Dobutamin, isoprenalin, orciprenalin, epinefrin.

$Beta_2$-sympatomimetika (v aerosolu anebo, je-li nutno, v injekci) anebo aminofylin i.v. při bronchospazmu.

Diazepam se doporučuje podávat pomalu i.v. při křečích.

Pacemaker může být indikován při bradykardii, nereagující na farmakoterapii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, antiglaukomatika a miotika

ATC kód: S01ED01

Timolol svými beta-sympatolytickými účinky kompetitivně antagonizuje pozitivně inotropní a pozitivně chronotropní účinky katecholaminů blokádou adrenergních d_1-receptorů. Timolol není kardioselektivní a nepůsobí pouze na kardiální D_1-receptory; blokádou bronchiálních D_2-receptorů může zvýšit i pohotovost bronchů k bronchokonstrikci. Timolol nemá "intrinzickou sympatomimetickou aktivitu, ISA", tj. nemá vlastní sympatomimetickou složku účinku, a nemá také nespecifický účinek stabilizující membrány (tj. lokálně anestetický). Je cca 6 - 8krát účinnější než propranolol.

Oční kapky Timo-COMOD snižují normální i zvýšený nitrooční tlak tím, že snižují sekreci humor aquaeus (blokádou D_2-receptorů nepigmentovaných buněk corpus ciliare). Snad usnadňuje i odtok humor aquaeus.

Účinek nastupuje rychle, asi za 20 minut po lokálním podání do spojivkového vaku. Maximální snížení nitroočního tlaku je dosaženo za 1 - 2 h a statisticky významné snížení setrvává až za 2-3 hodiny.

Dlouhodobé podávání timololu vede u některých pacientů k postupnému snižování účinnosti, tak jak je tomu i u jiných látek snižujících nitrooční tlak. V dlouhodobém, 3 roky trvajícím klinickém sledování 164 pacientů, však účinky timololu zůstávaly setrvalé.

Na rozdíl od miotik timolol snižuje nitrooční tlak bez ovlivnění zornice a akomodace. To je obzvlášť výhodné u pacientů s kataraktou. Při přechodu farmakoterapie z miotik na timolol bývá nutná úprava refrakce po ukončení účinnosti miotik.

Pediatrická populace:
O použití timololu (jedna kapka 0,25 % či 0,5 % roztoku dvakrát denně) u pediatrické populace s trváním léčby do 12 týdnů jsou k dispozici jen velmi omezené údaje. Jedna publikovaná malá dvojitě slepá randomizovaná klinická studie provedená u 105 dětí (n = 71 léčených timololem) ve věku od 12 dnů do 5 let do jisté míry prokázala, že timolol v indikaci u *primárního kongenitálního a primárního juvenilního glaukomu* je v krátkodobé léčbě účinný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika při topickém podání do spojivkového vaku

Po podání jedné kapky 1% timololu do spojivkového vaku dosáhla u králíků koncentrace timololu v komorové vodě maxima 461 ng/100 mg za 60 minut. U člověka za 1 až 2 hodiny po podání 2 kapek 0,5% timololu byly hladiny timololu v komorové vodě 150 ng/100 mg a za 7 hodin poklesly na 10 ng/100 mg.

Při sledování koncentrace lokálně podaného 0,25 % roztoku timololu značeného ^{14}C nalezena nejvyšší koncentrace radioaktivit v různých očních tkáních za 15 až 60 minut po podání. V rohovce, v membrana nictitans, v duhovce a v corpus ciliare byly nalezeny hodnoty odpovídající 1 až 10 ng timololu/100 mg tkáně.

Po podání do spojivkového vaku se timolol absorbuje do cirkulace a dá se dokázat v moči. Při doporučeném lokálním podání však hladina v krvi obvykle nebývá prokazatelná (tj. nedosahuje hodnot 2 ng/ml), a to ani po jednorázovém podání, ani po trvalém dvoutýdenním podávání. Nejvyšší plazmatické hladiny byly 9,6 ng/ml bylo dosaženo za 30 až 90 hodin po opakovaném podávání 2krát 2 kapky denně.
V některých případech bylo zjištěno, že u novorozenců a malých dětí timolol při doporučeném dávkování dosahuje podstatně vyšších hladin v plazmě než u dospělých. U novorozence tři týdny starého byla po podávání jedné kapky 0,25% timololu 2krát denně nalezena plazmatická hladina timololu 34 ng/ml.

Pediatrická populace:
Jak již bylo potvrzeno údaji od dospělých, 80 % očních kapek prochází nazolakrimálním systémem, kde se může rychle absorbovat do systémového oběhu nosní sliznicí, spojivkou, nazolakrimálním vývodem, sliznicí orofaryngu a střeva, anebo kůží při výtoku slz.
Vzhledem k tomu, že krevní objem je u dětí menší než u dospělých, je nutno počítat s vyšší koncentrací léčivé látky v oběhu. Dále mají novorozenci nezralé metabolické cesty enzymů, a to může vést ke zvýšení eliminačního poločasu a zhoršení nežádoucích účinků.
Omezené údaje ukazují, že hladiny timololu v plasmě u dětí po podání 0,25 % roztoku významně překračují hladiny u dospělých po podání 0,5 % roztoku, a předpokládá se, že zvyšují riziko nežádoucích účinků, jako je např. bronchospasmus a bradykardie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podávání timolol-maleinátu v očních kapkách králíkům a psům po dobu 1 roku, nevyvolalo nežádoucí účinky na oku. Ani dlouhodobé perorální podávání vysokých dávek timolol-maleinátu psům a potkanům nevyvolalo nežádoucí účinky s výjimkou bradykardie a zvýšení hmotnosti některých orgánů zejména srdce, jater a ledvin.
O ovlivnění fertility a o teratogenitě viz bod 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

V neporušeném obalu: 3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 12 týdnů při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 84 dní (12 týdnů) při teplotě 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.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikosti balení:
1) Vícedávkový obal s odvzdušňovací pumpou s víčkem: 1 lahvička s 10 ml roztoku.
2) Vícedávkový obal s odvzdušňovací pumpou s víčkem: 2 lahvičky s 10 ml roztoku v 1 lahvičce.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

URSAPHARM spol. s r.o.
Kubánské náměstí 1391/11
100 00 Praha 10, Česká republika
Tel.: +420 295 560 468
e-mail: info@ursapharm.cz

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/538/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.11.2000
Datum posledního prodloužení registrace: 19.9.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 6. 2021