

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TIMOPTIC-XE® %0.50 steril oftalmik solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Timolol maleat:6.8 mg (5.0 mg/ml)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası

TIMOPTIC-XE %0.50 steril oftalmik solüsyon, 2.5 ml, neredeyse renksiz, hafif opalesan, hafif viskoz bir solüsyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TIMOPTIC-XE,

- Oküler hipertansiyon
- Kronik açık-açılı glokom
- Afakia ve glokom
- Sekonder glokom (bazı durumlarda)
- Dar açılar ve diğer gözde göz içi basıncının düşürülmesini gerektiren (bkz. UYARILAR) spontan veya iyatrojenik dar açılı kapanma öyküsü olan hastalarda, yüksek göz içi basıncını düşürmek için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

TIMOPTIC-XE konsantrasyonu % 0.50'dir ve dozu her gün etkilenmiş olan göze damlatılan 1 damladır.

Gerektiğinde, TIMOPTIC-XE ile birlikte göz içi basıncını düşüren diğer tedaviler birarada verilebilir. Diğer topikal olarak göze uygulanan ilaçlar TIMOPTIC-XE'den en az 10 dakika önce uygulanmış olmalıdır. İki topikal beta-adrenerjik blokerin bir arada kullanılması tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.4.).

TIMOPTIC-XE etkisinin stabilize olması birkaç hafta sürebildiğinden, tedaviye başladıktan sonraki 4 hafta süresince göz içi basıncı takip edilmelidir.

Nazolakrimal oklüzyon ya da göz kapaklarında 2 dakika boyunca kapanma olduğunda, sistemik emilim azalır. Bu da sistemik yan etkilerde azalmaya ve lokal aktivitede artışa sebep olabilir.

Diğer tedavilerden TIMOPTIC-XE'ye geçiş

Eğer farklı bir topikal beta bloker ajan kullanılıyorsa, TIMOPTIC-XE tedavisine geçerken, diğer beta bloker ajanın kullanımına bir tam gün ara verilmeli ve ardından etkilenen göze günde bir kez bir damla TIMOPTIC-XE tedavisine başlanmalıdır.

Hastalar topikal beta-bloker ajan dışında bir anti-glokom ajanından geçiş yapıyorlarsa, o ajana devam etmeli ve etkilenen göze günde bir kez bir damla TIMOPTIC-XE damlatmalı ve bir sonraki gün önceki ajanı tamamen bırakıp TIMOPTIC-XE ile tedaviye devam etmelidir.

Uygulama şekli

Hastalara her kullanımdan önce ilaç şişesini ters yüz etmeleri ve her kullanımdan önce bir kere çalkalamaları söylenmelidir. Şişeyi bir seferden fazla çalkalamak gerekmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği durumunda kullanımı ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği durumunda kullanımı ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımın etkililiği ve güvenliliği bilinmemektedir. Endike değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda timolol maleatın kullanımına ilişkin geniş bir deneyim mevcuttur. Yukarıda verilen dozaj tavsiyeleri bu deneyimden elde edilen klinik verileri yansıtmaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TIMOPTIC-XE'nin kontrendike olduğu durumlar şunlardır:

- Reaktif havayolu hastalığı
- Bronşiyal astım
- Bronşiyal astım geçmişi
- Şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)
- Sinüs bradikardisi
- Hasta sinüs sendromu
- Sino-atriyal blok
- Kalp pili ile kontrol edilmeyen ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok
- Belirgin kalp yetmezliği
- Kardiyojenik şok
- Ürünün içeriğinde bulunan herhangi bir maddeye veya yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık
- Kontakt lens kullanan hastalar

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Topikal olarak uygulanan diğer pek çok ilaç gibi, bu ilaç da sistemik olarak emilebilir. Sistemik beta-adrenerjik bloker ajanlarda görülen kardiyovasküler, pulmoner ve diğer yan etkiler beta-adrenerjik timolol kullanımında da oluşabilir. Topikal oftalmik uygulama sonrası istenmeyen ilaç reaksiyonu ortaya çıkma sıklığı sistemik uygulamada ortaya çıkma sıklığına oran ile daha düşüktür. (sistemik emilimi azaltmak için bkz. bölüm 4.2)

Kalp hastalıkları

Kardiyovasküler hastalığı olan (koroner kalp hastalığı, Prinzmetal anjina ve kalp yetmezliği) ve beta-blokerler ile düşük tansiyon tedavisi gören hastalar ciddi şekilde değerlendirilmeli ve farklı etkin maddeler ile tedavi göz önünde bulundurulmalıdır. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar hastalığın kötüleşmesi ve yan etkilere karşı gözlem altında tutulmalıdır.

Birinci derece kalp bloğu olan hastalara, ileti zamanı üzerine olumsuz etkisinden dolayı beta-blokerler dikkatle verilmelidir.

TIMOPTIC-XE tedavisine başlanmadan önce kalp yetmezliği uygun şekilde kontrol altına alınmalıdır. Ciddi kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalar kalp yetmezliği belirtileri yönünden takip edilmeli ve nabız hızları ölçülmelidir.

Vasküler hastalıklar

Şiddetli periferel dolaşım bozukluğu olan hastalar (ör. Raynaud hastalığı ya da Raynaud sendromu) dikkatle tedavi edilmelidir.

Solunum yolu hastalıkları

Bazı oftalmik beta-blokerların kullanımı sonrasında astımlı hastalarda bronkospazma bağlı ölüm dahil olmak üzere şiddetli solunum reaksiyonları bildirilmiştir.

Hafif-orta dereceli kronik obstrüktif pulmoner hastalığı olan (KOA) hastalarda, TIMOPTIC-XE dikkatle, sadece yararın potansiyel risklerin üzerinde olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Hipoglisemi/diyabet

Beta-adrenerjik blokerler, spontan hipoglisemisi olan ya da labil diyabeti olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. Beta blokerler akut hipogliseminin bulgu ve semptomlarını maskeleyebilir.

Beta blokerler aynı zamanda hipertiroidin bulgu ve semptomlarını da maskeleyebilir.

Kornea rahatsızlıkları

Oftalmik beta-blokerlar göz kuruluşuna sebep olabilir. Kornea rahatsızlığına sahip hastalar dikkatli tedavi edilmelidir.

Diğer beta-bloker maddeler

Sistemik olarak beta-adrenerjik bloker tedavisi alan ve TIMOPTIC-XE verilen hastalar göz içi basıncına potansiyel ek etki ve beta blokajın bilinen sistemik etkileri açısından gözlemlenmelidir.

İki topikal beta-adrenerjik blokerin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Beta-adrenerjik bloker ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak deri döküntüleri ve/veya gözlerde kuruluk raporları alınmıştır. Bildirilen insidans düşüktür ve olguların çoğunda semptomlar tedavi kesildikten sonra ortadan kalkmıştır. Bu tip herhangi bir reaksiyon için açıklayıcı başka bir neden yoksa, ilacın bırakılması düşünülmelidir. Beta-bloker tedavisi kademeli olarak kesilmelidir.

TIMOPTIC-XE'nin gövdesi koruyucu olarak benzododesinyum içerir. Klinik çalışmalarda gellan solüsyonunun %50'sinin eliminasyonu için geçen sürenin 30 dakikaya kadar olduğu belirlenmiştir.

Dar açılı glokomlu hastalarda tedavinin birincil amacı öncelikle açının tekrar açılmasıdır. Bu pupillanın bir miyotik ile büzülmesini gerektirebilir. TIMOPTIC-XE pupilla üzerinde çok az etkisi vardır ya da hiç etkisi yoktur. Dar açılı glokomda yükselmiş göz içi basıncın tedavisinde TIMOPTIC-XE tek başına değil, bir miyotik ile birlikte kullanılmalıdır.

Koroidal ayrılma

Filtrasyon prosedürlerinden sonra aköz süpresan tedavi (örn. timolol, asetazolamid) uygulandığında koroidal ayrılma rapor edilmiştir.

Cerrahi anestezi

Beta-bloker oftalmolojik hazırlıklar epinefrin (adrenalin) gibi sistemik beta-agonist etkilerini bloke edebilir. Eğer hasta timolol kullanıyorsa anestezi uzmanı bu konuda uyarılmalıdır.

Damlayı takiben genellikle 30 saniye – 5 dakika arası süren, nadir olarak da 30 dakika ve daha uzun süreli geçici bulanık görme meydana gelebilir. Bulanık görme ve potansiyel görme rahatsızlıkları makine ve araç kullanma becerilerini etkileyebilir.

Hastalarda bir oküler durum geliştiğinde (örn, travma, göz cerrahisi veya göz enfeksiyonu) çoklu doz şişenin içindeki ilacı kullanıp kullanmamaları konusunda doktorlarına derhal danışmaları öğütlenmelidir (bkz. Bölüm 6.6).

Topikal oftalmik ürünleri içeren çoklu doz şişelerinin kullanılmasıyla ilişkili olarak bakteriyel keratit rapor edilmiştir. Bu ilaç şişeleri, çoğu zaman eş zamanlı korneal bir hastalığı veya göz epitelinin yüzeyinde bozulma olan hastalar tarafından farkında olmadan kontamine edilmiştir.

Anafilaktik reaksiyon

Beta blokerler alırken, çeşitli alerjenlere karşı şiddetli anafilaktik reaksiyon geçmişi olan veya atopi geçmişi olan hastalar bu tip alerjenlere tekrarlayan maruz kalımlarda daha fazla reaksiyon gösterebilirler. Bu tür hastalar anafilaktik reaksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan epinefrin (adrenalin) dozuna yanıt vermeyebilirler.

Kas güçsüzlüğü

Beta-adrenerjik blokerlerin belirli miyastenik semptomlar ile ilişkili kas güçsüzlüğünü arttırdığı rapor edilmiştir. Timololün nadiren de olsa bazı miyasteni gravis ya da miyastenik semptomlara sahip hastalarda kas güçsüzlüğünü arttırdığı belirtilmiştir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Timolol ile spesifik ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

TIMOPTIC-XE oral kalsiyum kanal blokeri, beta-adrenerjik bloker ajanlar, amiodoronu da kapsayan antiaritmikler, yüksük otu (digitalis glikozid), rauvolfia alkaloidleri, parasempatomimetikler ve guanetidin ile kullanıldığında hipotansiyon ve/veya bradikardi ile potansiyel aditif etkiler görülebilir.

Tek başına verildiğinde TIMOPTIC-XE'nin pupilla büyüklüğü üzerinde hiç etkisi olmamasına veya çok az etkisi olmasına karşın, oftalmik beta-blokerler epinefrin (adrenalin) ile birlikte verildiğinde zaman zaman midriyazis bildirilmiştir.

Rezerpin gibi katekolaminleri azaltan ilaçlar alan hastalara bir beta-bloker uygulandığında hastanın yakından izlenmesi tavsiye edilir; çünkü potansiyel olarak vertigo, senkop veya postural hipertansiyonla sonuçlanabilecek belirgin bradikardi ve/veya hipotansiyon gelişimi ve muhtemel aditif etkiler söz konusudur.

Bir beta-bloker ajan alan hastalarda tedavi rejimine bir oral kalsiyum kanal blokeri ilave edildiğinde, hipotansiyon, atriyoventriküler (AV) ileti bozuklukları ve sol ventrikül yetmezliği potansiyeli mevcuttur. Kardiyovasküler advers etkinin tabiatı, kullanılan kalsiyum kanal blokerinin tipine bağlıdır. Nifedipin gibi dihidropiridin türevleri hipotansiyona yol açabilir; verapamil veya diltiazem ise bir beta-bloker ile birlikte kullanıldığında AV ileti bozuklukları ve sol ventrikül yetmezliğine yol açmaya daha fazla eğilimlidir.

Beta adrenerjik bloker ilaçlar ve digitalisin diltiazem veya verapamil ile birlikte kullanımında, AV ileti zamanının uzamasında aditif etkiler oluşabilir.

Oral kalsiyum kanal antagonistleri ile beta-adrenerjik bloker ajanlar kalp fonksiyonu normal olduğunda birlikte kullanılabilir ancak kalp fonksiyonu bozulmuş hastalarda eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

Beta-adrenerjik bloker ajanlar alan hastalarda intravenöz kalsiyum kanal blokerleri dikkatli kullanılmalıdır.

Timolol ve CYP2D6 inhibitörlerinin (örn. kinidin, fluoksatin, paroksetin) birlikte kullanımında sistemik beta blokaj artışı (örn. kalp hızında azalma, depresyon) rapor edilmiştir.

Oral beta adrenerjik bloker ilaçlar, klonidinin bırakılmasından sonra oluşabilen rebound hipertansiyonu şiddetlendirebilir.

Beta-blokerlar sistemik beta-agonist etkilerini bloke edebilir. Bu nedenle eğer hasta timolol kullanıyorsa anestezi uzmanı bu konuda uyarılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yapılmış uygun ve iyi kontrollü çalışma yoktur. Potansiyel faydaları, gebelikte oluşabilecek potansiyel risklerden üstün olmadıkça TIMOPTIC-XE gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Sistemik emilimi azaltmak için, bkz. bölüm 4.2.

Epidemiolojik çalışmalar beta-blokerların oral olarak uygulandığında malformatif etki göstermediğini, ancak rahim içi gelişme geriliği riski olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak, beta-blokerlar doğuma kadar kullanıldığında, yenidoğanda beta-blokaj belirti ve semptomları (örn. bradikardi, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve hipoglisemi) gözlenmiştir. TIMOPTIC-XE doğuma kadar kullanıldığında, yenidoğan ilk günlerinde dikkatlice gözlemlenmelidir.

Laktasyon dönemi

TIMOPTIC-XE'nin terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde timolol anne sütüne geçmektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Göze ilaç damlatıldıktan sonra genellikle 30 saniye ile 5 dakika devam eden ve nadir durumlarda 30 dakika veya daha uzun süren geçici bulanık görme yaşanabilir. Bulanık görme ve potansiyel görme bozuklukları, refraksiyon değişiklikleri, diplopi, ptozis, hafif ve kısa süreli bulanık görme ve yorgunluk motorlu araç ve makine kullanımı gibi tehlikeli işleri yapma yeteneğini zayıflatabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Timolol topikal olarak uygulanan diğer oftalmik ilaçlar gibi sistemik dolaşım içinde emilir. Bu durum sistemik beta-blokerlarda görülen benzer istenmeyen etkilere yol açabilir. Topikal oftalmik uygulama sonrası istenmeyen ilaç reaksiyonu ortaya çıkma sıklığı sistemik uygulamada ortaya çıkma sıklığına oran ile daha düşüktür. Klinik çalışmalarda en sık ortaya çıkan, ilaca bağlı şikayet, damlatmayı takiben 30 saniye ile 5 dakika devam eden geçici bulanık görmedir (%6.0).

Paralel, aktif tedavi-kontrollü klinik çalışmalarda ilaca olasılıkla, büyük olasılıkla veya kesinlikle bağlı aşağıdaki advers reaksiyonlar en az %1 sıklıkla ortaya çıkmıştır:

Oküler: Yanma ve batma, yaşarma, yabancı madde hissi, kaşıntı

Klinik çalışmalarda veya ilacın pazara sunulmasından sonra TIMOPTIC-XE ile bildirilen aşağıdaki yan etkiler TIMOPTIC-XE'nin potansiyel yan etkileridir. Klinik deneyimlerde sistemik timolol maleat ile ilave yan etkiler bildirilmiştir ve bunlar oftalmik timolol maleatın potansiyel yan etkileri kabul edilebilir. Ayrıca aşağıda listelenen yan etkiler oftalmik beta-bloker sınıfındadır ve TIMOPTIC-XE kullanımında oluşabilir.

[Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ile $< 1/1000$), Bilinmiyor (var olan verilerle tahmin edilemiyor)]

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Non-trombositopenik purpura

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik tepki, anafilaksi, anjiyoödem, ürtiker, lokalize ve jeneralize döküntü dahil alerjik reaksiyonlara dair semptom ve bulgular

Bilinmiyor: Pruritis, sistemik lupus eritematozus

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperglisemi, hipoglisemi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Depresyon

Seyrek: Kabus görme, uykusuzluk, hafıza kaybı

Bilinmiyor: Rüya görmeye artış, konsantrasyonda azalma

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, senkop

Seyrek: Parestezi, miyasteni gravis semptom ve bulgularında artış, serebrovasküler olay, serebral iskemi

Bilinmiyor: Vertigo, yerel güçsüzlük

Göz hastalıkları

Yaygın: Oküler iritasyon belirti ve semptomları (örn. yanma, batma, kaşıntı, yaşarma, kızarıklık), blefarit, keratit, göz kuruluğu, kornea duyarlılığında azalma

Yaygın olmayan: Refraksiyon değişikliklerini (bazı olgularda miyotik tedavinin kesilmesine bağlı olarak) kapsayan görme bozuklukları

Seyrek: Ptozis, diplopi, filtrasyon cerrahisini takiben koroidal ayrılma (bkz. bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Konjunktival kızarıklık, kornea erezyonu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi

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

Bilinmiyor: Atriyoventriküler blok (ikinci veya üçüncü derece), kalp yetmezliği, sinoatriyal blok, pulmoner ödem, arteriyel yetmezliğin kötüleşmesi, angina pektorisin kötüleşmesi, vazodilasyon

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Klaudikasyon, hipotansiyon, Raynaud fenomeni, el ve ayaklarda üşüme

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın olmayan: Dispne

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

Bilinmiyor: Raller (hırıltı)

Gastro-intestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, dispepsi
Seyrek: Ağız kuruluğu, ishal
Bilinmiyor: Kusma, karın ağrısı, disguzi

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Seyrek: Alopesi, psöriyazis benzeri döküntü veya psöriyaziste kötüleşme
Bilinmiyor: Terleme, eksfoliyatif dermatit, deri döküntüsü

Kas iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Artralji, miyalji

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Libidoda azalma, Peyronie hastalığı
Bilinmiyor: İdrara çıkmada zorluklar, seksüel disfonksiyon (impotans gibi)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk
Bilinmiyor: Ekstremitte ağrısı, egzersiz toleransında azalma

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

TIMOPTIC-XE ile sistemik beta adrenerjik bloker ilaçlarla görülenlere benzer baş dönmesi, baş ağrısı, nefes darlığı, bradikardi, bronkospaz, kalp durması, akut kardiyovasküler yetersizlik ve hipotansiyon (bkz. bölüm 4.8) gibi sistemik etkilerle sonuçlanan dikkatsizlikten kaynaklanan aşırı doz vakaları rapor edilmiştir.

Doz aşımı meydana gelirse aşağıdaki yöntemlere başvurulmalıdır:

- 1.Semptomatik bradikardi: Vagal blokajı indüklemek için intravenöz yoldan 0.25- 2 mg atropin sülfat kullanılmalıdır. Bradikardi devam ederse, intravenöz izoprenalin hidroklorür dikkatle uygulanmalıdır. Cevap vermeyen olgularda kardiyak pacemaker düşünülebilir.
- 2.Hipotansiyon: Dopamin, dobutamin veya noradrenalin gibi semptomimetik bir presör ajan kullanılmalıdır. Cevap vermeyen olgularda glukagon kullanmanın faydalı olduğu bildirilmiştir.
- 3.Bronkospazm: İzoprenalin hidroklorür kullanılmalıdır. Aminofilin ile ilave tedavi düşünülebilir.
- 4.Akut kalp yetmezliği: digitalis, diüretikler ve oksijeni içeren klasik tedavi derhal uygulanmalıdır. Cevapsız olgularda intravenöz aminofilin kullanımı önerilir. Ardından, faydalı olduğu bildirilen glukagon gerekirse kullanılabilir.
- 5.Kalp bloğu (ikinci veya üçüncü derece): İzoprenalin hidroklorür veya pacemaker kullanılmalıdır.

Timolol kolayca diyaliz edilemez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta-adrenerjik reseptör bloker ajan.
ATC Kodu: S01ED01

Etki mekanizması

Timolol maleatın intraoküler basıncı düşürmedeki tam etki mekanizması kesin olarak kanıtlanmamıştır. Bir floresan çalışması ve tonografi çalışmaları ilacın ağırlıklı etkisinin aköz oluşumunu azaltmasıyla ilgili olabileceğini göstermiştir. Ancak, bazı çalışmalarda dışa akımın sağlanmasında hafif bir artış olduğu gözlenmiştir.

TIMOPTIC-XE glokomla ilişkili olsun veya olmasın, göz içi basıncı düşüren timolol maleat ile birlikte yeni bir dağıtım vehikülünü içeren oftalmik bir formülasyondur. TIMOPTIC-XE gellan zankından elde edilmiş yüksek saflıkta bir anyonik heteropolisakkarid içerir. Gellan zankının sulu solüsyonları, katyonların varlığında düşük polimer konsantrasyonlarında berrak şeffaf bir jel oluşturur. TIMOPTIC-XE prekornea gözyaşı filmiyle temas ettiğinde gözüün ilaçla temas etme süresini uzatan bir jel oluşturur. Gellan zankı ilacın gözle temas süresini artırır.

Farmakodinamik

Paralel, aktif, tedavi-kontrollü, çift-kör, çok-merkezli çalışmalarda, gözlerden birinde veya her ikisinde intraoküler basıncı 22 mmHg'den yüksek olan, tedavi görmemiş hastalarda günde bir defa uygulanan %0.25 ve %0.50 TIMOPTIC-XE ile aynı konsantrasyonda günde iki defa uygulanan TIMOPTIC intraoküler basıncı düşürmede aynı derecede etkilidir (bkz. Tablo).

Başlangıç kriterinin, antiglokom ilaçların çoğu için bir hafta ve oftalmik beta-adrenerjik antagonistlerle üç haftaya kadar olan arınma döneminden sonra gözlerden birinde veya her ikisinde intraoküler basıncın 22 mmHg'den yüksek olduğu beş bağımsız, karşılaştırmalı çalışma aşağıda listelenmektedir. Hasta gözlere günde iki defa uygulanan bir damla TIMOPTIC dozuna karşılık TIMOPTIC-XE dozu günde bir defa bir damladır.

Çift-Kör Çalışmanın Son Haftasında Çukur konsantrasyonda (Sabah Dozundan hemen Önce) Başlangıca göre İntraoküler Basınçta (mmHg) oluşan Ortalama Değişim

KONSANTRASYON	TIMOPTIC-XE(n)	TIMOPTIC(n)	Hafta
%0.25	-5.8 (94)	-5.9 (96)	12
%0.25	-6.0 (74)	-5.9 (73)	12
%0.50	-8.3 (110)*	-8.2 (111)*	12
%0.50	-5.6 (189)	-6.3 (94)	24
%0.50	-6.4 (212)	-6.1 (109)	24

* Psödoeksfolyatif glokomlu hastalarda görülen daha yüksek intraoküler basınçtan dolayı başlangıçtaki intraoküler basınç, diğer çalışmalara kıyasla daha yüksektir.

Timolol maleatın etkisi genellikle hızlı başlar ve topikal uygulamadan sonra yaklaşık 20 dakika içinde oluşur.

TIMOPTIC-XE ile intraoküler basınçta maksimum azalma 2-4 saat içinde gerçekleşir. İntraoküler basınçtaki anlamlı düşüş %0.25 ve %0.50 TIMOPTIC-XE ile 24 saat devam etmiştir.

Günde iki defa uygulanan %0.5 TIMOPTIC ve günde bir defa uygulanan %0.5 TIMOPTIC-XE'nin karşılaştırıldığı üç klinik çalışmada TIMOPTIC-XE ortalama kalp hızını daha az azaltmış ve daha az sıklıkta bradikardi oluşturmuştur (bkz. bölüm 4.4.). En düşük düzeyde (TIMOPTIC-XE için doz-sonrası 24 saat, TIMOPTIC için doz-sonrası 12 saat), ortalama kalp hızındaki azalma TIMOPTIC-XE için 0.8 atım/dakika ve TIMOPTIC için 3.6 atım/dakikadır; dozdan iki saat sonra

ortalama azalma benzer düzeydedir (TIMOPTIC-XE için 3.8 vurum/dakika ve TIMOPTIC için 5 vurum/dakika).

Timolol maleat belirgin intrinsik semptomimetik, direkt miyokardiyal depresan veya lokal anestezi (membran stabilize edici) aktivitesi olmayan nonselektif bir beta-adrenerjik reseptör bloker ajandır.

Miyotiklerin tersine, timolol maleat intraoküler basıncı akomodasyon veya pupilla büyüklüğü üzerinde çok az etkiyle veya hiç etki oluşturmadan düşürür. Bu nedenle, artan akomodasyona bağlı olarak görsel keskinlikte meydana gelen değişiklikler yaygın değildir ve miyotiklerle oluşan loş veya bulanık görme ve gece körlüğü görülmez. Ayrıca kataraktlı hastalarda miyotiklerle pupilla konstriksiyonu olduğunda, lentiküler opaklıkların etrafından görme yetersizliği önlenir. Miyotiklerden TIMOPTIC-XE'ye geçilirken, miyotiğin etkisi geçtikten sonra refraksiyon gerekli olabilir.

Diğer antiglokom ilaçlarda olduğu gibi, uzun süreli tedaviden sonra bazı hastalarda timolol maleata yanıtın azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, 164 hastanın en az 3 yıl izlendiği klinik TIMOPTIC çalışmalarında, ilk stabilizasyondan sonra ortalama intraoküler basınçta anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu, timolol maleatın intraoküler basıncı düşürücü etkisinin iyi bir şekilde devam ettiğini gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Timolol maleatın etkisi genellikle hızlı başlar ve göze topikal uygulamadan yaklaşık 20 dakika sonra gerçekleşir.

TIMOPTIC-XE ile göz içi basınçta maksimum azalma 2-4 saat içinde gerçekleşir. Hem %0.25 hem de %0.5 TIMOPTIC-XE ile göz içi basınçta anlamlı azalma 24 saat boyunca devam eder. Normal sağlıklı gönüllülerde yapılan plazma timolol konsantrasyon çalışmasında, gönüllülere günde bir defa %0.5 TIMOPTIC-XE uygulandığında timolole sistemik maruz kalım günde iki defa uygulanan %0.5 TIMOPTIC'e oranla daha düşük bulunmuştur.

Emilim:

Göz içi uygulamadan sonra serum düzeyleri düşüktür ve çoğu kez tespit edilemez. Timolol aköz solüsyona göre timolol jel oluşturan solüsyon daha az sistemik emilimle ilişkilendirilmiştir.

Dağılım:

6 hastadaki plazma ilaç konsantrasyonlarının değerlendirildiği klinik çalışmada, timolole sistemik maruziyet günde 1 kez, sabah uygulanan %0.5 TIMOPTIC-XE uygulanmasından sonra belirlenmiştir. Sabah dozundan sonra, ortalama pik plazma konsantrasyonu 0.28 ng/ml' dir. Timolol maleat proteinlere %60 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Timolol maleat yaygın hepatik ve ilk geçiş etkisi ile metabolize olur. Morfolino halkasının hidrolitik ayrılması ve takip eden oksidasyonla metabolize olur. Debrizokinini zayıf metabolize eden hastalardaki plazma seviyeleri hızlı metabolize edenlere göre daha yüksektir.

Eliminasyon:

Eliminasyon renal atılımla olur. Dozun yaklaşık %20'si değişmemiş ilaç olarak atılır.

Eliminasyon yarılanma ömrü 2-2.7 saattir. Orta derecede renal yetmezlik yarı ömrü etkilemez.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Maymunlarda ve tavşanlarda sırasıyla 12 ay ve 1 ay süreyle yürütülen ve TIMOPTIC-XE'nin topikal olarak uygulandığı çalışmalarda hiçbir oküler advers etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gellan zankı
Mannitol (E421)
Trometamol
Benzododesinyum bromür (koruyucu olarak)
Enjeksiyonluk su (y.m.)

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değil.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır. TIMOPTIC-XE açıldıktan sonra 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız. Şişeyi karton kutusunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

OCUMETER Plus oftalmik ambalaj, ucunda mühürlü damlalık bulunan yarı saydam, yüksek yoğunluklu polietilenden oluşan şişe ve yan tarafları esnek yivli, sıkıldığında damlayı akıtan alan olmak üzere iki parçadan oluşur. İki parçalı kapak mekanizması ilk kullanım sırasında mühürlü damlalık ucunu deler ve sonrasında bu iki parçayı birbirine kitleyerek sonraki kullanımlar için tek kapak görevi görür. Emniyet belirteci şişe üzerindeki güvenlik şerididir. OCUMETER Plus ambalaj 2.5 mL solüsyon içermektedir.

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

Şişeyi ters yüz edin ve her kullanımdan önce bir kere sallayınız. Şişeyi bir kereden fazla çalkalamamıza gerek yoktur.

Açıldıktan 4 hafta sonra imha ediniz.

Hastalara damlalığın ucunun göz veya gözün etrafına temas etmesinden kaçınılması gerektiği hakkında bilgi verilmelidir.

Hastalara aynı zamanda göze uygulanan solüsyonlar dikkatli uygulanmadığı takdirde oküler enfeksiyonlara sebep olan yaygın bakterilerle kontamine olabileceği ve sonuçta gözlerde ciddi hasar ve buna bağlı olarak görme kaybı yaşanabileceği hakkında bilgi verilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Telefon : (212) 336 10 00
Faks : (212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

112/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.09.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

25/04/2015