

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİMOSOL 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet; 10 mg timolol maleat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, hemen hemen beyaz, homojen çentikli tablet.

Çentiğin amacı yalnızca yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmak içindir, eşit dozlara bölünmesi için değildir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TİMOSOL, iskemik kalp hastalığına bağlı anjina pektoriste, hipertansiyon tedavisinde ve akut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda mortalite ve reinfarktüsün azaltılmasında endikedir. TİMOSOL ayrıca migrenin profilaktik tedavisinde atak sayısını azaltmak için kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Kardiyak dekompanasyon veya bronşiyal fenomenleri erken safhalarında tanımlayabilmek için mümkün olan en düşük dozun verilmesi gerekir; bu özellikle yaşlılarda önemlidir. Daha sonra doz, kontrol altında veya klinik etkiye göre yavaş yavaş artırılmalıdır (örn. haftada bir kez).

Anjinada:

Önerilen doz aralığı günde iki kez 5-30 mg'dır. Başlangıç dozu günde iki kez 5 mg olmalıdır, optimal sonuçlar elde etmek için 3 ila 4 günde birden daha sık olmamak koşuluyla günlük doz 10 mg artırılabilir.

Hipertansiyon:

Önerilen doz aralığı günde 10-60 mg'dır. Çoğu hipertansif hasta, günde bir veya iki kez bölünmüş doz halinde uygulanabilecek 10-30 mg TİMOSOL ile kontrol edilecektir. Günde 30 mg'ı aşan dozlar iki eşit doza bölünerek verilmelidir. Diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında TİMOSOL'ün dozunun ayarlanması gerekebilir.

Miyokard enfarktüsünden sonra:

İki gün süresince, günde iki kez 5 mg (½ tablet) ile başlanmalıdır. Eğer advers etki gözlenmezse günde iki kez 10 mg'lık doz ile devam edilmeli ve bu dozda kalınmalıdır.

Migrenin profilaktik tedavisinde:

Günde bir kez ya da iki bölünmüş doz halinde 10 ila 20 mg.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda daha düşük doz gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:

TİMOSOL'ün çocuklarda etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

En düşük yetişkin dozu ile tedavi başlatılır ve daha sonra hastanın verdiği yanıtı göre doz ayarlaması yapılır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Timolol veya bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Uygun şekilde kontrol altına alınmamış kalp yetmezliği, sinüs bradikardisi (<45-50 bpm) veya kalp bloğu
- Kardiyojenik şok
- Bronkospazm veya bronşiyal astım öyküsü
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Monoamin oksidaz inhibitörleri alan hastalar
- Hamilelik
- Hasta sinüs sendromu (sinoatriyal blok dahil), şiddetli periferik vasküler hastalık veya Raynaud hastalığı
- Prinzmetal anjina
- Tedavi edilmemiş feokromositoma
- Metabolik asidoz
- Hipotansiyon
- Şiddetli periferik dolaşım bozuklukları

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler

TİMOSOL'ün doğrudan miyokardiyal depresan aktivitesine sahip olmamasına rağmen, beta blokajı yoluyla sempatik uyarının devamlı deprese edilmesi, latent kardiyak yetersizliği olan hastalarda kardiyak yetmezliğe neden olabilir. Tüm hastalar, kardiyak yetmezlik kanıtı açısından gözlenmeli ve kardiyak yetmezlik ortaya çıkarsa, beta blokerlerle tedavi kademeli

olarak kesilmelidir. Beta bloker tedavisini sonlandırmak mümkün değilse, dijitalizasyon ve diüretik tedavisi düşünölmelidir.

Beta blokerler, tedavi edilmemiş konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Öncelikle bu hastalık stabilize edilmelidir.

İskemik kalp hastalığı olan hastalarda tedavi aniden kesilmemelidir. Doz kademeli olarak azaltılmalıdır (1-2 haftadan uzun bir sürede). Gerekirse, anjina pektorisin alevlenmesini önlemek için replasman tedavisi aynı zamanda başlatılmalıdır.

Beta blokerler bradikardiyi indükleyebilir. Nabız hızı dinlenme halinde dakikada 50-55 atımın altına düşerse ve hasta bradikardi ile ilişkili semptomlar yaşarsa, doz azaltılmalıdır.

Periferik dolaşım bozukluğu olan hastalarda (Raynaud hastalığı veya sendromu, intermitent klodikasyon) beta blokerleri bu bozuklukların alevlenmesine neden olabileceğinden çok dikkatli kullanılmalıdır.

İletim süresi üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile beta blokerler birinci derece kalp bloğu olan hastalara dikkatli verilmelidir.

Metabolik / endokrin

TİMOSOL, böbrek fonksiyon bozukluğu veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda daha düşük doz gerekebilir.

TİMOSOL diyabette güvenle kullanılabilir. Bununla birlikte, hipoglisemiye karşı gelişen kardiyovasküler ve muhtemelen metabolik yanıtları değiştirebileceğinden insülin veya oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilen diyabetik hastalar kadar spontan hipoglisemiye maruz kalan hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokerler spontan hipoglisemiye maruz kalan hastalarda veya labil diyabetli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü beta blokerler tirotoksikoz veya hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilir. Ayrıca beta blokerler hipertiroidizm belirtilerini maskeleyebilir.

Diğer uyarılar

Sedef hastalığı öyküsü olan hastalar sadece dikkatli bir değerlendirme sonrasında beta blokerleri almalıdır.

Beta blokerler, alerjenlere karşı duyarlılığı ve anafilaktik reaksiyonların ciddiyetini artırabilir. Beta-adrenerjik bloke edici ilaçların kullanımıyla ilişkili deri döküntüleri ve/veya göz kuruluğu bulguları bildirilmiştir. Bildirilen insidans seyrek ve çoğu vakada tedavi kesildiğinde semptomlar ortadan kalkmıştır.

Eğer bu şekildeki reaksiyonlar başka türlü açıklanamazsa ilacın kesilmesi düşünölmelidir. Beta bloker ile tedavinin bırakılması, timolol ile yoksunluk belirtileri seyrek olmasına rağmen, kademeli olmalıdır.

Bu ürünün etiketinde aşağıdaki ifadeler yer alacaktır: `Geçmişiniz hırıltı veya astım hikayesi varsa bu ilacı almayınız.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Miyokardiyal kontraktilite ve intrakardiyak iletim üzerinde beta blokörlerin depresan etkisi benzer etkilere sahip diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında artış gösterebilir. Verapamil, disopiramid, lignokain ve tokainid ile ciddi etkiler bildirilmiştir ve diltiazem, kinidin, amiodaron ve herhangi bir sınıf 1 antiaritmik ajanlar ile birlikte ile ciddi etkiler beklenebilir.

Beta blokör kullanan hastalara bu ajanlardan herhangi birinin intravenöz olarak verilmesi durumunda özel dikkat gereklidir.

Digital glikozitlerin eşzamanlı uygulanması atriyo-ventriküler iletim zamanını artırabilir.

Beta blokörler klonidin ile birlikte alındığında “rebound hipertansiyon” riskini artırır. Klonidin, timolol gibi seçici olmayan beta blokerler ile birlikte kullanıldığında, klonidin ile tedaviye, beta bloker ile tedavi kesildikten sonra bir süre daha devam edilmelidir.

Trisiklik antidepresanlar, barbitüratlar ve fenotiyazinler, nifedipin gibi dihidropiridin türevleri veya antihipertansif ajanların eşzamanlı uygulanması kan basıncı düşürme etkisini artırabilir. Beta blokerler, insülinin ve oral antidiyabetik ilaçların kan şekeri düşürücü etkisini artırabilir.

Anestezi

Hastanın bir beta bloke edici ajan aldığı konusunda anestezi uzmanı bilgilendirilmelidir. Beta blokörlerin ve anestetiklerin eşzamanlı kullanımı refleks taşikardiye hafifletebilir ve hipotansiyon riskini artırabilir.

Cerrahiden önce beta bloke edici ilaçların kesilmesi hastaların çoğunda gerekli değildir. Beta blokajı ameliyat için hazırlanırken kesintiye uğrar ise, tedavi en az 24 saat önce kesilmelidir. Beta blokajın devam etmesi, indüksiyon ve entübasyon sırasında aritmi riskini azaltır ancak hipertansiyon riskini artırılabilir. Eter, siklopropan ve trikloroetilen gibi anestetik ajanlar kullanılmamalıdır. Halotan, izofluran, nitroz oksit, intravenöz indüksiyon ajanları, kas gevşeticiler, narkotik analjezikler ve lokal anestetik ajanların hepsi beta adrenerjik blokajla uyumludur. Vazokonstriktörlere eklenen lokal anestetiklerden (örn. Adrenalin) kaçınılmalıdır. Hasta intravenöz atropin uygulanması ile vagal reaksiyonlara karşı korunabilir. TİMOSOL’ün biyoyararlanımı eşzamanlı simetidin veya hidralazin uygulaması ile artacak ve eşzamanlı rifampisin uygulaması ile azalacaktır.

TİMOSOL vasodilatasyon ile birlikte reçete edilebilir, ancak gastrointestinal kan akışının artması, timololün emilimi ve metabolizmasını etkileyebilir.

Alkol, timolol gibi karaciğerde metabolize edilen beta blokerlerin plazma seviyelerinin artmasını indükler.

Bazı prostaglandin sentetaz inhibe edici ilaçların beta blokerlerin antihipertansif etkisini bozduğu gösterilmiştir.

İzoprenalin, salbutamol gibi sempatomimetik ajanların etkisi, beta blokerlerin kullanımıyla azalacaktır. Ek olarak, sempatomimetikler beta bloke edici ajanları etkisiz hale getirebilir.

Ergot preparatlarının advers vazokonstriktör etkileri, migrenin beta blokörler ile tedavisi sırasında güçlenebilir.

Timolol maleat rezepin veya guanetidin gibi katekolamin azaltıcı ilaçları kullanan hastalara verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

TİMOSOL’ün çocuklarda etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

TİMOSOL hamilelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

TİMOSOL anne sütüne geçer (süt: plazma oranı 0,8). Bu ürünle tedavi sırasında emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etki yoktur. Araç veya makine kullanırken, ara sıra baş dönmesi veya bitkinlik meydana gelebileceği dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: 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).

Sistem Organ Sınıfı	Seyrek $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Sıklığı bilinmemektedir
Psikiyatrik hastalıklar		Psikotik bozukluklar, halüsinasyon, depresyon, dezoryantasyon, zihin bulanıklığı, kabus görme, uykusuzluk, uyku bozuklukları
Sinir Sistemi hastalıkları		Parestezi, baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans
Göz hastalıkları	Göz kuruluğu	Görme bozukluğu
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo
Kardiyak hastalıklar		Atriyoventriküler blok, bradikardi, kalp yetmezliği, siyanoz
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon, Raynaud's fenomeni, mevcut intermitent klodikasyonda artış, periferik soğukluk
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Dispne, bronkospazm (bronşiyal astımı veya astım şikayetleri öyküsü olan hastalarda)
Gastrointestinal hastalıklar	Retroperitonal fibroz	Dispepsi, kusma; mide bulantısı, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alerjik dermatit, psoriasiform dermatit, eritematöz döküntü	
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Artralji	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Eretil fonksiyon bozukluğu
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Bitkinlik, zayıflık
Araştırmalar		Antinükleer antikor artışı

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 (TUFAM)'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

Aşırı dozda timolol maleata bağlı zehirlenme, ciddi hipotansiyon, sinüs bradikardi, atriyoventriküler blok, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, kardiyak arrest, bronkospazm, bilinç bozukluğu, koma ve bazen de hiperkalemiye yol açabilir. İlk belirtiler ilaç alımından sonra genellikle 20 dakika ile 2 saat arasında görülür.

Tedavi kardiyovasküler fonksiyonun, solunum ve böbrek fonksiyonunun, kan şekerinin ve elektrolitlerin yakın takibini içermelidir. İlaç alımının yakın zamanda olması durumunda kusmanın uyarılması, gastrik lavaj veya aktif kömür uygulanmasıyla daha fazla emilimin önlenmesi mümkündür.

Kardiyovasküler komplikasyonlar semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Sempatomimetik ajanların (örneğin noradrenalin, metariminol), atropin veya inotropik ajanların (örn. dopamin, dobutamin) kullanılması gerekebilir. AV bloğu için geçici pacing gerekebilir. İntravenöz olarak 1-10 mg'lık dozda glukagon verilmesi aşırı beta blokajı etkilerini tersine çevirebilir. Bronkospazmı gidermek için terbutalin gibi intravenöz B2-stimulanlar gerekebilir.

Timolol, hemodiyaliz ile etkin bir şekilde uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyovasküler sistem, Beta blokör ajanlar, non-selektif, timolol
ATC kodu: C07AA06

Timolol maleat non-selektif bir beta adrenerjik reseptör blokörüdür. Adrenerjik transmitterlerin beta reseptörlerdeki yarışmalı antagonizması, özellikle kalpte, bronşlarda ve kan damarlarında beta sempatomimetik aktiviteyi bloke eder.

Timolol maleatın oldukça spesifik bir beta adrenerjik bloke edici ilaç olduğu ve kalsiyum, glukagon, teofilin veya digitalisin kronotropik veya inotropik etkilerini engellemediği gösterilmiştir. Belirgin lokal anestezi veya direk miyokardiyal depresan aktivitesi veya herhangi bir anlamlı intrinsik beta adrenerjik uyarıcı etkisi yoktur.

Timolol maleat kalp atımını ve miyokardiyal kasılma kuvvetini azaltır ve bu nedenle miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır. Strese veya egzersize karşı kardiyovasküler yanıtların modifikasyonu, anjina pektorisin tedavisinde terapötik olarak yararlıdır.

Timolol maleatın beta bloke edici etkisi de, tam olarak etki mekanizmasının belirsiz olmasına rağmen, hipertansiyonda terapötik değere sahiptir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral olarak alınması sonrasında timolol maleat hızlı bir şekilde ve neredeyse tamamen absorplanır. Beta blokör aktivitesi uygulamadan 30 dakika sonra belirgindir ve doza bağlı olsa da, etki süresinin 24 saate kadar sürdüğü gösterilmiştir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine büyük oranda bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Timolol belirgin derecede karaciğer metabolizmasına uğrar ancak "ilk geçiş metabolizması" düşüktür.

Eliminasyon:

Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2,7-5 saattir; pik plazma konsantrasyonu doz alımından yaklaşık 2 saat sonra görülür.

Timololün%5'i böbrekler tarafından değişmeden atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doz orantısallığı gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Bu farmakokinetik parametreler hipertansif hastalarda ve çoklu dozları takiben değişmemektedir.

Timololün metabolizma hızı bireyler arası değişkenlik gösterir. Zayıf metabolize edicilerde (yaklaşık %10), hızlı metabolize edicilere oranla daha yüksek plazma düzeyleri ve daha yavaş eliminasyon görülür. Bununla birlikte, plazma konsantrasyonları ve yarılanma ömrü bireyler arasında tekrarlanabilir. Terapötik yanıt ve advers etkilerin bazıları timololün plazma konsantrasyonlarına bağlı olduğundan yavaş metabolize edicilerde normale göre daha düşük dozların kullanılması gerekebilir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Timololün toksisitesi ve mutajenitesi düşüktür ve üreme ve fertilité çalışmaları, insanlarda kullanılan doza ilişkin bir değişim kanıtı göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Prejelatinize nişasta

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf mr

12 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 30 tabletlik PVC/Alu blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beğeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

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.ř.
80670 Maslak-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

141/10

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.02.1987

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ