

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arutimol 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje timololum 5,0 mg (jako timololi maleas 6,83 mg (1 ml = 24 kapek)).

Pomocné látky se známým účinkem: jeden ml obsahuje 0,03 mg benzalkonium-chloridu; 10,84 mg fosfátů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Popis přípravku: bezbarvý čirý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Arutimol se používá k léčení zvýšeného nitroočního tlaku, chronického glaukomu s otevřeným úhlem, afakického glaukomu a u dětského glaukomu, pokud nepostačují jiné léčebné postupy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba se zahajuje obvykle 1 kapkou přípravku Arutimolu vkapávanou 2x denně (ráno a večer) po 12 hodinách. Když se nitrooční tlak upraví, postačí někdy pouze jedno vkápnutí za den.

Způsob podání

Arutimol se vkapávají do dolního spojivkového vaku; aby se snížila absorpce timololu, je doporučováno stlačit po nakapání Arutimolu na dobu asi 1 minuty nasolakrimální kanálek. Jako ostatní antiglaukomatika je i přípravek Arutimol určen k dlouhodobému, resp. trvalému podávání.

Systémovou absorpci lze snížit použitím nasolakrimální 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 12 hodinový 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 topicky podávaných β -blokátorů může být snížena nasolakrimální okluze a tím, že se ponechá zavřená víčka tak dlouho, jak je to možné (např. na 3 - 5 minuty) po nakapání kapek. Viz také body 4.4, 5.2.

Trvání léčby

Pro přechodnou léčbu u pediatrické populace (viz bod 4.2. Pediatrická populace).

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze, těžká forma chronické obstrukční plicní nemoci
- sinusová bradykardie, sick sinus syndromu, sinoatriální blokáda, AV blok 2. nebo 3. stupně nekontrolovaný pacemakerem, klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Po dobu léčení přípravkem Arutimol jsou nutné pravidelné kontroly nitroočního tlaku a stavu rohovky.

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován systematicky. Vzhledem k betaadrenergnímu 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 Arutimol 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 doporučuje (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 adrenalinem.

Betablokátory mohou rovněž maskovat příznaky hyperthyroidismu

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. adrenalinu). Anesteziolog má být informován, jestli oční kapky používané pacientem obsahují timolol.

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. Příznaky, které je třeba hledat, jsou například kašláni a sípot. 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.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,03 mg benzalkonium-chloridu v 1 ml roztoku.

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Před podáním tohoto léčivého přípravku musí pacient vyjmout kontaktní čočky a nasadit je zpět až po 15 minutách.

Podle možnosti se po dobu léčeni nemají nosit ani tvrdé kontaktní čočky. Není-li vyhnutí, musí pacient před aplikací přípravku tvrdou kontaktní čočku vždy vyjmout a opětovně ji nasadit nejdříve

až za 15 minut po nakapání přípravku Arutimol.

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,84 mg fosfátů v 1 ml. (0,452 mg fosfátu v jedné kapce).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podání očních kapek obsahujících adrenalin může nastat rozšíření zornice; účinek přípravku Arutimol může být zesílen současnou topickou aplikací adrenalinu nebo pilokarpinu.

Při současném celkovém podávání beta blokátorů a přípravků Arutimol může docházet k vzájemnému zesilování účinků jak na oko (zesílení poklesu nitroočního tlaku), tak i na kardiovaskulární systém (hypotenze, výrazná bradykardie se závratěmi, synkopy nebo posturální hypotenze). K zesílení působení na kardiovaskulární systém, tj. k hypotenzi, poruchám atriioventrikulárního vedení, bradykardii může dojít i při současném podání přípravku Arutimol s blokátory kalciových kanálů nebo látkami, způsobujícími depleci katecholaminů (např. reserpin).

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s timolol-maleinátém 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, parasymptomimetik, guanethidinu.

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

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

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

I při aplikaci doporučených dávek ovlivňuje přípravek Arutimol nepříznivě přesnost vidění, a tím i reakční schopnosti v silničním provozu, při obsluze strojů a při práci ve výškách; pacienti léčení přípravkem Arutimol nemají uvedené činnosti vykonávat.

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.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků:

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 Arutimol.

Poruchy imunitního systému

Systémové alergické reakce, včetně angioedému, urtikarie, lokalizovaného nebo generalizovaného exantému, pruritu, anafylaktické reakce.

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 choroidey po filtračním zákroku (viz. bod 4.4), zarudnutí, snížená citlivost rohovky, pocit suchého oka, korneální eroze, ptóza, diplopie.

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

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 tkáň

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

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 přímo na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

4.9 Předávkování

Při dodržování doporučeného dávkování jsou toxické účinky při topické aplikaci prakticky vyloučeny. Mezi příznaky intoxikace (např. při perorálním podání přípravku) patří těžká hypotenze, srdeční insuficience, kardiogenní šok, bradykardie až srdeční zástava; mohou se objevit dýchací obtíže, bronchiální spazmy, gastrointestinální poruchy, poruchy vědomí a celkové křeče.

Léčba předávkování: vedle všeobecných opatření v podmínkách jednotky intenzivní péče je nutné monitorovat vitální funkce; k zvládnutí předávkování jsou doporučována následující opatření: atropin 0,5 – 2,0 mg i.v. jako bolus, glukagon iniciálně 1 – 10 mg i.v., poté 2 – 2,5 mg/hod v permanentní kapací infuzi, beta sympatomimetika podle tělesné hmotnosti a účinku (dobutamin nebo adrenalin). Pokud bradykardie nereaguje na léčbu, má být zváženo užití kardiostimulace. Při bronchospasmu se podávají beta2-sympatomimetika ve formě aerosolu (při nedostatečném efektu i.v.), nebo rovněž nitrožilně aminofylin. Při celkových křečích je doporučována pomalá nitrožilní aplikace diazepamů. Veškerá léčebná opatření (dávky látek) je nutné zvážit individuálně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, antiglaukomatika.
ATC kód: S01E D01

Timolol je beta-sympatolytikum bez vlastních sympatomimetických účinků nebo lokálně anestetických vlastností (stabilizujících membrány).

Timolol snižuje stimulující účinek katecholaminů na srdeční sval. Blokádou účinků katecholaminů na srdce dochází ke zpomalení vedení vzruchu v AV uzlu, snižuje se srdeční frekvence a tepový objem. Blokádou receptorů v bronších se zvyšuje dechový odpor.

Působení na oko: timolol snižuje jak zvýšený, tak i normální nitrooční tlak. Přesný mechanismus působení není znám. Na základě fluorometrického sledování a tonografických šetření je možno soudit, že jeho účinek spočívá především ve snižování produkce nitrokomorové vody. Ve studiích s Arutimolem bylo zjištěno i mírné zvýšení odtoku komorové vody.

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

Timolol je neselektivní blokátor beta-receptorů bez významnějšího vlastního sympatomimetického účinku nebo lokální anestetických (membránu stabilizujících) vlastností. Timolol inhibuje jak beta1-receptory, lokalizované převážně v myokardu, tak beta2-receptory.

Timolol snižuje stimulující účinek katecholaminů na srdeční sval. V důsledku toho se zpomaluje vedení vzruchů v AV- uzlech a snižuje se tepová frekvence i tepový objem. Blokádu beta-receptorů v průduškách a v průdušnicích se s převahou parasympatiku zvyšuje odpor dýchacích cest. Účinek timololu nastupuje velmi rychle, asi za 20 minut po topické aplikaci. Maximálního poklesu nitroočního tlaku je dosaženo za 1-2 hodiny. Snížení nitroočního tlaku přetrvává až 24 hodin. Při déletrvající léčbě bylo u některých pacientů zjištěno snižování účinnosti přípravku (toto bylo zjištěno i při dlouhodobém podávání jiných léků snižujících nitrooční tlak); v dlouhodobé studii (164 pacientů léčeno přípravkem po dobu nejméně 3 let) ale nebyly po úpravě nitroočního tlaku zjištěny žádné podstatnější změny v jeho hodnotách.

Na rozdíl od miotik snižuje timolol nitrooční tlak, aniž by podstatněji ovlivnil akomodaci nebo šíři zornic. Nepřítomnost miózy je obzvláště důležitá pro pacienty s kataraktou. Někdy, po převedení pacienta z miotik (po odeznění účinku) na přípravek Arutimol, může vzniknout nutnost korigovat refrakci.

Hladiny v komorové vodě: u králíků po podání 1 kapky 1% roztoku timololu byly za 60 minut v komorové vodě naměřeny maximální hladiny 461ng/ml; u člověka byly za 1 a 2 hodiny po aplikaci 2 kapek 0,5 % roztoku timololu v komorové vodě hladiny 150 mg/100 mg a za 7 hodin došlo k

Hladiny v očních tkáních: po podání 1 kapky 0,25% roztoku timololu značeného izotopem C14 bylo v králičím oku dosaženo maximální radioaktivity za 15 – 60 minut. V rohovce, mžurce a duhovce, resp. v řasnatém tělísku, byly naměřeny hodnoty radioaktivity, které odpovídaly 1 až 10 ng timololu na 10mg vyšetřené tkáň.

Systémová absorpce: z provedených vyšetření vyplynulo, že topicky aplikovaný timolol se absorbuje do systémové cirkulace; timolol byl nalezen v moči u všech zdravých dobrovolníků i u všech pacientů léčených timololem (timolol-maleinát i jeho metabolity se vylučují především ledvinami).

Hladiny v krvi: po lokální aplikaci timololu do oka v klinicky doporučených dávkách nejsou jeho hladiny v krvi často detekovatelné (jsou nižší než 2 ng/ml) ani po jednorázovém, ani po dvoutýdenním podávání. Nejvyšší naměřené hladiny v krevní plasmě byly 2,6 ng/ml při podávání 2x denně 2 kapky.

Pediatrická populace

Jak již bylo potvrzeno údaji od dospělých, 80 % očních kapek prochází nasolakrimálním systémem, kde se může rychle absorbovat do systémového oběhu z nosní sliznice, spojivky, nasolakrimálního vývodu, orofaryngu a střeva, anebo z kůže při výtoku slz.

Vzhledem k tomu, že krevní objem je u dětí menší než u dospělých, je nutno počítat s vyšší koncentrací prostředku 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

Akutní toxicita: Při dodržování doporučeného dávkování jsou toxické účinky při topické aplikaci prakticky vyloučeny. Mezi příznaky intoxikace (např. při perorálním podání přípravku) patří těžká hypotenze, srdeční insuficience, kardiogenní šok, bradykardie až srdeční zástava; mohou se objevit dýchací obtíže, bronchiální spazmy, gastrointestinální poruchy, poruchy vědomí a celkové křeče.

Chronická toxicita: ve studiích na králících a psech, kterým byl po dobu 1, respektive 2 let topicky aplikován timolol (timolol-maleinát), nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Stejně tak nebyly zjištěny žádné zvláštní nálezy (kromě bradykardie a zvýšené hmotnosti srdce, ledvin a jater) ani při dlouhodobém podávání vysokých dávek timololu psům a potkanům.

Mutagenita: důkladnější testování mutagenity přípravku se zatím neprovádělo, dosud uskutečněné testy byly negativní.

Karcinogenní potenciál: v rámci 2 roky trvající studie s perorálně podáváním timololu (timolol-maleinát) potkanům došlo ke statisticky významnému vzestupu ($p < 0,05$) frekvence feochromocytomů nadledvin u potkaních samců, kterým byla podávána dávka 300x vyšší než je doporučená maximální perorální dávka u člověka (1mg/kg/den). U potkanů, které dostávaly dávku pouze 25 až 100x vyšší, než je maximální denní dávka u člověka, ke zvýšení počtu feochromocytomů nedošlo.

U myši, kterým byl po celou dobu života podáván perorálně timolol (500 mg/kg/den), byl zjištěn statisticky významně vyšší ($p < 0,05$) výskyt benigních i maligních nádorů plic a u myších samic benigních polypů dělohy. Ke vzestupu počtu nádorů ale nedošlo po dávkách 5 nebo 50 mg/kg/den.

Při dávkách nižších než 500 mg/kg/den byly rovněž častěji pozorovány adenokarcinomy mléčné žlázy. Zde byla patrná souvislost s koncentracemi prolaktinu v séru, které byly zjištěny u myších samic při dávkách nižších než 500 mg/kg/den, nikoliv však při dávkách nižších než 5, respektive 50 mg/kg/den.

Nárůst počtu adenokarcinomů mléčné žlázy u hlodavců byl spojován s podáváním nejrůznějších přípravků, zvyšující koncentraci prolaktinu v séru. U dospělých žen se po aplikaci timololu v dávkách do 60 mg/den (což je maximální doporučená perorální dávka u člověka) neprokázaly žádné relevantní změny prolaktinu v séru.

Reprodukční toxicita: ze studií reprodukce a fertility provedené na potkanech nevyplývalo žádné nepříznivé působení timololu na tyto funkce, a to až do dávky 150x vyšší, než je doporučená maximální perorální dávka pro člověka.

Teratologické studie účinku timololu u myši a králíků (při dávkách až do 50 mg/kg/den – padesátinásobku doporučené perorální maximální dávky pro člověka) neprokázaly žádné známky malformací. Ačkoliv po této dávce došlo ke zpomalení osifikace u potkanů, žádné další účinky na postnatální vývoj se neprojevíly.

Dávky 1000 mg/kg/den (1000násobek maximální denní dávky pro člověka) byly pro myši toxické a docházelo ke zvýšené resorpci fetů. Totéž bylo zjištěno i při podávání této dávky králíkům, ale u nich nebyla zjištěna ani po této dávce žádná jednoznačná toxicita pro samice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid, povidon, dihydrát dinatrium-edetátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

V neporušeném obalu: 2,5 roku.

Po prvním otevření lahvičky 4 týdny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Transparentní (průsvitná) LDPE lahvička s kapací vložkou, bílý PP šroubovací uzávěr, krabička nebo bílá LDPE lahvička s kapací vložkou a HDPE šroubovacím uzávěrem, krabička.

Velikost balení	1 x 5ml
	3 x 5 ml

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

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

64/811/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 8. 1993

Datum posledního prodloužení registrace: 22.12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 12. 2021