

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml kapljice za oko, raztopina  
TIMOPTIC -XE 5 mg/ml kapljice za oko, raztopina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml zdravila TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml vsebuje 2,5 mg timolola v obliki 3,42 mg timololijevega maleata.

1 ml zdravila TIMOPTIC -XE 5 mg/ml vsebuje 5 mg timolola v obliki 6,83 mg timololijevega maleata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapljice za oko, raztopina.

TIMOPTIC -XE je sterilna, brezbarvna ali skoraj brezbarvna, rahlo opalescentna, rahlo viskozna raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zniževanje zvišanega očesnega tlaka pri bolnikih z/s:

- očesno hipertenzijo,
- kroničnim glavkomom z odprtim zakotjem,
- afakijo in glavkomom,
- sekundarnim glavkomom (nekateri primeri),
- zoženim zakotjem, pri katerih je že prišlo do spontanega ali iatrogenega zaprtja zoženega zakotja v drugem očesu, pri katerih je potrebno znižanje očesnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Običajni začetni odmerek je ena kapljica zdravila TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml v prizadeto oko (očesi) enkrat na dan. Če klinični odziv ni zadovoljiv, lahko odmerjanje spremenimo na eno kapljico zdravila TIMOPTIC -XE 5 mg/ml v prizadeto oko (očesi) enkrat na dan. Pred vsako uporabo je treba platenko obrniti in pretresti. Platenke ni treba pretresti več kot enkrat.

Če je potrebno, lahko sočasno z zdravilom TIMOPTIC -XE uporabite tudi drugo zdravilo (oz. zdravila) za zniževanje očesnega tlaka. Uporabe dveh lokalno delujočih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta ne priporočamo (glejte poglavje 4.4). Druga lokalna zdravila je treba uporabiti najmanj 10 minut pred zdravilom TIMOPTIC -XE.

### Prehod z zdravljenja z drugim zdravilom

Pri prehodu z zdravljenja z drugim lokalnim očesnim antagonistom beta receptorjev zdravilo po normalnem odmerjanju zadnji dan ukinemo in naslednji dan pričnemo z zdravljenjem z zdravilom TIMOPTIC -XE, in sicer v odmerku ena kapljica zdravila TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml v prizadeto oko enkrat na dan. Če klinični odziv ni zadovoljiv, lahko odmerek zvišamo na eno kapljico zdravila TIMOPTIC -XE 5 mg/ml enkrat na dan.

Če se je bolnik zdravil samo z enim zdravilom proti glavkomu, ki ni bilo očesni antagonist beta receptorjev, s tem zdravilom nadaljujemo in dodamo eno kapljico zdravila TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml v vsako prizadeto oko enkrat na dan. Naslednji dan ukinemo prejšnje zdravilo proti glavkomu in nadaljujemo samo z zdravilom TIMOPTIC -XE. Če je potreben večji odziv, zdravilo TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml zamenjamo z zdravilom TIMOPTIC -XE 5 mg/ml (ena kapljica na dan).

Bolnika je potrebno opozoriti, da se s konico plastenke ne dotika očesa ali površin okoli očesa.

Prav tako je bolnika potrebno opozoriti, da pred uporabo plastenke obrne in pretrese. Plastenke ni potrebno pretresti več kot enkrat.

### *Navodila za uporabo*

1. Pred prvo uporabo zdravila se prepričajte, da je zaščitni trak na sprednji strani plastenke nepretrgan. Reža med platenko in zamaškom je pri še neodprti platenki običajna.
2. Odstranite zaščitni trak.
3. Zaprto platenko pred uporabo obrnite in ENKRAT pretresite. (Plastenke ni potrebno pretresti več kot enkrat).
4. Platenko odprite tako, da zavrtite pokrovček v smeri puščic, ki so označene na vrhu pokrovčka. Ko prvič odpirate platenko, pokrovčka ne potegnite naravnost stran od plastenke, saj to lahko povzroči napako pri odprtju plastenke.
5. Glavo nagnite nazaj in rahlo potegnite spodnjo veko navzdol, da nastane žepek med veko in očesom.
6. Obrnite platenko. S palcem ali kazalcem jo rahlo pritisnite na pritisnem mestu. Rahlo pritisnite, da se v oko sprost ena kapljica, kot vam je naročil zdravnik. S KONICO PLASTENKE SE NE SMETE DOTAKNITI OČESA ALI OČESNE VEKE. Očesna raztopina se v primeru napačnega ravnanja lahko okuži z bakterijami, ki povzročajo očesne infekcije. Okužena raztopina lahko povzroči poškodbe očesa, oziroma lahko privede do izgube vida. Če sumite, da bi vaša raztopina lahko bila okužena ali, če je pri vas prišlo do očesne infekcije, nemudoma kontaktirajte svojega zdravnika in se posvetujte o nadaljnji uporabi te plastenke.
7. Če se kapljice po prvem odprtju težko sproščajo, ponovno zaprite pokrovček (NE ZATISNITE PREMOČNO) in ga zopet odstranite, tako da ga zavrtite v obratni smeri kot kažejo puščice na pokrovčku plastenke.
8. Ponovite koraka 5 in 6 še pri drugem očesu, če vam je tako naročil zdravnik.
9. Ponovno namestite pokrovček, tako da ga privijate, dokler se tesno ne prilega platenki. Platenka je pravilno zaprta, ko je puščica na levi strani pokrovčka poravnana s puščico na levi strani plastenke. Pokrovčka ne zatistite premočno, saj s tem lahko poškodujete pokrovček ali platenko.
10. Konica plastenke je oblikovana tako, da sprost eno kapljico, zato velikosti odprtine konice NE skušajte povečati.

11. Potem ko boste vzeli vse predpisane odmerke, bo nekaj raztopine TIMOPTIC -XE ostalo v plastenki. To naj vas ne skrbi, saj je bilo v plastenko dodano nekaj več raztopine. Iz nje boste kljub vsemu dobili ustrezno količino zdravila TIMOPTIC -XE, ki vam jo je predpisal zdravnik. Preostale raztopine ne poskušajte spraviti iz plastenke.

Izkušenj pri otrocih ni (glejte poglavje 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

TIMOPTIC -XE je kontraindiciran pri bolnikih z/s:

- preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- bronhialno astmo ali pri bolnikih s predhodno bronhialno astmo ali hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo,
- sinusno bradikardijo, atrioventrikularnim blokom druge ali tretje stopnje, očitnim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Tako kot druga lokalna očesna zdravila se tudi to zdravilo lahko sistemsko absorbira.

Pri lokalni uporabi se lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot pri sistemski uporabi zaviralcev beta.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TIMOPTIC -XE je potreben ustrezen nadzor nad srčnim popuščanjem. Pri bolnikih s predhodno hudo srčno boleznijo moramo biti pozorni na znake srčnega popuščanja in spremljati srčno frekvenco.

Po uporabi zaviralcev beta so poročali o respiratornih zapletih pri bolnikih z astmo, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma, in o srčnih zapletih, v povezavi s srčno odpovedjo, vključno s smrtjo (redko). To so možni zapleti zdravljenja z zdravilom TIMOPTIC -XE.

Bolnike, ki že sistemsko dobivajo zaviralec beta in jim dodamo TIMOPTIC -XE, moramo opazovati zaradi možnega aditivnega učinka bodisi na očesni tlak bodisi na znane sistemske učinke zaviralcev beta. Uporabe dveh lokalnih zaviralcev beta ne priporočamo.

Pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem je prvi cilj zdravljenja ponovno odprtje zakotja, zato je potrebna zožitev zenice z miotiki. Timololijev maleat na zenico vpliva malo ali nič. Kadar uporabljamo TIMOPTIC -XE za znižanje povišanega očesnega tlaka pri glavkomu z zaprtim zakotjem, ga je treba uporabljati skupaj z miotiki in ne samostojno.

Pri uporabi zdravil (v obliki vodnih raztopin), ki zavirajo izločanje prekatne vodke (npr. timolol, acetazolamid) po filtracijski operaciji, so poročali o odstopu žilnice.

Pri bolnikih, ki nosijo kontaktne leče, zdravila TIMOPTIC -XE niso preizkušali. V kliničnih študijah je bil čas, potreben za odstranitev 50 % gelske raztopine iz očesa, do 30 minut.

#### Tveganje za anafilaktično reakcijo

Bolniki z znano preobčutljivostjo ali s hudo anafilaktično reakcijo na različne alergene lahko med jemanjem zaviralcev beta postanejo občutljivejši za ponovne stike s takimi alergeni, bodisi po naključju bodisi zaradi diagnostike ali zdravljenja. Ti bolniki se lahko ne odzovejo na običajne odmerke adrenalina, ki se uporabljajo za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

## Uporaba pri otrocih

Očesna raztopina timololijevega maleata je pri otrocih učinkovita in jo otroci dobro prenašajo; oblika timololijevega maleata, ki jo vsebuje TIMOPTIC -XE, pa pri otrocih ni preizkušena.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Čeprav ima timololijev maleat, če se uporablja sam, majhen učinek na velikost zenice ali ga sploh nima, so ob sočasni uporabi z adrenalinom poročali o midriazi. Možnost nastanka midriaze obstaja pri sočasnem zdravljenju z zdravilom TIMOPTIC -XE in adrenalinom.

Pri sočasni uporabi zdravila TIMOPTIC -XE in zaviralca kalcijevih kanalov ali zdravila, ki znižuje koncentracijo kateholaminov, ali drugega zaviralca beta, obstaja možnost aditivnih učinkov in nastanka hipotenzije in/ali izrazite bradikardije.

Peroralni zaviralci beta lahko poslabšajo t.i. *rebound* fenomen hipertenzije, ki lahko sledi prekinitvi zdravljenja s klonidinom.

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

#### Uporaba med nosečnostjo

Zdravila TIMOPTIC -XE v nosečnosti niso preizkušali. Pred uporabo zdravila TIMOPTIC -XE je potrebno pretehtati pričakovano korist z možnim tveganjem.

#### Uporaba med dojenjem

Timolol prehaja v materino mleko. Zaradi možnih hudih neželenih učinkov zdravila TIMOPTIC -XE pri dojenčkih se moramo odločiti ali prenehati z dojenjem ali zdravljenjem. Pri tem je treba upoštevati pomembnost zdravila za mater.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Prehodno zamegljen vid, ki običajno traja od 30 sekund do 5 minut po vkapanju kapljic, in možne motnje vida lahko zmanjšajo sposobnost za upravljanje strojev ali vožnjo motornega vozila.

### **4.8 Neželeni učinki**

TIMOPTIC-XE bolniki na splošno dobro prenašajo. V kliničnih raziskavah je bil najpogostejši z zdravilom povezan neželeni učinek prehodno zamegljen vid, ki je trajal od 30 sekund do 5 minut po vkapanju.

V kliničnih raziskavah ali v obdobju trženja zdravila so pri očesni uporabi te oblike ali drugih oblik timololijevega maleata poročali o naslednjih neželenih učinkih:

[Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ )]

#### Srčne in žilne bolezni

*Občasni:* bradikardija, sinkopa

*Redki:* aritmija, hipotenzija, srčni blok, cerebralna ishemija, kongestivno srčno popuščanje, palpitacije, zastoj srca, edem, klavdikacija, Raynaudov fenomen, hladne noge in roke, bolečina v prsnem košu

#### Bolezni živčevja in psihiatrične motnje

*Pogosti:* glavobol

*Občasni:* omotica, depresija

*Redki:* nespčnost, nočne more, izguba spomina, okrepitev znakov in simptomov miastenije gravis, parestezija, zmanjšan libido, cerebrovaskularni dogodek

#### Očesne bolezni

*Pogosti:* znaki in simptomi draženja očesa, vključno s pekočino in zbadanjem, konjunktivitis, blefaritis, keratitis, zmanjšana občutljivost roženice in suhost oči

*Občasni:* motnje vida, vključno s spremembami refrakcije (v nekaterih primerih zaradi prenehanja zdravljenja z miotiki)

*Redki:* dvojni vid in povešanje veke, odstop žilnice po filtracijski operaciji

#### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

*Redki:* tinitus

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Občasni:* dispneja

*Redki:* bronhospazem (predvsem pri bolnikih s predhodnim bronhospazmom), odpoved dihanja, kašelj

#### Bolezni prebavil

*Občasni:* navzea, dispepsija

*Redki:* driska, suha usta

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

*Redki:* sistemski eritematozni lupus

#### Bolezni kože in podkožja

*Redki:* plešavost, psoriaziformni izpuščaj ali poslabšanje luskavice

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Občasni:* splošna oslabeledost, utrujenost

*Redki:* znaki in simptomi alergijskih reakcij, vključno z anafilaksijo, angioedemom, koprivnico, lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem

#### Motnje reprodukcije in dojk

*Redki:* Peyroniejeva bolezen

#### Neželeni učinki, katerih vzročna povezava ni znana

Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih, katerih vzročna povezava z zdravljenjem s timololijevim maleatom ni bila ugotovljena: afakični cistoidni makularni edem, kongestija nosne sluznice, anoreksija, učinki na osrednje živčevje (npr. vedenjske spremembe, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, anksioznostjo, dezorientacijo, živčnostjo, zaspanostjo in drugimi psihičnimi motnjami), hipertenzija, retroperitonealna fibroza in psevdopemfigoid.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o nenamernem predoziranju očesne vodne raztopine timololijevega maleata, kar je povzročilo sistemske učinke, podobne tistim pri sistemskih zaviralcih beta: omotica, glavobol, kratka sapa, bradikardija, bronhospazem in zastoj srca (glejte tudi poglavji 4.8 in 4.4).

Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Raziskave so pokazale, da se timolol z dializo ne odstranjuje zlahka.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci adrenergičnih receptorjev beta; zdravila za zdravljenje očesnih bolezni

Oznaka ATC: S01ED01

*Mehanizem delovanja*

Natančen mehanizem delovanja timololijevega maleata na znižanje očesnega tlaka še ni pojasnjen. Študije s fluoresceinom in tonografske študije kažejo, da je njegovo delovanje verjetno povezano predvsem z zmanjšanjem tvorbe očesne vodke. Vendar pa so v nekaterih študijah opazili nekoliko večje odtekanje očesne vodke.

Nosilec zdravila TIMOPTIC -XE vsebuje visoko prečiščeni anionski heteropolisaharid, pridobljen iz gelanske gume. Vodna raztopina gelanske gume ob prisotnosti kationov tvori prozoren prosojen gel z nizko koncentracijo polimerov. Ko TIMOPTIC -XE pride v stik s solznim filmom na roženici, iz njega nastane gel, ki podaljša kontaktni čas zdravila z očesom.

*Farmakodinamika*

V vzporednih, kontroliranih, dvojno slepih, multicentričnih študijah so bolniki z nezdravljenim zvišanim očesnim tlakom, ki je bil v enem ali obeh očesih višji od 22 mmHg, prejeli zdravila 2,5 mg/ml in 5 mg/ml TIMOPTIC -XE enkrat na dan. Znižanje očesnega tlaka je bilo enako kot pri isti koncentraciji očesne vodne raztopine timololijevega maleata, odmerjani dvakrat na dan (glejte spodnjo tabelo).

Za pet neodvisnih primerjalnih študij, ki so našteje v spodnji tabeli, je bil vstopni kriterij očesni tlak, po enotedenskem (za večino zdravil proti glavkomu) do tritedenskem (za očesne zaviralce beta) obdobju brez zdravila (*washout period*) v enem ali obeh očesih višji od 22 mmHg. Odmerjanje je bilo ena kapljica zdravila TIMOPTIC -XE v prizadeto oko enkrat na dan oz. ena kapljica očesne vodne raztopine timololijevega maleata v prizadeto oko dvakrat na dan.

Povprečna sprememba očesnega tlaka (mmHg) od osnovne vrednosti v času, ko je učinek najmanjši (tik pred jutranjim odmerkom) v zadnjem tednu dvojno slepe študije

KONCENTRACIJA	TIMOPTIC -XE (n)	Očesna vodna raztopina timololijevega maleata (n)	Teden
2,5 mg/ml	-5,8 (94)	-5,9 (96)	12
2,5 mg/ml	-6,0 (74)	-5,9 (73)	12
5 mg/ml	-8,3 (110)*	-8,2 (111)*	12
5 mg/ml	-5,6 (189)	-6,3 (94)	24
5 mg/ml	-6,4 (212)	-6,1 (109)	24

\*V primerjavi z drugimi študijami je bil začetni očesni tlak višji zaradi višjega očesnega tlaka pri bolnikih s psevdoeksfoliacijskim glavkomom.

Timololijev maleat običajno prične hitro delovati, približno 20 minut po vkapanju v oko.

Do največjega znižanja očesnega tlaka pride v dveh do štirih urah po vnosu zdravila TIMOPTIC -XE. Pomembno znižanje očesnega tlaka se pri zdravilih TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml in 5 mg/ml vzdržuje 24 ur.

V primerjavi z uporabo 5 mg/ml očesne vodne raztopine timololijevega maleata dvakrat na dan je v treh kliničnih študijah TIMOPTIC -XE 5 mg/ml pri uporabi enkrat na dan manj znižal povprečno frekvenco srca in redkeje povzročil bradikardijo (glejte poglavje 4.4). V času najmanjšega učinka (24 ur po zadnjem odmerku zdravila TIMOPTIC -XE, 12 ur po zadnjem odmerku očesne vodne raztopine timololijevega maleata) je bilo povprečno znižanje srčne frekvence 0,8 utripov/minuto pri zdravilu TIMOPTIC -XE in 3,6 utripov/minuto pri očesni vodni raztopini timololijevega maleata. Dve uri po odmerku sta bili povprečni znižanji frekvence primerljivi (3,8 utripov/minuto pri zdravilu TIMOPTIC -XE in 5 utripov/minuto pri očesni vodni raztopini timololijevega maleata).

Timololijev maleat je neselektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev beta, ki pa nima pomembnih intrinzičnih simpatomimetičnih ali lokalno anestetičnih (stabiliziranje membrane) učinkov in ne deluje neposredno zaviralno na srčno mišico.

V nasprotju z miotiki timololijev maleat na akomodacijo ali velikost zenice vpliva malo ali nič. Spremembe v vidni ostrini zaradi povečane akomodacije so torej neobičajne. Nejasen ali zamegljen vid in slab vid ponoči, ki ju povzročajo miotiki, nista očitna. Poleg tega se pri bolnikih s katarakto izognemo izgubi vida okoli motnjav leč, ki nastanejo zaradi zožitve zenice po uporabi miotikov. Kadar bolnikom zamenjamo miotike z zdravilom TIMOPTIC -XE, je včasih potrebna refrakcija, ko učinki miotikov izginejo.

Kot pri drugih zdravilih proti glavkomu so tudi pri podaljšanem zdravljenju s timololijevim maleatom pri nekaterih bolnikih opazili zmanjšano odzivnost na zdravilo. Vendar v kliničnih raziskavah, v katerih so 164 bolnikov spremljali najmanj tri leta, pomembne razlike v povprečni vrednosti očesnega tlaka po začetnem stabiliziranju niso opazili. To kaže, da se učinek timololijevega maleata na znižanje očesnega tlaka dobro vzdržuje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

V študiji plazemskih koncentracij timolola pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli TIMOPTIC -XE 5 mg/ml enkrat na dan, je bila sistemska izpostavljenost timololu manjša kot pri tistih, ki so prejeli 5 mg/ml očesno vodno raztopino timololijevega maleata dvakrat na dan.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah, ki so trajale 12 mesecev pri opicah oz. en mesec pri kuncih, ki so lokalno prejeli zdravilo TIMOPTIC -XE, niso opazili nobenih neželenih učinkov na očeh. Peroralni LD<sub>50</sub> za timolol je pri mišjih samicah 1190 mg/kg, pri podganjih samicah pa 900 mg/kg. Peroralni LD<sub>50</sub> za gelansko gumo je pri podganah višji od 5000 mg/kg.

V dveletni študiji peroralnega timololijevega maleata pri podganah se je pojavnost feokromocitoma nadledvičnice pri samcih podgan, ki so dobivali 300 mg/kg/dan (300-kratni največji priporočeni odmerek za človeka<sup>§</sup>), statistično pomembno povečala ( $p < 0,05$ ). Pri podganah, ki so dobivale peroralne odmerke, ekvivalentne 25- ali 100-kratnim največjim priporočenim peroralnim odmerkom za človeka, podobnih razlik niso opazili.

V doživljenjskih študijah peroralnega dajanja zdravila pri miših se je pri samicah, ki so prejemale 500 mg/kg/dan (500-kratni največji priporočeni odmerek za človeka) statistično pomembno ( $p < 0,05$ ) povečala pojavnost benignih in malignih pljučnih tumorjev, benignih polipov mehurja in adenokarcinomov dojke. Pri samicah miši, ki so prejemale 5 ali 50 mg/kg/dan, do tega ni prišlo. V naknadni študiji pri samicah miši, v katerih so bile posmrtno preiskave omejene na maternico in pljuča, so pri odmerkih 500 mg/kg/dan ponovno opazili statistično pomembno povečanje pojavnosti pljučnih tumorjev.

Povečana pojavnost adenokarcinoma dojke je bila povezana s povišanji serumskega prolaktina. Do tega povišanja je prišlo pri samicah miši, ki so dobivale timolol v odmerku 500 mg/kg/dan, vendar ne pri odmerkih 5 ali 50 mg/kg/dan. Povečana pojavnost adenokarcinoma dojke pri glodalcih je bila povezana z uporabo več drugih zdravil, ki zvišujejo serumski prolaktin. Pri ljudeh niso ugotovili povezave med koncentracijo serumskega prolaktina in tumorji dojke. Poleg tega pri odraslih ženskah, ki so dobivale peroralne odmerke do 60 mg timololijevega maleata (največji priporočeni peroralni odmerek za človeka) ni prišlo do klinično pomembnih sprememb koncentracije serumskega prolaktina.

---

<sup>§</sup> Največji dnevni priporočeni peroralni odmerek timolola je 60 mg. Ena kapljica zdravila TIMOPTIC -XE 5 mg/ml vsebuje približno 1/300 tega odmerka, tj. okrog 0,2 mg.

V študijah gelanske gume, ki so jo do 105 tednov peroralno dajali podganam v koncentracijah do 5 % zaužite hrane in 96-98 tednov mišim v koncentracijah do 3 % zaužite hrane, niso opazili nobenih očitnih znakov toksičnosti in povečanja pojavnosti tumorjev.

V *in vivo* raziskavah pri miših, v mikronukleusnem in citogenetskem preizkusu (v odmerkih do 800 mg/kg) ter *in vitro* v preizkusu neoplastične transformacije celic (v odmerku do 100 mikrogramov/ml) timololijev maleat ni imel mutagenega potenciala. Pri Amesovem testu so bile najvišje uporabljene koncentracije timolola, 5000 ali 10000 mikrogramov/ploščico, povezane s statistično značilno večjo pojavnostjo ( $p < 0,05$ ) mutacij pri testnem sevu TA100 (v sedmih preizkusih replikacije), ne pa pri preostalih treh sevih. V preizkusih s testnim sevom TA100 ni bilo stalnega razmerja odmerok-odziv niti ni razmerje test/kontrola doseglo vrednosti 2, ki je ponavadi kriterij za pozitiven izid Amesovega testa.

V mikronukleusnem preizkusu *in vivo* pri miših gelanska guma v odmerkih do 450 mg/kg ni imela mutagenega potenciala. Gelanska guma v koncentracijah do 20 mg/ml prav tako ni imela zaznavnega mutagenega učinka v naslednjih *in vitro* poskusih:

1) test nekontrolirane sinteze DNA v podganjih jetrnih celicah, 2) test celične mutageneze sesalskih celic V-79 in 3) test kromosomskih aberacij na celicah jajčnikov kitajskih hrčkov.

Pri Amesovem testu gelanska guma v koncentraciji do 1000 mikrogramov/ploščico, kar je meja njene topnosti, ni inducirala 2- ali večkratnega povečanja mutacij glede na kontrolo in torej nima zaznavno mutagenega učinka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

gelanska guma  
trometamol  
manitol (E421)  
voda za injekcije  
benzododecinijev bromid (0,012 %)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabe**

2 leti

TIMOPTIC -XE smete uporabljati največ štiri tedne po prvem odprtju plastenke.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C, zaščiteno pred svetlobo. Ne zamrzujte.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

OCUMETER PLUS kapalna plastenka je prosojen vsebnik iz polietilena visoke gostote z začepljeno kapalno konico in dvodelnim zamaškom. Ena stranska ploskev ima upogljivo rebrasto mesto, ki ga pritismo in tako sprostimo kapljico. Neprozoren bel dvodelni zamašek pri prvi uporabi prebode kapalno konico, potem pa se zapre in predstavlja samostojen zamašek ves čas uporabe. Zaščitni trak služi kot pokazatelj, da plastenka še ni bila odprta. OCUMETER PLUS kapalna plastenka vsebuje 2,5 ml raztopine.

TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml in TIMOPTIC -XE 5 mg/ml sta na voljo v naslednjih pakiranjih: škatla z eno OCUMETER PLUS kapalno plastenko (1 x 2,5 ml).

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Šmartinska cesta 140  
1000 Ljubljana  
Slovenija

#### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

TIMOPTIC -XE 2,5 mg/ml kapljice za oko, raztopina: 5363-I-1403/08  
TIMOPTIC -XE 5 mg/ml kapljice za oko, raztopina: 5363-I-1404/08

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

01.09.2008

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20.11.2009