

Кратка характеристика на продукта**1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TIMOPTIC® eye drops, solution 0.25 % 5 ml, 0.5 % 5 ml
(ТИМОПТИК) капки за очи, разтвор 0.25 % 5 ml, 0.5 % 5 ml

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки mL TIMOPTIC 0.25% съдържа 2.5mg тимолол (*timolol*) (3.4 mg timolol maleate). Всеки mL TIMOPTIC 0.5% съдържа 5.0 mg тимолол (*timolol*) (6.8 mg timolol maleate)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор 0,25% 5 ml и 0,5% 5 ml

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Показания**

TIMOPTIC е предназначен за редукция на повишено вътреочно налягане. При клинични изпитания е показал способност да понижава вътреочното налягане при:

- Пациенти с повишено вътреочно налягане
- Пациенти с хронична откритоъгълна глаукома
- Пациенти с глаукома и афакия
- Някои пациенти с вторична глаукома

Пациенти с тесни ъгли и с анамнеза за спонтанно или ятрогенно предизвикано тесно-ъгълно затваряне на противоположното око, при което е необходимо понижение на вътреочното налягане (Виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба) TIMOPTIC е предназначен също за комбинирано лечение на глаукома в педиатрията при пациенти, които са неадекватно контролирани с друг вид антиглаукомна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Обичайната начална доза е една капка 0.25% TIMOPTIC в засегнатото око/очи два пъти дневно. Ако клиничният отговор е незадоволителен, дозата може да се повиши до една капка 0.5% разтвор в засегнатото око (очи) два пъти дневно.

При необходимост, успоредно с TIMOPTIC може да се прилагат други средства за понижаване на вътреочното налягане. Употребата на два локални бета-адренергични блокера не се препоръчва (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба)

Тъй като при някои пациенти ефектът на TIMOPTIC, свързан с понижение на вътреочното налягане, е възможно да изисква няколко седмици, за да се стабилизира, трябва да се назначи изследване за определяне на вътреочното налягане приблизително четири седмици от началото на терапията с TIMOPTIC.

Ако вътреочното налягане се поддържа на желаното ниво, много от пациентите биха могли да преминат на терапия с една дневна доза.

**КАК ТРЯБВА ДА СТАВА ПРЕМИНАВАНЕТО ОТ ТЕРАПИЯ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВА
 КЪМ ТЕРАПИЯ С TIMOPTIC**

®Запазена марка на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N J., U.S.A

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код на продукта: 1080	Дата: 13.11.2007
Одобрено: 7/30.10.07	



Когато трябва да бъде направена такава смяна, съответният локално действащ очен бета-адренергичен блокер трябва да бъде спрял след подходящо дозиране в определено избран ден, а терапията с ТИМОРТИС да започне следващия пореден ден в дозировка от една капка 0.25% ТИМОРТИС в засегнатото око два пъти дневно. Ако клиничният ефект е незадоволителен, дозата може да бъде увеличена до една капка 0.5% ТИМОРТИС два пъти дневно.

Когато пациентът преминава от един антиглаукомен лекарствен продукт, различен от локален очен бета-адренергичен блокер, продължете с вече използвания продукт и прибавете една капка 0.25% ТИМОРТИС във всяко засегнато око два пъти дневно. На следващия пореден ден спрете напълно употребявания преди това антиглаукомен продукт и продължете само с ТИМОРТИС. Ако е необходима по-висока доза ТИМОРТИС, поставете една капка 0.5% разтвор във всяко засегнато око два пъти дневно.

УПОТРЕБА В ПЕДИАТРИЯТА

Обичайната начална доза е една капка 0.25% ТИМОРТИС в засегнатото око (очи) на всеки 12 часа, в допълнение към друг антиглаукомен лекарствен продукт. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишена до една капка 0.5% разтвор в засегнатото око на всеки 12 часа. Не се препоръчва употреба на ТИМОРТИС при новородени и недоносени деца.

4.3 Противопоказания

ТИМОРТИС е противопоказан при пациенти с:

- Бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, или тежко хронично обструктивно белодробно заболяване.
- Синусова брадикардия; атриовентрикуларен блок втора и трета степен; проявена сърдечна недостатъчност; кардиогенен шок.
- Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Както и при други локално прилагани очни продукти, може да се очаква системно абсорбиране на лекарството.

Същите нежелани реакции, известни при системно приложение на бета-адренергични блокери, могат да настъпят и при локалното им приложение (виж 4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, СИСТЕМНИ ЕФЕКТИ НА БЕТА-БЛОКЕРИТЕ и 5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА)

В случаите на сърдечна недостатъчност, състоянието на пациента трябва да бъде адекватно контролирано, преди да се започне терапията с ТИМОРТИС. Пациентите с анамнеза за тежко сърдечно заболяване трябва да се наблюдават за поява на симптоми на сърдечна недостатъчност и да се проследява пулса им.

Съобщава се, че след употреба на ТИМОРТИС са наблюдавани реакции от страна на сърдечната и респираторна системи, включително смърт, дължаща се на бронхоспазм при пациенти с астма и по-рядко смърт свързана със сърдечна недостатъчност.

Пациентите с бронхиална астма, с анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест, синусова брадикардия, втора или трета степен на атрио-вентрикуларен блок, или сърдечна недостатъчност, трябва да бъдат съветвани да не използват този лекарствен продукт (виж 4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

Пациенти, които вече получават бета-адренергичен блокер системно и на които е предписан ТИМОРТИС, трябва да бъдат наблюдавани за евентуален адитивен ефект както върху вътреочното налягане, така и върху известните системни ефекти на бета-блокада (виж 4.8



Нежелани лекарствени реакции, системни ефекти на бета-адренергичните блокери). Употребата на два локални бета – блокери не се препоръчва.

При пациенти със закритоъгълна глаукома, непосредствената цел на лечението е да се отвори наново ъгълът. Това изисква констрикция на зеницата с миотик. TIMOPTIC има слаб или никакъв ефект върху зеницата. Затова, когато TIMOPTIC се прилага с цел понижаване на увеличеното вътреочно налягане при закритоъгълна глаукома, той би трябвало да се използва в комбинация с миотик, а не самостоятелно.

Наблюдавано е отлепване на хороидеята при прилагането на лекарствени продукти, потискащи образуването на течност (напр. Timolol, acetazolamide) след филтрационни процедури.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако развият някаква очна нежелана реакция, особено конюнктивит и реакции на клепачите, те трябва незабавно да потърсят лекарски съвет, относно продължаване лечението с TIMOPTIC.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват контакта на върха на флакона с окото или заобикалящите го структури.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани също така, че ако не се бори стриктно с капките за очи, те могат да се замърсят с често срещани бактерии, за които се знае, че причиняват очни инфекции. Използването на замърсен разтвор може да доведе до сериозна увреждане на окото и последваща загуба на зрението.

Пациентите трябва да бъдат съветвани, че ако развият интеркурентно очно заболяване (напр. травма, очна операция или инфекция), те трябва незабавно да потърсят лекарски съвет, относно продължаване използването на същия многодозов контейнер.

Има съобщения за бактериален кератит, свързан с използването на многодозови контейнери за локални офталмологични продукти. Тези контейнери са били замърсявани по невнимание от пациентите, които в повечето случаи са имали придружаващи заболявания на корнеята или нарушение на епителната повърхност на окото.

TIMOPTIC е прилаган също при пациенти с глаукома, носещи обикновени твърди контактни лещи, показвайки добра поносимост. TIMOPTIC не е проучван клинично при пациенти, носещи контактни лещи от друг материал, освен полиметилметакрилат.

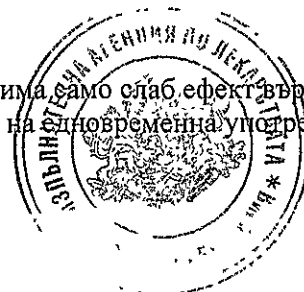
TIMOPTIC съдържа консервант benzalkonium chloride, който може да се абсорбира в меките контактни лещи; поради това, TIMOPTIC не трябва да се прилага, докато пациентът носи меки лещи. Контактните лещи трябва да бъдат свалени преди употреба на продукта и да се поставят не по-рано от 15 минути след това.

РИСК ОТ АНАФИЛАКТИЧНА РЕАКЦИЯ

По време на употреба на бета-блокери, пациенти с анамнеза за атопия или за тежка анафилактична реакция към различни алергени могат да проявяват свръхчувствителност при повторна среща със същите алергени, както случайно, така и при диагностични или терапевтични процедури. Такива пациенти могат да не се повлияват адекватно от обичайните дози epinephrine, използвани за повлияване на анафилактични реакции.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Въпреки че TIMOPTIC, използван самостоятелно няма никакъв или има само слаб ефект върху размера на зеницата, понякога се съобщава за мидриаза, дължаща се на едновременна употреба на TIMOPTIC и epinephrine.



Съобщена е потенцирана системна бета-блокада (напр. забавена сърдечна честота, депресия) по време на комбинирано лечение с инхибитори на CYP2D6 (напр. хинидин, SSRIs) и тимолол. Съществува вероятност за настъпване на адитивен ефект и за възникване на хипотония и/или изразена брадикардия, когато TIMOPTIC е приложен едновременно с орален калциев антагонист, катехоламин-изчерпващи продукти или бета- адренергични блокери.

Когато бета-блокери се прилагат при пациенти, получаващи лекарства с катехоламин-изчерпващ ефект, като reserpine, се препоръчва стриктно проследяване на пациента, поради възможност от потенциране на ефектите на хипотония и/или значима брадикардия, което може да доведе до виене на свят, синкоп или постурална хипотония.

Орални калциеви антагонисти могат да се използват в комбинация с бета-адренергични блокери, когато сърдечната функция е нормална, но трябва да се избягват при пациенти с увредена сърдечна функция.

Съществува потенциална възможност за възникване на хипотония, нарушения на проводимостта в AV-възела и левостранна сърдечна недостатъчност при пациенти, получаващи бета-блокери, когато към лечебния режим са прибавени калциеви антагонисти. Произходът на всички нежелани кардио-васкуларни ефекти изглежда зависи от типа на използвания калциев антагонист. Дериватите на dihydropyridine, като nifedipine, може да доведат до хипотония; докато verapamil или diltiazem имат по-голяма склонност да водят до нарушения на AV-проводимостта или левостранна сърдечна слабост, когато се използват с бета-блокери.

При пациенти получаващи бета-адренергични блокери, интравенозни калциеви антагонисти следва да се прилагат с внимание.

Едновременното използване на бета-адренергични блокери и digitalis с diltiazem или verapamil може да имат наслагващ се ефект в удължаването на AV-проводното време.

Оралните бета-блокери могат да обострят хипертонията, явяваща се като rebound феномен след спиране на clonidine. Ако двете лекарства се прилагат едновременно, приемът на бета-блокери следва да се прекъсне няколко дни преди постепенното спиране на clonidine. Когато clonidine се заменя с бета-блокери, бета-блокери следва да се започне по-късно, няколко дни след като е спрял приемът на clonidine.

4.6 Бременност и кърмене

УПОТРЕБА ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ

TIMOPTIC не е изучаван при човешка бременност. Ако се налага употребата му в този случай, то тя изисква очакваните положителни ефекти да бъдат внимателно обсъдени с оглед съществуващите рискове.

КЪРМАЧКИ

Установено е, че timolol се секретира в кърмата. Поради възможността от сериозни нежелани ефекти върху кърмачетата, предизвикани от TIMOPTIC, трябва да се отчете значимостта на продукта за майката и да бъде взето решение, дали тя да прекрати кърменето или да бъде спряно лечението ѝ.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съществуват нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на този продукт, които могат да повлияят върху способността на пациентите да шофират или да работят с машини (виж 4.8 НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ).

4.8 Нежелани лекарствени реакции



ТИМОРТИС е обикновено добре поносим. Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции при локално приложение на тези или други форми на timolol maleate, по време на клинични изпитания или след влизане на препарата в употреба:

СЕТИВНИ ОРГАНИ

Признаци и симптоми на очно възпаление, включващи парене и смъдене, конюнктивит, блефарит, кератит и понижена корнеална чувствителност, и сухота в очите. Зрителни нарушения, включващи промени в рефракцията (дължащи се в някои случаи на спиране на миотичната терапия), диплопия и птоза, хороидално отлепване, вследствие на филтриращи хирургични процедури (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба), шум в ушите.

СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ

Брадикардия, аритмия, хипотония, синкоп, сърдечен блок, мозъчно-съдов инцидент, церебрална исхемия, конгестивна сърдечна недостатъчност, палпитация, сърдечен арест, отоци, клаудикация, феномен на Рейно, студенина на ръцете и краката.

РЕСПИРАТОРНИ

Бронхоспазм (предимно при пациенти с анамнеза за съществуващо бронхо-спастично заболяване), дихателна недостатъчност, диспнея, кашлица.

ОБЩИ

Главоболие, астения, уморяемост, гръдна болка.

КОЖА

Алопеция, псориазиформен обрив или обостряне на псориазис.

РЕАКЦИИ НА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ

Признаци и симптоми на алергични реакции, включващи, анафилактика, ангиоедем, уртикария, локализиран и генерализиран обрив.

НЕРВНА СИСТЕМА/ПСИХИЧНИ РЕАКЦИИ

Замаяност, депресия, безсъние, кошмарни сънища, загуба на паметта, усилване на белезите и симптомите на миастения гравис, парестезия.

СТОМАШНО-ЧРЕВНИ

Гадене, диария, диспепсия, сухота в устата.

ПИКОЧО-ПОЛОВА СИСТЕМА

Намалено либидо, болест на Peyronie.

ИМУНОЛОГИЧНИ

Системен лупус еритематодес.

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, ПРИ КОИТО НЕ Е УСТАНОВЕНА ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕНА ВРЪЗКА

Докладвани са следните нежелани лекарствени реакции, но не е била доказана причинно-следствена връзка с терапията с ТИМОРТИС: афакична цистична макулна едема, конгестия на носа, анорексия, ефекти от страна на ЦНС (напр. промяна в поведението, включващо объркване, халюцинации, тревожност, дезориентираност, нервност, сомнолентност и други психични нарушения), хипертонии, ретроперитонеална фиброза и псевдопемфигид.

ПОТЕНЦИАЛНИ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Нежеланите лекарствени реакции, известни от клиничния опит със системно приложение на timolol maleate, могат да се възприемат като потенциални нежелани реакции при очно приложение на timolol maleate.



Следните потенциални нежеланите лекарствени реакции са били докладвани при клинични изследвания със системен timolol maleate:

Общи - болки в крайниците, намалена издръжливост към физическо натоварване

Кардиоваскуларни – AV блок (2-ра и 3-та степен), синоатриален блок, белодробен оток, влошаване на артериална недостатъчност, влошаване на angina pectoris, вазодилатация

Стомашно-чревни - повръщане

Ендокринни - хипергликемия, хипогликемия

Кожни - сърбеж, изпотяване, ексфолиативен дерматит

Мускулноскелетни - артралгия

Нервна система - виене на свят, локална слабост

Психични - понижена концентрация, склонност към сънуване

Хематологични - нетромбоцитопенична пурпура

Респираторни - хрипове

Урогенитални - импотентност, затруднена микция

Находки при клиничните лабораторни тестове: Клинично значими промени в стандартните лабораторни параметри рядко се свързват с приложението на системен timolol maleate. Появили се леко повишаване на серумната урея, серумния калий, серумната пикочна киселина и триглицериди, и леко намаление на хемоглобина, хематокрита и HDL- холестерол, но не са прогресирали и не са били свързани с клинични прояви.

СИСТЕМНИ ЕФЕКТИ НА БЕТА-АДРЕНЕРГИЧНИТЕ БЛОКЕРИ

СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Симпатиковата стимулация може да бъде крайно необходима за поддържане на циркулацията при индивиди с намален миокарден контрактилитет и нейното подтискане от блокирането на бета-адренергичния рецептор да предизвика по-тежка недостатъчност.

При пациенти без анамнеза за сърдечна недостатъчност, продължителното подтискане на миокарда с бета-блокери над определен период от време може, в някои случаи, да доведе до сърдечна недостатъчност. При първия симптом или признак на сърдечна недостатъчност ТИМОРТИС следва да бъде спряна.

ГОЛЕМИ ХИРУРГИЧНИ НАМЕСИ

Необходимостта или желанието за спиране на бета-блокерите преди голяма хирургическа намеса е спорна. При необходимост, ефектите на бета-блокерите по време на операцията, могат да бъдат неутрализирани от достатъчни дози от агонисти като isoproterenol, dopamine, dobutamine или levarterenol (виж Предозиране).

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Бета-адренергичните блокери следва да се прилагат с внимание при пациенти, склонни към спонтанна хипогликемия или при болни от диабет пациенти (особено такива с лабилен диабет), които получават инсулин или орални хипогликемизиращи агенти. Блокерите на бета-адренергичния рецептор могат да маскират белезите и симптомите на остра хипогликемия.

ТИРЕОТОКСИКОЗА

Бета-адренергичните блокери могат да маскират определени клинични симптоми на хипертиреозидизма (напр. тахикардията). Пациенти, при които се подозира развитие на тиреотоксикоза, следва да се лекуват внимателно, за да се предотврати рязко прекъсване на бета-блокерите, което може да предизвика тиреотоксична криза.

МУСКУЛНА СЛАБОСТ

Докладвано е, че бета-адренергичната блокада повишава мускулната слабост, съответстваща на определени миастенни симптоми (напр. двойно виждане, птоза и генерализирана слабост).



Докладвано е, че TIMOPTIC рядко увеличава мускулната слабост при такива пациенти с миастенни симптоми.

ОБЩИ

Поради потенциалните ефекти на бета-адренергичните блокери, свързани с артериалното налягане и пулса, тези лекарства трябва да се прилагат внимателно при пациенти с мозъчно-съдова недостатъчност. Ако след започване на лечение с TIMOPTIC се развият признаци или симптоми, предполагащи намален мозъчен кръвоток, трябва да се има предвид алтернативно лечение.

4.9 Предозиране

Докладвани са случаи на неумишлено предозиране с TIMOPTIC, водещи до системни нежелани реакции, подобни на тези, наблюдавани при системното приложение на бета-блокери, като главозамайване, главоболие, задух, брадикардия, бронхоспазм, и сърдечен арест (виж 4.8 НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ).

Следва да бъдат приложени следните терапевтични мерки:

- (1) Стомашна промивка: Ако е погълнат. Изследвания са показали, че timolol не се диализира лесно.
- (2) Симптоматична брадикардия: Използвайте atropine sulfate интравенозно в дози от 0.25 до 2 mg за предизвикване на вагусова блокада. Ако брадикардията персистира трябва да се приложи внимателно интравенозно isoproterenol hydrochloride. В рефрактерни случаи може да се има предвид използването на трансвенозен сърдечен пейсмейкър.
- (3) Хипотония: Използвайте симпатикомиметична лекарствена терапия, като dopamine, dobutamine или levarterenol. В рефрактерни случаи е докладвано, че използването на glucagon hydrochloride е полезно.
- (4) Бронхоспазм: Използвайте isoproterenol hydrochloride. Може да се има предвид допълнително лечение с aminophylline.
- (5) Остра сърдечна недостатъчност: Незабавно следва да се приложи конвенционалното лечение с digitalis, диуретици и кислород. В рефрактерни случаи се предлага интравенозно използване на aminophylline. При необходимост това може да се последва от glucagon hydrochloride, за което има съобщения, че е полезно.
- (6) Сърдечен блок (втора или трета степен): Използвай интравенозен isoproterenol hydrochloride или трансвенозен сърдечен пейсмейкър.

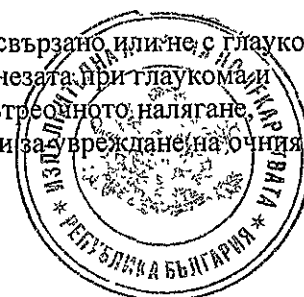
5: ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

Timolol maleate е неселективен блокер на бета-адренергичния рецептор, който няма значима вътрешна симпатикомиметична директна кардиодепресивна или локална анестезираща (мембрано-стабилизираща) активност. Timolol maleate се свързва обратимо с част от клетъчната мембрана, с бета-адренергичния рецептор, и така потиска обичайния биологичен отговор, който би се появил при стимулацията на този рецептор. Този специфичен антагонизъм от конкурентен тип блокира стимулацията на бета-адренергичните рецептори от катехоламините, имащи бета-адренергична (агонисти) активност, независимо дали са с ендогенен или екзогенен произход. Обратимостта на блокадата може да се осъществи при повишаване концентрацията на агониста, което ще възстанови обичайния биологичен отговор.

TIMOPTIC понижава повишено или нормално вътреочно налягане, свързано или не с глаукома. Повишеното вътреочно налягане е главният рисков фактор в патогенезата при глаукома и свързаната с нея загуба на зрение. Колкото по-високо е нивото на вътреочното налягане, толкова по-голяма е вероятността за загуба на зрително поле, както и за увреждане на оптичния нерв.



Точният механизъм на действие на ТИМОРТИС за понижаване на вътреочното налягане все още не е напълно изяснен, въпреки че на базата на флуоресцентни и тонографски методи е установено, че доминиращият момент може да бъде свързан с намалена продукция на течност. Освен това при някои проучвания е наблюдавано и подобряване в способността за оттичане.

За разлика от миотиците, ТИМОРТИС понижава вътреочното налягане без да има някакъв или само слаб ефект върху акомодацията или размера на зениците. По такъв начин промените на зрителната острота, свързани с усилена акомодация са необичайни, а неясното или замъглено виждане, както и нощната слепота, предизвикани от миотиците не са доказани при ТИМОРТИС. Освен това, при пациенти с катаракта се избягва неспособността за виждане около лентикларните лезии, ако зеницата е свита с миотици. Когато пациентите преминават от миотици на ТИМОРТИС, може да се наложи корекция на рефракцията, след преминаване на ефектите на миотика.

Блокадата на бета- адренергичния рецептор намалява ударния обем на сърцето и при здрави лица, и при пациенти със сърдечно заболяване. При пациенти с тежко увредена миокардна функция, блокадата на бета- адренергичния рецептор може да инхибира стимулиращия ефект на симпатиковата нервна система, необходим за поддържане на адекватна сърдечна функция. (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и 4.8 Нежелани лекарствени реакции)

Блокадата на бета- адренергичния рецептор в бронхите и в бронхиолите води до повишаване резистентността на въздушните пътища от несрещашата съпротива парасимпатикова активност. Подобен ефект е потенциално опасен при пациенти с астма или други бронхоспастични състояния. (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и 4.8 Нежелани лекарствени реакции)

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Клиничните проучвания показват, че ТИМОРТИС е обичайно ефективен при повечето пациенти и предизвиква малобройни, не толкова тежки нежелани лекарствени реакции, в сравнение с тези на pilocarpine или epinephrine.

В контролирани многоцентрови проучвания при пациенти с нелекувано вътреочно налягане 22 mmHg и по-голямо, ТИМОРТИС 0.25% или 0.5%, приеман два пъти на ден, доведе до значително намаление на вътреочното налягане, в сравнение с 1, 2, 3, или 4 % разтвор на pilocarpine, приеман четири пъти на ден или 0.5, 1 или 2% разтвор на epinephrine, приеман два пъти дневно.

В многоцентровите проучвания, сравняващи ТИМОРТИС с pilocarpine, 61 процента от пациентите, лекувани с ТИМОРТИС имаха вътреочно налягане, намалено под 22 mmHg в сравнение с 32 процента от пациентите, лекувани с pilocarpine.

За пациентите, завършили тези проучвания, средното намаление на налягането в края на проучването от това преди лечението беше 30.7% за пациентите, лекуван с ТИМОРТИС и 21.7% за пациентите, лекувани с pilocarpine.

В многоцентровите проучвания, сравняващи ТИМОРТИС с epinephrine, 69 процента от пациентите, лекувани с ТИМОРТИС имаха вътреочно налягане, намалено под 22 mmHg в сравнение с 42 процента от пациентите, лекувани с epinephrine. За пациентите, завършили тези проучвания, средното намаление на налягането в края на проучването от това преди лечението беше 33.2 % за пациентите, лекуван с ТИМОРТИС и 28.1 % за пациентите, лекувани с epinephrine..

Както и при употреба на други антиглаукомни препарати, така и при ТИМОРТИС се наблюдава подтиснат отговор към препарата след продължителна терапия. При клинични изследвания обаче, при които 164 пациенти са проследени за най- малко тригодишен период, не е



установена сигнификантна разлика в средната стойност на вътреочното налягане след началната стабилизация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Първоначалният ефект на TIMOPTIC обикновено настъпва бързо, около 20 минути след локално приложение в окото. Максимално понижение на вътреочното налягане се очаква до един-два часа след това. Установено е значително понижение на вътреочното налягане с продължителност до 24 часа при употреба на 0.25% или 0.5% TIMOPTIC капки за очи, разтвор. Такова удължено време на действие позволява необходимия контрол на вътреочното налягане да се провежда и в часовете на сън. Продължителни клинични наблюдения за период по-голям от три години потвърждават, че понижаващия вътреочното налягане ефект на препарата TIMOPTIC се запазва.

В проучване за концентрацията на лекарството в плазмата при шест индивида, системната експозиция на тимолол беше определена след дву-дневен прием на TIMOPTIC 0.5%. Средната пикова плазмена концентрация, следваща сутрешната дозировка беше 0.46 ng/mL и след следобедната дозировка – 0.35 ng/mL.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са открити нежелани очни реакции при зайци и кучета, получаващи TIMOPTIC локално, при изследвания, продължили една или две години, съответно. Оралната LD₅₀ на лекарството е 1190 и 900 mg/kg за женски мишки и женски плъхове, съответно.

КАРЦИНОГЕНЕЗА, МУТАГЕНЕЗА, УВРЕЖДАНЕ НА ФЕРТИЛНОСТТА

При едно две годишно изследване на плъхове, приемащи орално timolol maleate, имало статистически значимо ($p \leq 0.05$) повишение на случаите на адrenalни феохромоцитомы в мъжки плъхове, получаващи 300 mg/kg/дневно (300 пъти* максималната орална препоръчителна доза за хора). Подобни различия не са открити при плъхове, получаващи орални дози, еквивалентни на 25 до 100 пъти максималната орална препоръчителна човешка доза.

В доживотно орално изследване на мишки имало статистически значими увеличения ($p \leq 0.05$) на случаите от доброкачествени или злокачествени белодробни тумори, доброкачествени маточни полипи и аденокарциноми на млечната жлеза при женски мишки при 500 mg/kg/дневно (500 пъти максималната препоръчителна човешка доза), но не и при 5 или 50 mg/kg/дневно. В последващо изследване на женски мишки, при които послесмъртните изследвания били ограничени до матка и бели дробове, отново било открито статистически значимо увеличение на случаите на белодробни тумори при дози от 500 mg/kg/дневно.

Повишената поява на аденокарциноми на млечната жлеза било свързано с увеличение на серумния пролактин, което се появило при женски мишки, получаващи timolol 500 mg/kg, но не и при дози от 5 или 50 mg/kg/дневно. Увеличението на случаите на аденокарцином на млечната жлеза при гризачите било свързано с приложението на различни други терапевтични средства, които повишават серумния пролактин, но не е доказана връзка между нивата на серумния пролактин и туморите на млечната жлеза при хора. Освен това, възрастни хора от женски пол, които получавали орални дози от 60 mg timolol maleate, максималната препоръчителна човешка доза, не са имали клинически значими промени в серумния пролактин.

Timolol maleate е лишен от мутагенетичен потенциал при оценяване in vivo (мишка) при микронуклеусния тест и цитогенетично изследване (дози до 800 mg/kg) и in vitro изследване на

* Максималната препоръчвана орална доза е 60 mg timolol. Една капка TIMOPTOL 0.5 % съдържа около 0.300 от тази доза, което е около 0.2 mg.



неопластична клетъчна трансформация (до 100 mcg/ml). В Ames теста най-високата достигната концентрация на timolol, 5000 или 10 000 mcg/плочка, била свързана със статистически значимо повишение ($p \leq 0.05$) на ревертантите, открити с тестер от типа TA100 (в седем реплицирани изследвания), но не и при останалите три типа. При изпитания с тестер тип TA100 не била открита последователна доза/отговор връзка, нито пък съотношението на тестваните към контролните ревертанти достигнало 2. Съотношение от 2 обикновено се приема като критерий за положителен Ames тест.

Изследвания върху репродуктивността и фертилността при плъхове не показали странични действия върху мъжката или женската фертилност при дози до 150 пъти от максималната препоръчителна човешка орална доза.

БРЕМЕННИ ЖИВОТНИ

Тератогенетични изследвания с timolol на мишки и зайци с дози до 50 mg/kg/дневно (50 пъти максималната препоръчителна човешка орална доза) не са показали данни за малформации на плода. Въпреки, че при тези дози били открити забавена фетална осификация, не е имало странични действия върху послеродовото развитие на потомството. Дози от 1000 mg/kg/дневно (1000 пъти максималната препоръчителна човешка орална доза) били токсични за майката при мишки и довели до повишен брой на фетална резорбция. Повишена фетална резорбция била наблюдавана също така при зайци при дози 100 пъти максималната препоръчителна човешка орална доза, в този случай без изявена токсичност за майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Натриев дихидрогенфосфат
Натриев дихидрогенфосфат, безводен
Бензалкониев хлорид
Натриев хидроксид
Пречистена вода

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

TIMOPTIC се съхранява при температура под 30° C на сухо и защитено от светлина място.

6.5 Данни за опаковката

TIMOPTIC - 0.25% - 5ml - капки за очи, разтвор и TIMOPTIC 0.5 % - 5ml - капки за очи, разтвор се предлага в контейнер-затворена система от HDPE с вместимост 6.7 милилитра, наречена OCUMETER Plus Ophthalmic Dispenser.*

Той се състои от прозрачен, високо-плътен полиетиленов контейнер със запечатан капкомер, пластична мензуро-подобна част, която е нагнетена за диспенсирание на капките. Плътната, бяла запушалка от две части прониква в горния край на бутилката след началното използване, след което се затваря, за да подsigури пропускане на единична капка.

* Не всички видове опаковки може да са налични на пазара.



при употреба. Доказателство, че не е отворян контейнера са два перфорирани наконечника на етикета, покриващи част от капачката.

6.6 Препоръки при употреба

Виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

МЕРК ШАРП И ДОУМ БЪЛГАРИЯ ЕООД
София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ТИМОРТИС 0.25% - 5 mL – 9700440
ТИМОРТИС 0.50% - 5 mL – 9700441

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)

07.10.1997 г.

10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

Януари 2007

