

## Кратка характеристика на продукта

### 1. Име на лекарствения продукт

Arutimol 0.25% eye drops / Арутимол 0.25% капки за очи

Arutimol 0.50% eye drops / Арутимол 0.50% капки за очи

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4176-7, 09.02.09
Одобрено:	29/09 13.01.09

### 2. Количествен и качествен състав

#### Arutimol 0.25% капки за очи

1 ml съдържа:

3,42 mg тимололов хидроген малеат (*timolol hydrogen maleate*), съответстващ на 2,5 mg timolol.

#### Arutimol 0.50% капки за очи

1 ml съдържа:

6,83 mg тимололов хидроген малеат (*timolol hydrogen maleate*), съответстващ на 5,0 mg timolol.

#### Помощни вещества:

Arutimol 0.25% / 0.50% капки за очи

0.03 mg бензалкониев хлорид като консервант.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. Лекарствена форма

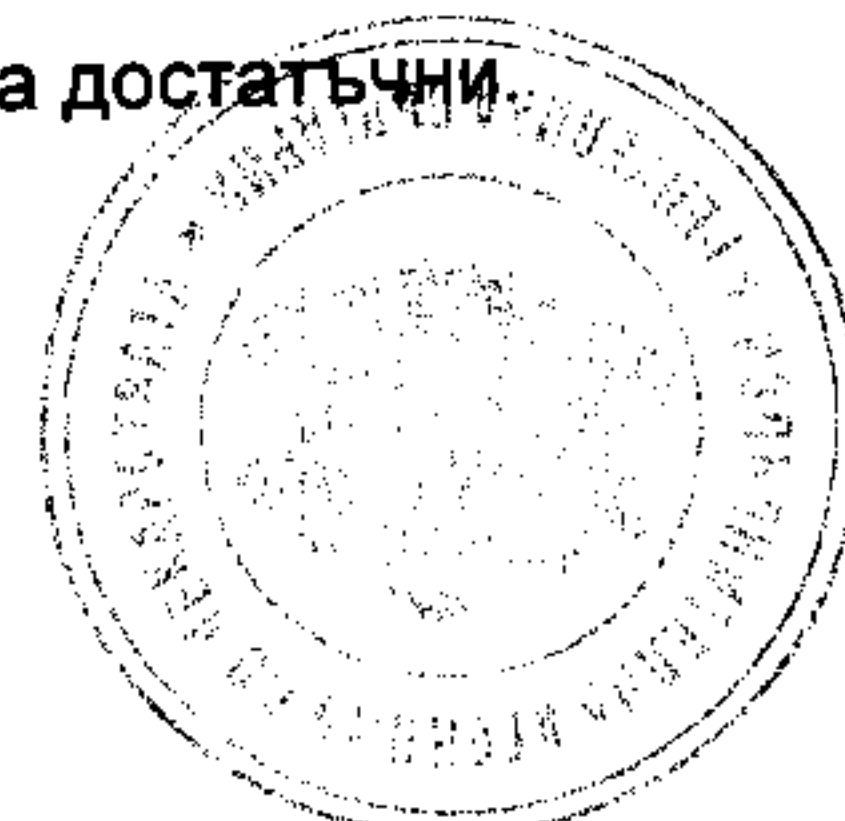
Капки за очи, разтвор

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Терапевтични показания

- ◆ повишено вътреочно налягане (очна хипертензия);
- ◆ глаукома (хронична откритоъгълна глаукома);
- ◆ глаукома след отстраняване на лещи (афакия и глаукома);
- ◆ ювенилна глаукома, когато другите терапевтични мерки не са достатъчни.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение



Обичайната начална доза е по 1 капка Арутимол 0.25% капки за очи в засегнатото око / очи, два пъти дневно. Ако клиничният отговор е незадоволителен, дозата може да се повиши до 1 капка Арутимол 0.50% капки за очи в засегнатото око / очи, два пъти дневно.

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

Ако при регулярен контрол измереното вътреочно налягане достигне желаните стойности, дозирането може да се промени на веднъж дневно по 1 капка Арутимол 0.25% капки за очи, съотв. Арутимол 0.50% капки за очи.

Отбелязано е, че - при стабилизиране на вътреочното налягане – началното понижение на налягането може да е до 50 процента, а след това действието на лекарствения продукт може да се намали (тахифилаксия). След 3 до 12 месеца, намалението на налягането се стабилизира. Затова е важно налягането редовно да се проследява, в рамките на първите няколко дни след приложение на очните капки тимолол. Когато  $\beta$ -рецепторен блокер се приложи перорално може да се очаква намаление на вътреочното налягане. Затова трябва да се провери дали все още е необходимо локално приложение на тимолол очни капки. Ако вече се прилагат  $\beta$ -блокери системно, адитивното действие на лекарствата, прилагани локално е обикновено по-малко.

При пациенти със силно пигментиран ирис, намалението на налягането може да се забави или да е отслабено.

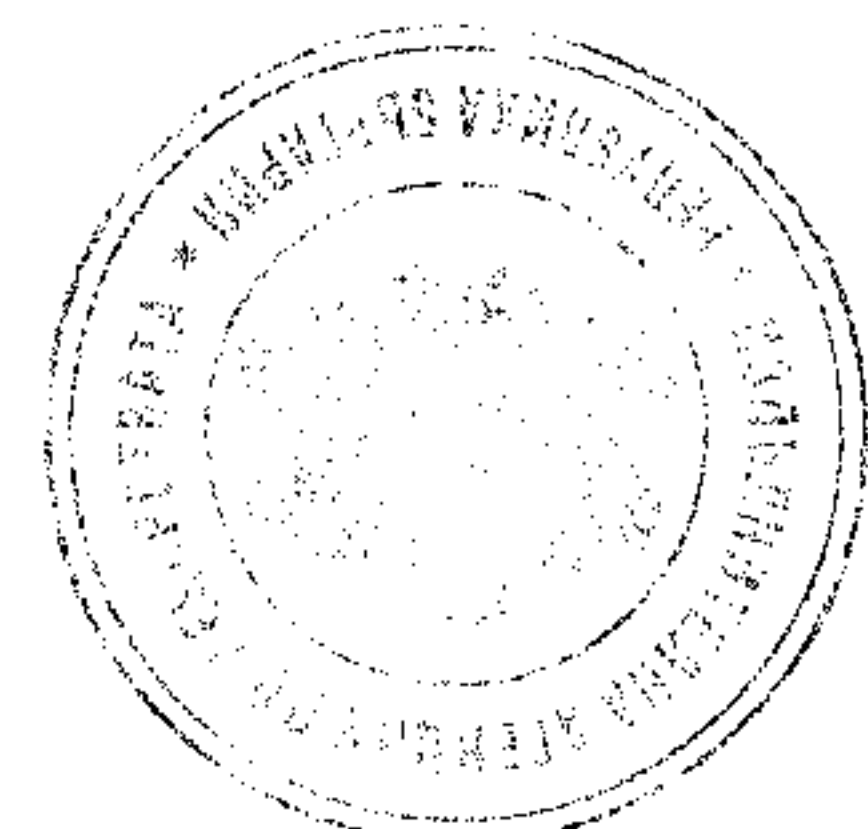
При необходимост съвместно с Арутимол може да се прилагат други средства за понижаване на вътреочното налягане. Не се препоръчва употребата на два локални бета-адренергични блокера.

#### **Указания за преминаване от терапия с други лекарствени продукти към лечение с Арутимол:**

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

Когато пациентът преминава от един антиглаукомен лекарствен продукт, различен от локален бета-адренергичен блокер, продължете с вече използвания продукт и прибавете 1 капка 0.25% Арутимол във всяко засегнато око, два пъти дневно. На следващия пореден ден спрете напълно употребявания преди това анти-глаукомен продукт и продължете само с Арутимол. Ако е необходима по-висока доза Арутимол, се поставя по 1 капка Арутимол 0.5% в засегнатото око два пъти дневно.

Употреба в педиатрията:



Обичайната начална доза е една капка 0.25% Арутимол 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 / очи на всеки 12 часа.

Не се препоръчва употребата на Арутимол при новородени и недоносени деца.

Начин и продължителност на приложение

Капките за очи се накапват в долния конюнктивален сак.

Арутимол 0.25% капки за очи, респ. Арутимол 0.50% капки за очи, както всички антиглаукомни лекарствени продукти, са предназначени за продължителна употреба.

Възможните системни нежелани реакции може да се намалят като след поставяне на капките се натисне с пръст лакрималния канал за една минута.

#### 4.3. Противопоказания:

Арутимол 0.25% / 0.50% капки за очи не трябва да се прилагат при:

- бронхиална хиперреактивност,
- бронхиална астма или анамнестични данни за бронхиална астма,
- хронично обструктивно белодробно заболяване,
- синусова брадикардия,
- атриовентрикуларен блок от втора или трета степен,
- проявена сърдечна недостатъчност,
- кардиогенен шок.

Арутимол 0.25% / 0.50% капки за очи са противопоказани също при известна свръхчувствителност към активното или някое от помощните вещества на лекарствения продукт, тежък алергичен ринит и дистрофични нарушения на роговицата.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с нарушение на мозъчното кръвоснабдяване трябва да се третират с внимание. Ако – след лечението с капки за очи тимолол – са налични симптоми за намалено мозъчно кръвоснабдяване трябва да се има предвид алтернативно лечение.

Пациенти с мускулна астения трябва да се лекуват с внимание. За капките за очи тимолол са съобщавани засилена мускулна слабост, наподобяваща в известен смисъл симптомите на миастения като двойно виждане, спаднали клепачи и обща слабост.





Капките за очи тимолол не са подходящи за пациенти с повишаващо се през нощта вътреочно налягане.

Подобно на другите локално прилагани очни продукти, може да се очаква системно абсорбиране на тимолол. При локално приложение, могат да настъпят същите нежелани реакции, известни при системно приложение на бета-адренергични блокери.

В случай на сърдечна недостатъчност, състоянието на пациента трябва да бъде контролирано адекватно, преди да се започне лечение с Арутимол. Пациентите с анамнеза за тежко сърдечно заболяване трябва да се наблюдават за поява на симптоми на сърдечна недостатъчност и да бъде проследяван пулса им.

След употреба на тимолол се съобщава за наблюдавани реакции от страна на сърдечно-съдова и дихателна система, включително смърт, дължаща се на бронхоспазъм при пациенти с астма, и по-рядко смърт, свързана със сърдечна недостатъчност.

Пациенти, които вече получават бета-адренергичен блокер за системно приложение, и на които се предписва Арутимол трябва да бъдат наблюдавани за евентуален адитивен ефект както върху вътреочното налягане, така и по отношение на известните системни ефекти на бета-блокада. Не се препоръчва употребата на два локални бета-блокери.

При пациенти със закрито-ъгълна глаукома непосредствената цел на лечението е да се отвори наново ъгълът. Това изисква констрикция на зеницата с миотик. Арутимол има слаб или никакъв ефект върху зеницата. Затова, когато Арутимол 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.

След хирургично лечение на глаукома и при прилагането на лекарствени продукти, потискащи образуването на водниста течност е съобщавано за отлепване на хороидеята. Това е описано за тимолол и ацетазоламид.

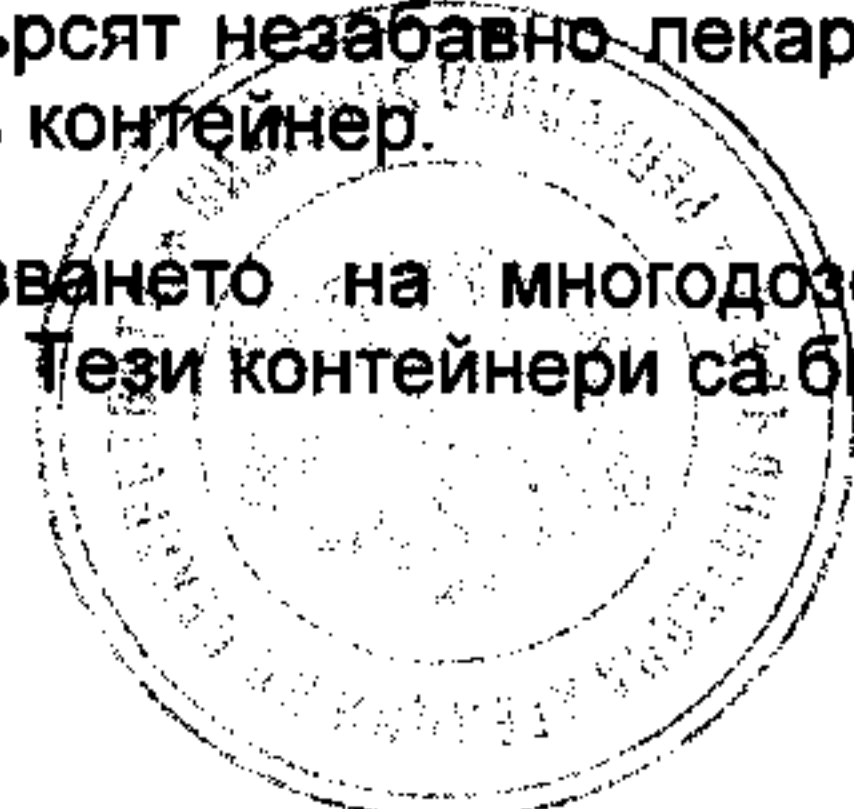
Както при всяко лечение на глаукома, при употребата на Арутимол 0.25% / 0.50% капки за очи 0.25% / 0.50% е необходим регулярен контрол на вътреочното налягане и на роговицата. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, ако развият някаква очна нежелана реакция, особено конюнктивит или реакции на клепачите да потърсят незабавно лекарски съвет.

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 борави 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 увреда 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 да потърсят незабавно лекарски съвет, относно продължаване използването на същия многодозов контейнер.

Има съобщения за бактериален кератит, свързан с използването на многодозови контейнери за офталмологични продукти за локално приложение. 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.

По време на лечението с Арутимол 0.25% / 0.50% капки за очи не трябва да се носят меки контактни лещи, тъй като очните капки с тимолол съдържат като консервант бензалкониев хлорид, който може да промени цвета на меките контактни лещи. Бензалкониевият хлорид е възможно да предизвика и очно дразнене. Арутимол показва добра поносимост при приложение на пациенти с глаукома, носещи твърди контактни лещи от полиметилметакрилат. Контактните лещи трябва да се свалят преди накапване на лекарствения продукт и да се поставят отново най-рано след 15 минути.

*Риск от анафилактични реакции:*

По време на употреба на бета-блокери, пациентите 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 епинефрин, използвани за повлияване на анафилактични реакции.

*Недоносени, новородени, и кърмачета*

В много редки случаи се съобщава за апнея при новородени, дължаща се навярно на незрелостта на тези пациенти. Поради възможността от въздействие върху централната нервна система, не се препоръчва приложението при недоносени и новородени деца.

При локално приложение на тимолол при недоносени новородени, и кърмачета, в отделни случаи се наблюдава относително висока концентрация на тимолол в кръвта, в сравнение с тази при възрастни. Ето защо на новородени, и кърмачета трябва да се прави прецизно назначаване на тимолол и пациентите да бъдат внимателно наблюдавани, след започване на лечението, за симптоми на системна  $\beta$ -блокада.

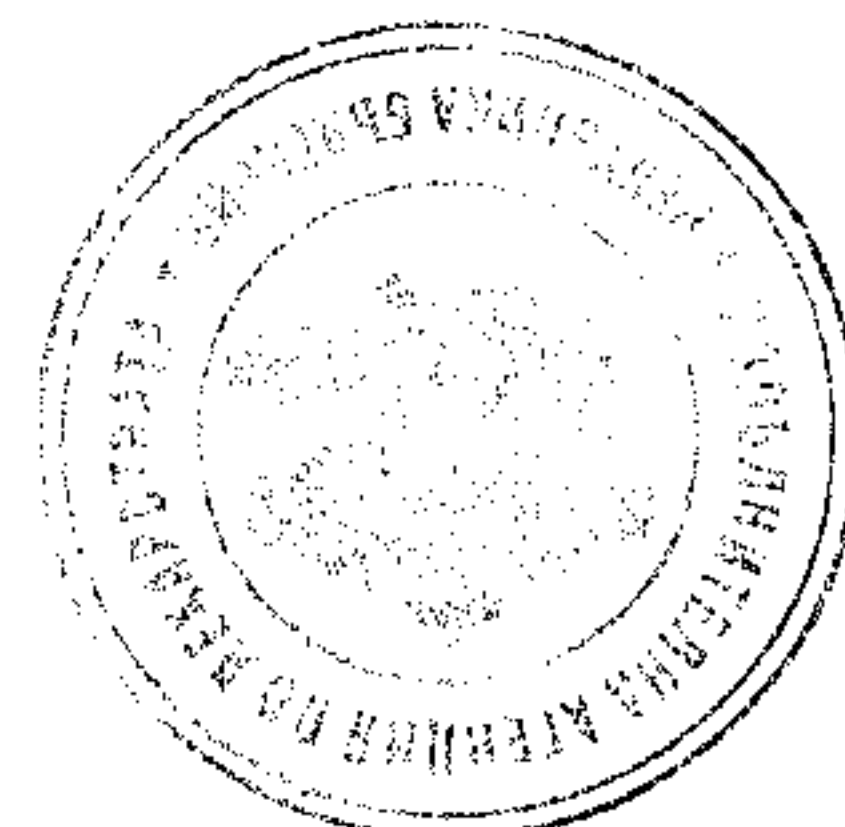
#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на Взаимодействие**

При едновременно приложение с капки за очи, съдържащи адреналин, може да се предизвика разширяване на зеницата.

Понижаващото вътреочното налягане действие на тимолол се потенцира от съдържащи адреналин или пилокарпин капки за очи.

При едновременно системно приложение на  $\beta$ -блокери е възможно взаимно засилване на действието, както в окото (понижаване на вътреочното налягане), така и върху сърдечно-съдовата система.

Съобщена е потенцирана системна бета-блокада (например забавена сърдечна честота) по време на комбинирано лечение на хинидин и тимолол, вероятно защото хинидинът инхибира метаболизма на тимолола чрез Р-450 ензима, CYP2D6.





Като нежелани реакции е възможно да се появят хипотония и/или брадикардия, ако тимолол се прилага едновременно с калциеви антагонисти, с лекарствени продукти, повлияващи складирането и освобождаването на катехоламините или  $\beta$ -блокери.

Невромускулната блокада, причинена от тубокурарин може да се засили от инхибирането на бета-рецепторите (посредством Арутимол 0.25% / 0.50% капки за очи).

Когато се прилага бета-блокери при пациенти, получаващи продукти с катехоламиноизчерпващ ефект, като резерпин, се препоръчва стриктно проследяване на пациента, поради възможност от потенциране на ефекти като хипотония и / или значима брадикардия, което може да доведе до виене на свят, синкоп или постурална хипотония.

Оралните калциеви антагонисти може 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 в AV проводимостта и левостранна сърдечна недостатъчност при пациенти, получаващи бета-блокери, когато към лечебния режим са прибавени калциеви антагонисти.

Произходът на всички нежелани сърдечно-съдови ефекти изглежда зависи от типа на използвания калциев антагонист. Дериватите на дихидропиридин, като нифедипин, може да доведат до хипотония, докато верапамил или дилтиазем имат по-голяма склонност да водят до нарушения на AV-проводимостта или левостранна сърдечна слабост, когато се използват с бета-блокери.

Интравенозните калциеви антагонисти следва да се използват с внимание при пациенти получаващи бета-адренергични блокери.

Едновременното приложение на бета-блокери и дигиталис, с дилтиазем или верапамил може да има синергичен ефект по отношение на удължаване на AV-проводното време.

Отрицателното хронотропно и дромотропно действие може да се засили е случай на едновременно приложение на бета-блокери и сърдечни гликозиди.

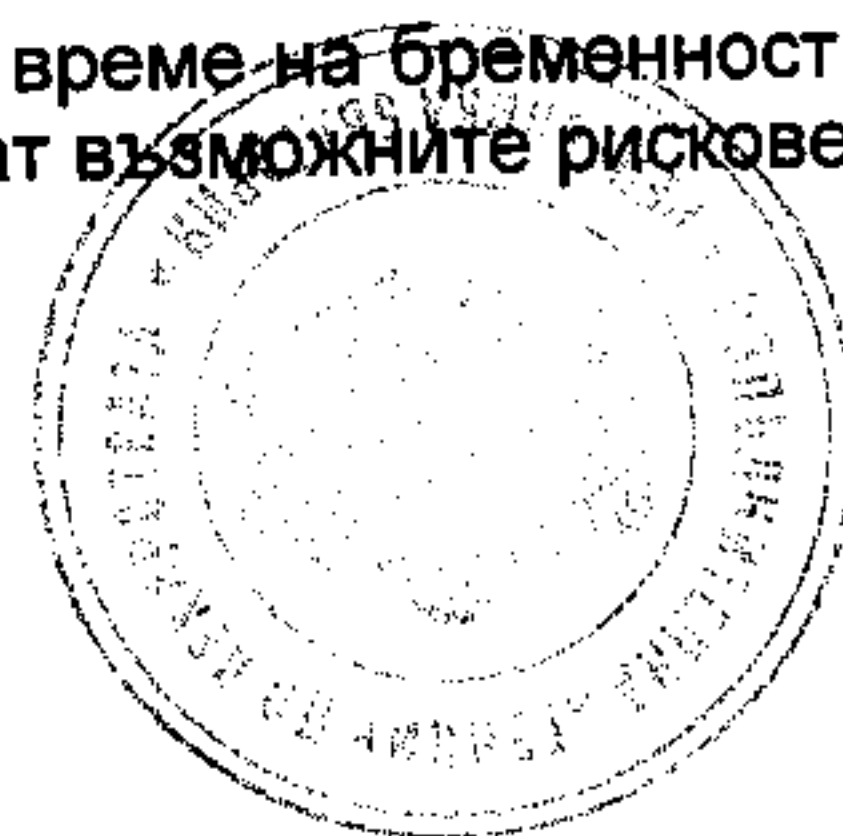
В случай на едновременно приложение на бета-блокери и  $\beta_2$ -симпатикомиметици може да се намали ефекта на  $\beta_2$ -симпатикомиметиците, както и да се причини тежък бронхоспазм.

Когато по същото време се прилагат инсулин или други антидиабетни лекарствени продукти, особено при едновременно физическо натоварване, може да се предизвика или да се засили дефицит на глюкоза в кръвта (хипогликемия) и да се прикрият неговите признаци.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Няма клинични данни за бременни жени, прилагали тимолол. По време на изследвания с животни не са наблюдавани тератогенни ефекти, въпреки че са отчетени фетотоксични ефекти (виж също 5.3.).

Арутимол 0.25% и 0.50% капки за очи не трябва да се използва по време на бременност и кърмене при ясни показания, и ако потенциалните ползи надвишават възможните рискове.



Тимолол не е изпитван при бременни жени. Когато се прилага по време на бременност, потенциалната очаквана полза трябва да оправдава възможния риск.

Както е валидно и за другите бета-блокери, приложението на тимолол, когато приближава термина на раждането, води до възможност от проява на брадикардия, хипогликемия и потискане на дишането (неонатална асфиксия) при новородените; описани са случаи на бета-блокада при новородени, за други бета-блокери. Това налага внимателно наблюдение при новородените през първите дни след раждането.

Кърмене: Дори и приложен в окото, тимолол прониква в майчината кърма и може да достигне там по-високи концентрации, отколкото в майчината плазма. Въпреки че поетото с кърмата количество активно вещество вероятно не представлява опасност за детето, кърмачетата трябва да се наблюдават за признаци на  $\beta$ -блокада. Необходимо е да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре лечението с тимолол.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори, ако се приема в съответствие с предписанията, Арутимол 0.25% и 0.50% капки за очи така може да повлияе зрението и да промени реактивността до такава степен, че да се повлияе способността за активно участие в уличното движение, за обслужване на машини или за работа без сигурна опора.

Това важи с още по-голяма сила, когато едновременно с прилагането на лекарствения продукт е приет и алкохол.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

##### Нарушения на очите

Когато се прилагат Арутимол 0.25% и 0.50% капки за очи могат да се проявят:

- Белези и симптоми на очно възпаление, включващи парене и смъдене;
- конюнктивит, блефарит, кератит и понижена корнеална чувствителност;
- синдром на сухото око и замъглено зрение;
- В много редки случаи – диплопия и птоза.

Възможни са и зрителни нарушения, като промени в рефракцията (дължащи се в някои случаи на спиране на миотичната терапия) и хороидално отлепване, вследствие на филтриращи хирургични процедури (вж. 4.4), шум в ушите.

##### Системни нежелани лекарствени реакции

##### **Сърдечни нарушения:**

Брадикардия, аритмия, хипотония, синкоп, атриовентрикуларен блок и сърдечна недостатъчност могат да се проявят като нежелани системни ефекти, особено при пациенти със сърдечно заболяване.

В изолирани случаи може да се прояви и мозъчна исхемия. Крайно редки случаи са сърдечния арест и мозъчно-съдовия инцидент.



**Респираторни нарушения:**

Бронхоспазъм (предимно при пациенти с предшестващо бронхоспастично заболяване като бронхиална астма), дихателна недостатъчност, диспнея, кашлица, поради възможно засилване на белодробното съпротивление.

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

Алопеция, псориазиформен обрив или обостряне на псориазис.

**Нарушения на имунната система:**

Признаци и симптоми на алергични реакции, включващи анафилаксия, ангиоедем, уртикария, локализиран и генерализиран обрив, системен лупус еритематодес.

**Нарушения на нервната система / психични нарушения:**

Главоболие, замаяност, депресия или други белези на ограничен функционален капацитет на мозъка се проявяват в изолирани случаи. Възможни са безсъние, кошмари, загуба на паметта, усилване на симптомите на миастения гравис, парестезия, чувство за слабост.

**Стомашно-чревни нарушения:**

Гадене, диария, диспепсия, сухота в устата

**Нарушения на възпроизводителната система:**

Намалено либидо, болест на Peyronie.

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

Главоболие, астения / умора, гадене, слабост, депресия.

Системните нежелани реакции са по-чести при деца.

**Потенциални нежелани лекарствени реакции**

Познатите от клиничния опит нежелани лекарствени реакции при системно приложение могат да се възприемат като потенциални нежелани реакции при очно приложение:

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

Болки в крайниците, намалена издръжливост при физическо натоварване

**Сърдечни нарушения:**

AV-блок (от 2-3 степен), SA-блок, белодробен оток, влошаване на артериална недостатъчност, влошаване на стенокардия, вазодилатация

**Стомашно-чревни нарушения:**

Повръщане

**Нарушения на ендокринната система:**

Хипергликемия, хипогликемия

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

Сърбеж, изпотяване, екфолиативен дерматит

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:**

Артралгия





**Нарушения на нервната система:**

Световъртеж, локална слабост

**Психични нарушения:**

Понижена концентрация, склонност към сънуване

**Нарушения на кръвта и лимфната система:**

Тромбоцитопенична пурпура

**Респираторни нарушения:**

Хрипове

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**

Импотентност, затруднена микция

**Изследвания:**

Леко повишение в серумната урея, серумния калий, пикочна киселина и триглицериди, леко намаление на хемоглобина, хематокрита, HDL-холестерола, несвързани с клинични прояви

**Системни ефекти на бета-адренергичните блокери****Сърдечна недостатъчност:**

Продължителното потискане на миокарда с бета-блокери над определен период от време може, в някои случаи, да доведе до сърдечна недостатъчност и при прояви на такава Арутимол трябва да бъде преустановен.

**Големи хирургични намеси:**

Спорна е необходимостта от спиране на бета-блокера преди голяма хирургическа намеса. По време на операцията, при необходимост, ефектите на бета-блокера могат да бъдат неутрализирани от достатъчни дози агонисти, като изопротеренол, допамин, добутамин.

**Захарен диабет:**

Бета-адренергичните блокери трябва да се прилагат с внимание при пациенти, склонни към спонтанна хипогликемия или при болни от диабет пациенти (особено с лабилен диабет), които получават инсулин или перорални хипогликемизиращи продукти. Блокерите на бета-адренергичните рецептори могат да маскират и симптомите на остра хипогликемия.

**Тиреотоксикоза:**

Бета-адренергичните блокери могат да маскират определени клинични симптоми на хипертиреозидизма, например тахикардия. 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:**

Има съобщения, че бета-адренергичната блокада повишава мускулната слабост, съответстваща на определени миастенни симптоми (като например двойно виждане, птоза или генерализирана слабост). Съобщавано е, че тимолол рядко **увеличава** мускулната слабост при 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 болест. Ако след започване на лечението с тимолол се развият признаци или симптоми, предполагащи намален мозъчен кръвоток, трябва да се има предвид алтернативно лечение.

**Забележка:**

След спиране на лечението, действието може да продължи няколко дни. Ако капките за очи тимолол се спрат след продължително приложение, действието по отношение на понижаване на вътреочното налягане може да е налично в продължение на 2-4 седмици. Ако се прилага само в едното око,  $\beta$ -блокертът може да има понижаващо вътреочното налягане действие също и в окото, което не се третира.

**4.9. Предозиране**

Приложените дози като назначените почти изключват някакви токсични нежелани реакции.

**а) Белези и симптоми на предозиране:**

Предозирането може да предизвика тежка хипотония, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, брадикардия и дори сърдечен арест. Допълнително могат да се появят затруднения в дишането и бронхоспазъм, стомашно-чревни нарушения, нарушено съзнание и генерализирани гърчове.

**б) Лечебни мерки в случай на предозиране:**

Стомашна промивка: ако е погълнат. Изследванията са показали, че тимолол не се диализира лесно.

Наред с предприемане на общите мерки трябва да се наблюдават и жизнените показатели при интензивни медицински условия и те, ако е необходимо, се коригират. Като антидот може да се дава:

Атропин: 0,5-2 mg интравенозно, като болус.

Глюкагон: първоначално 1-10 mg интравенозно, след това 2-2,5 mg на час като продължителна инфузия.

$\beta$ -Симпатикомиметици в зависимост от телесното тегло и ефекта: добутамин, изопреналин, орципреналин или адреналин.

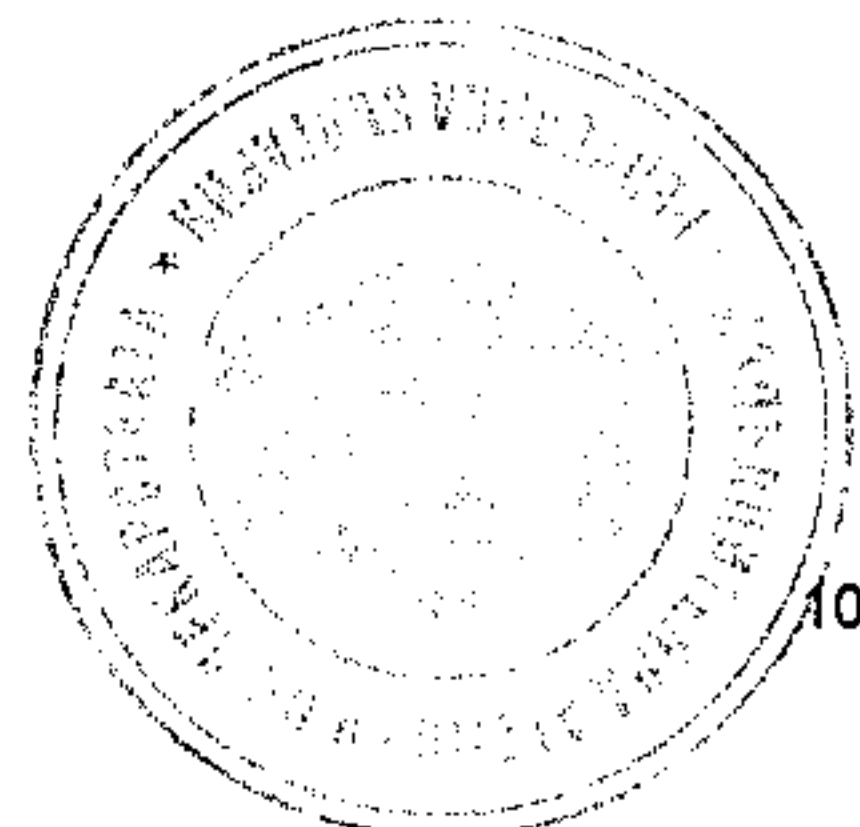
При неподаваща се на терапия брадикардия може да се обмисли употребата на сърдечен пейсмейкър.

При бронхоспазъм може да се дадат  $\beta_2$ -симпатикомиметици (като аерозол, а при недостатъчен ефект и интравенозно) или аминофилин интравенозно.

При гърчове се препоръчва бавно интравенозно вливане на диазепам.

При остра сърдечна недостатъчност: незабавно трябва да се приложи конвенционалното лечение с дигиталис, диуретици и кислород. В рефрактерни случаи се предлага интравенозно използване на аминофилин. При необходимост това може да се последва от глюкагон хидрохлорид, за което има съобщения, че е полезно.

Посочените по-горе мерки се адаптират според индивидуалния случай.

**5. Фармакологични свойства**

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиглаукомни продукти

ATC код: S01ED 01

Тимололът е неселективен  $\beta$ -блокатор без значима вътрешна симпатикомиметична активност или локално анестетични (мембранно-стабилизиращи) свойства. Тимололът блокира, както  $\beta_1$ -рецепторите, разположени предимно в сърдечния мускул, така и  $\beta_2$ -рецепторите.

Тимололът редуцира стимулиращия върху сърцето ефект на катехоламините. Като следствие от това се забавя предаването на възбудата на AV-възела и се намалява сърдечната честота и пулса. Блокадата на  $\beta$ -рецепторите в бронхите и бронхиолите води до повишаване на съпротивлението на дихателните пътища, поради липса на противоположна парасимпатикусова активност.

#### Въздействие върху окото:

Арутимол 0.25% / 0.50% капки за очи понижават, както повишеното, така и нормалното вътреочно налягане.

Точният механизъм на действие, по който тимололът понижава вътреочното налягане, засега не е известен. На базата на флуорофотометрични и тонографски изследвания може да се предположи, че ефектът се дължи преди всичко на редукция на вътреочната секреция. В някои изследвания е било установено леко подобрене на оттичането на вътреочната течност.

Ефектът на тимолола върху вътреочното налягане настъпва бързо, около 20 минути след локалното приложение в окото. Максимално понижаване на вътреочното налягане се постига след един до два часа. Значителното намаляване на вътреочното налягане, дължащо се на Арутимол капки за очи 0.25% / 0.50%, продължава до 24 часа.

Както и при други лекарствени продукти, понижаващи вътреочното налягане, така и при тимолол след продължителна терапия се наблюдава намален отговор на пациента спрямо лечението. При продължително клинично изпитване, при което 164 пациенти са били наблюдавани най-малко 3 години, не са били установени съществени промени, след като е било стабилизирано вътреочното налягане с капки за очи тимолол 0.25% и 0.5%.

За разлика от миотичните лекарствени продукти, тимололът понижава вътреочното налягане, без да повлиява значително акомодацията или размера на зеницата. Особено при пациенти с катаракта, липсата на миоза е предимство. Ако пациенти, лекувани с миотични лекарствени продукти, преминат на терапия с тимолол, след отзвучаване на миотичното действие, може да се наложи корекция на рефракцията.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

*Ниво на тимолол в камерната течност:* 60 минути след очна апликация на 1 капка 1% разтвор на тимолол при зайци беше измерена максимална наличност във вътреочната течност 461ng/100mg. Наличността във вътреочната течност при човек през първия и втория час след приложението на 2 капки 0,5% разтвор на тимолол беше 150ng/100mg. След изтичане на 7 часа наличността спадна на 10ng/100mg.





**Наличност в очната тъкан:** След апликация в окото на заек на 1 капка 0,25% разтвор на маркиран с  $^{14}\text{C}$  тимолол в различните очни тъкани бе постигната максимална радиоактивност след 15 до 60 минути. В роговицата, мигателната ципа и ириса/ресничестото тяло беше измерена радиоактивност, съответстваща на 1 до 10ng тимолол/100mg тъкан.

**Системна резорбция:** Изследванията показаха, че след локално приложение в окото, тимололът се резорбира системно. При едно от изпитванията при всички здрави доброволци и при пациентите беше доказан тимолол в урината. (Тимолол хидроген малеат и неговите метаболити се елиминират главно през бъбреците.)

**Наличност в кръвта:** След локално приложение в човешкото око, при спазване на препоръчителната терапевтична доза, обикновено не се доказва наличие на тимолол в кръвта (по-ниска от 2 ng/ml) нито след еднократно приложение, нито след двуседмично лечение. Измерената максимална концентрация в плазмата е 9,6 ng/ml след доза 2 пъти по 2 капки. Максимална наличност в плазмата се достига след 30-90 минути.

В някои случаи се оказва, че наличността на тимолол в плазмата след приложение на тимолол капки за очи в препоръчителната терапевтична доза при новородени и малки деца е много по-висока, отколкото при възрастни. Плазмената наличност на тимолол при триседмично кърмаче след приложение 2 пъти дневно по 1 капка 0,25% разтвор на тимолол капки за очи възлиза на 34 ng/ml.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### Остра токсичност:

Вижте т. 4.9. Предозиране.

#### Хронична токсичност:

Предклиничните ефекти са наблюдавани само при експозиция на тимолол в дози, значително по-високи от максималната доза за лечение на хора. За хора, значимостта се приема да е ниска.

При изпитвания върху зайци и кучета в продължение на 1, съотв. 2 години, с локално прилаган тимололов хидроген малеат не бяха наблюдавани нежелани реакции в окото.

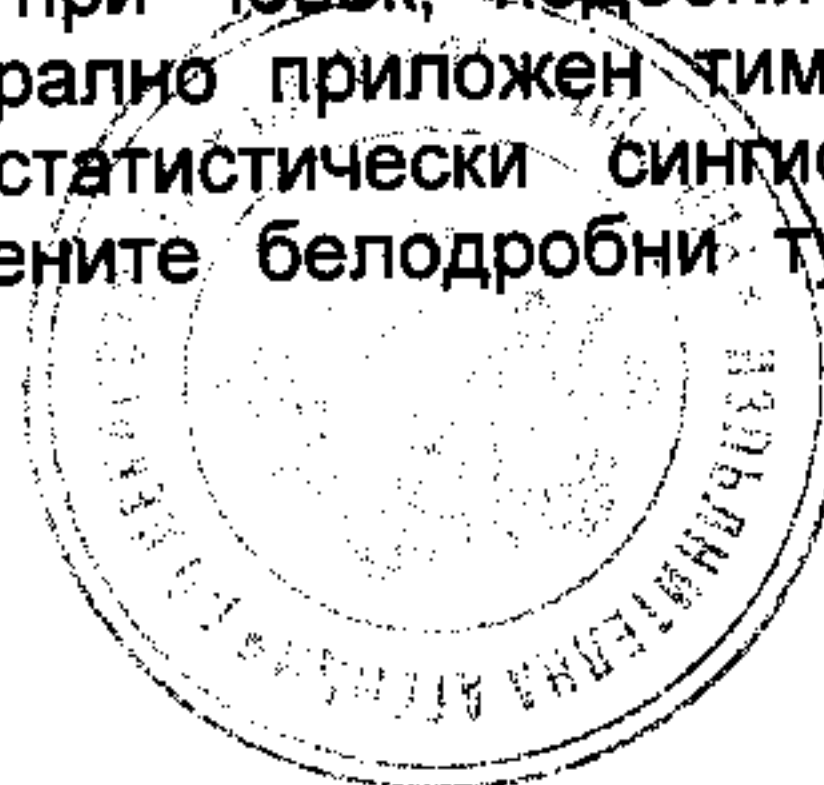
И след продължително перорално приложение във високи дози при кучета и плъхове не се наблюдаваха сериозни нежелани лекарствени реакции, с изключение на брадикардия и увеличаване на телото на някои органи като сърце, бъбреци и черен дроб.

#### Мутагенност:

Липсват достатъчно подробни изследвания за мутагенност. Досегашните тестове дават отрицателни резултати.

#### Туморен потенциал:

По време на двугодишно изпитване при плъхове след перорално приложение на тимололов хидроген малеат се стигна до статистически сигнификантно повишение ( $p \leq 0,05$ ) на честотата на феохромоцитом на надбъбрека при мъжки плъхове, които са получавали 300 пъти по-висока доза от препоръчителната максимална перорална доза при човек (1mg/kg/ден). При плъхове, получавали 25 до 100 пъти по-високи дози от препоръчителната максимална перорална доза при човек, подобни изменения не се проявиха. При изпитвания върху мишки с перорално приложен тимолол през цялата продължителност на живота им се прояви статистически сигнификантно ( $p \leq 0,05$ ) повишение на доброкачествените и злокачествените белодробни тумори, както и на



доброкачествени полипи на матката при женски мишки, третирани с 500mg/kg/ден. Такова повишение не се наблюдава при дози от 5 до 50mg/kg/ден.

Повишен брой аденокарциноми на млечната жлеза се наблюдава при дози 500mg/kg/ден. Това се свързва с повишаване на нивото на серумния пролактин, намерено при женски мишки, на които е прилаган тимолол в дози 500mg/kg/ден, но не и при дози между 5 до 50 mg/kg/ден. Повишената честота на аденокарциноми на млечната жлеза при гризачи се свързва с приложението на няколко други тератогенни агента, които повишават серумния пролактин. При възрастни жени, приемали перорално тимололов хидроген малеат в дози до 60 mg, което е препоръчителната максимална перорална доза при хора, не са установени клинично значими промени на серумния пролактин.

При женски мишки, при дози от 500mg/kg/ден, се наблюдава статистически значимо повишение ( $p < 0,05$ ) в честотата на неоплазми.

#### Токсичност върху репродуктивната система:

Изследвания за репродуктивната функция и фертилитета при плъхове не дадоха доказателства за отрицателно влияние върху мъжкия или женския фертилитет на дози, 150 пъти превишаващи препоръчителната максимална перорална доза при хора.

Тератологични изследвания с тимолол при мишки и зайци с дози до 50mg/kg/ден (50 пъти по-високи от препоръчителната максимална перорална доза при хора) не показаха признаци на малформации на фетуса. Въпреки че при тази доза се забавят процесите на осификация при плъхове, не се проявиха други въздействия върху постнаталното развитие на поколенията. Дози от 1000 mg/kg/ден (1000 пъти по-високи дози от препоръчителната максимална перорална доза при хора) при мишки се оказаха токсични за майките, което доведе до повишена резорбция от фетуса. Това бе установено и при зайци, подложени на дози 100 пъти по-високи дози от препоръчителната максимална перорална доза при хора, но тук не се прояви токсичност само за животните-майки.

## 6. Фармацевтични данни

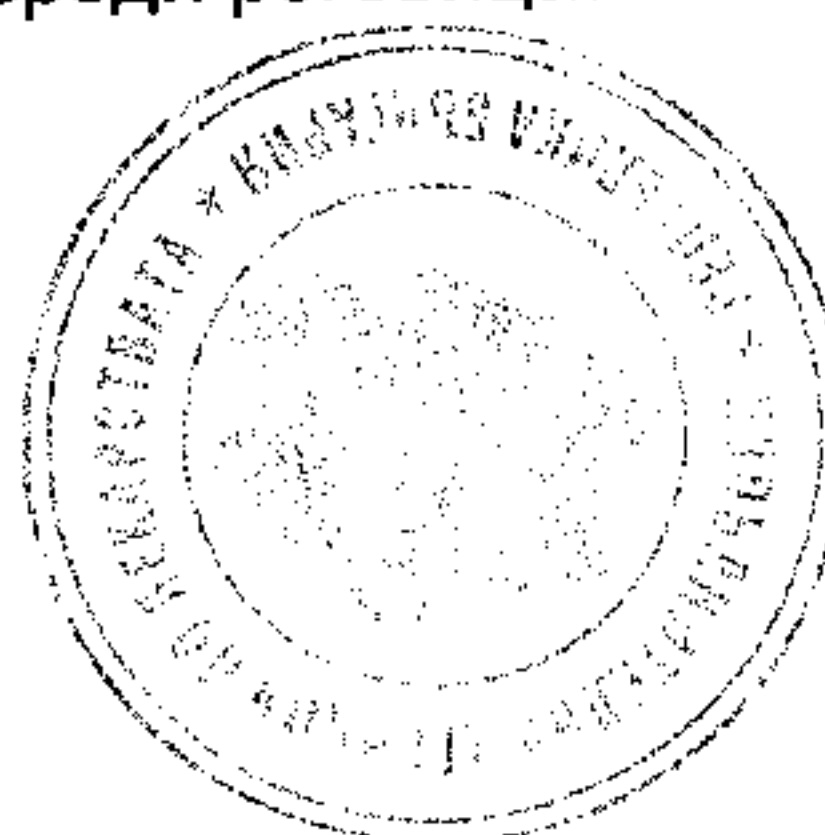
### 6.1. Списък на помощните вещества

бензалкониев хлорид 0.03 mg (като консервант),  
повидон (K30),  
динатриев едетат,  
натриев дихидрогенфосфат дихидрат,  
динатриев фосфат додекахидрат и  
вода за инжекции.

### 6.2. Несъвместимости

Бензалкониевият хлорид има способността да се акумулира в меките контактни лещи, след което продължително се освобождава и може да увреди роговицата на окото.

### 6.3. Срок на годност



Арутимол 0.25% / 0.50% капки за очи са със срок на годност 3 години в запечатана опаковка. След първото отваряне не трябва да се употребяват повече от 6 седмици. Капките за очи не трябва да се използват след изтичане на срока им на годност.

#### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C! Да се съхранява на място, защитено от светлина!  
Лекарството да се съхранява на място, недостъпно за деца!

#### **6.5. Данни за опаковката**

5 ml пластмасова бутилка с капкомер.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа**

След нежно изтегляне на долния клепач, лекарственият продукт се накапва в конюнктивалния сак, като леко се притиска стената на пластмасовата бутилка.

#### **7. Притежател на разрешението за употреба**

Chauvin ankerpharm GmbH  
Brunsbuetteler Damm 165-173,  
13581 Berlin, Германия  
Телефон: +49 0800 09009490-90 (безплатен)  
Факс: +49 30 33093 350  
E mail: ankerpharm@bausch.com

#### **8. Номер(а) на разрешението за употреба**

Арутимол капки за очи 0.25% - 9900336 / 01.11.1999  
Арутимол капки за очи 0.50% - 9900337 / 01.11.1999

#### **9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба**

Дата на първо разрешение:  
Арутимол 0.25% капки за очи - 1991 г.  
Арутимол 0.50% капки за очи - 1991 г.

Дата на последно подновяване:  
Арутимол 0.25% капки за очи – 15.11.2004 г.  
Арутимол 0.50% капки за очи – 15.11.2004 г.

#### **10. Дата на актуализиране на текста**

Февруари 2008

