

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 19.10.07 11-0904

Одобрено: 5 / 2 51 09. 07

1. Име на лекарствения продукт

Timolol Adipharm 5mg/ml eye drops, solution

Тимолол Адифарм 5 mg/ml, капки за очи, разтвор.

2. Качествен и количествен състав

Всеки ml от разтвора съдържа 5 mg тимолол (което отговаря на 6.8 mg тимолол малеат (*timolol maleate*)).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Капки за очи, разтвор

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Timolol maleate е неселективен бета-блокер, който е показан за намаляване на повишено вътреочно налягане. Клинични проучвания показват намаляване на вътреочното налягане при пациенти с:

- повишено вътреочно налягане
- хронична открито-ъгълна глаукома
- някои форми на вторична глаукома

Тимолол може да се прилага и при пациенти с тесно-ъгълна глаукома и с анамнестични данни за спонтанно или ятрогенно-индуцирано тесно-ъгълно затваряне на противоположното око, при което има нужда от намаляване на вътреочното налягане.

Тимолол е показан и за комбинирано лечение при педиатрични пациенти с неадекватно контролирана глаукома.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Капките се поставят в конюнктивалния сак на засегнатото око/очи.

Началната доза обикновено е 1 капка 0.25% разтвор на тимолол малеат в засегнатото око/очи 2 пъти дневно. Ако е необходимо, дозата може да се повиши на една капка 0.5%



разтвор в засегнатото око (очи) два пъти дневно. Ако клиничният отговор е незадоволителен може да се приложи допълнителна терапия с други средства за понижаване на вътреочното налягане (ВОН), като например миотици, епинефрин или инхибитори на карбоанхидразата. Прилагането на два локални бета-адреноблокери не се препоръчва.

Тъй като при някои пациенти са необходими няколко седмици за да се стабилизира ефекта на Timolol Adipharм очни капки, проследяването на тези пациенти трябва да включва измерване на вътреочното налягане около 4 седмици след началото на терапията. Ако вътреочното налягане се поддържа в задоволителни граници, пациентите могат да преминат към прилагане на капките веднаж дневно.

Приложение при деца

Обикновено началната доза е 1 капка 0.25 % тимолол в засегнатото око/очи на 12 часа, в допълнение към друга антиглаукомна терапия. Дозата може да бъде повишена до 1 капка 0.5% разтвор в засегнатото око/очи на 12 часа, ако е необходимо.

Не се препоръчва използването на тимолол при новородени и преждевременно родени деца.

4.3 Противопоказания

Timolol Adipharм очни капки е противопоказан при пациенти с:

- бронхиална астма или други обструктивни белодробни заболявания или анамнестични данни за бронхоспазъм
- неконтролирана сърдечна недостатъчност
- кардиогенен шок
- синусова брадикардия
- атриовентрикуларен блок 2 и 3 степен и интранодален атриовентрикуларен блок
- тежка брадикардия
- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не докосват повърхността на окото с връхчето на наконечника.



Пациентите също така трябва да бъдат инструктирани, че разтворът, ако не се съхранява правилно, може да се замърси с бактерии, които често причиняват очни инфекции. Прилагането на замърсен разтвор може сериозно да увреди окото и да се наруши зрението с последващата му загуба.

Пациентите трябва да бъдат съветвани, че при интеркурентно очно състояние (т.е. травма, очна хирургична интервенция или инфекция), трябва незабавно да се консултират с лекар относно продължаване прилагането на това лекарство.

Има съобщения за бактериални кератити свързани с използването на многодозови контейнери на локални офталмологични продукти. Тези контейнери са били замърсени по невнимание от пациентите, които в повечето случаи, са имали придружаващо заболяване на корнеята или нарушаване на очната епителна повърхност.

Както и при другите локално прилагани офталмологични продукти, така и този може да бъде абсорбиран системно.

Същите нежелани реакции като при системно приложение на бета-адреноблокери, могат да се наблюдават и след локално приложение.

Симптомите на сърдечна недостатъчност трябва да бъдат своевременно контролирани преди началото на терапията с тимолол за очно приложение.

Пациенти с анамнестични данни за тежко сърдечно заболяване, трябва да бъдат мониториран за симптоми на сърдечна недостатъчност и сърдечната честота трябва да бъде проследявана.

Респираторни и сърдечни реакции, включително смърт вследствие бронхоспазм при пациенти с астма, и рядко смърт свързана със сърдечна недостатъчност, са описвани след офталмологично прилагане на тимолол.

Пациентите вече приемащи системно бета-блокери и започващи лечение с Timolol Adipharm очни капки, трябва да бъдат наблюдавани за евентуални адитивни ефекти върху вътреочното налягане или системни ефекти на бета-адреноблокадата. Не се препоръчва едновременното използване на два локални бета-адреноблокери.

При пациенти със закрито-ъгълна глаукома, непосредствената цел на лечението е да се отвори отново ъгълът. За това е нужно да се свият зениците с миотик. Timolol Adipharm очни капки има слаб или никакъв ефект върху зениците. Когато тимолол се използва за намаляване на вътреочното налягане при закрито-ъгълна глаукома, той не трябва да се използва самостоятелно, а в комбинация с миотик.



Timolol Adipharm очни капки съдържат консерванта бензалкониев хлорид , който може да се абсорбира от меките контактни лещи. Контактните лещи трябва да бъдат махнати преди прилагането на капките и да не се поставят поне 15 минути след това.

Риск от анафилактична реакция

При прием на бета-блокери, пациентите с анамнестични данни за атопия или тежки анафилактични реакции към различни алергени могат да са по-реактивни при повторна среща с тези алергени, било то случайно, диагностично, или терапевтично. При тези пациенти терапевтичните дози адреналин (епинефрин) могат да са недостатъчно ефективни при лечението на анафилактичните реакции (необходимо е прилагането на по-високи дози).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че, тимолол очни капки има малък или никакъв ефект върху размера на зениците, описани са случаи на мидриаза при едновременно приложение на тимолол очни капки и епинефрин.

Пациентите приемащи едновременно катехоламин-изчерпващи лекарства, като резерпин, и бета-блокери, трябва да бъдат наблюдавани поради възможни адитивни ефекти и хипотония и/или тежка брадикардия, което може да се прояви с вертиго, синкоп или постурална хипотония.

Пероралните калциеви анатагонисти могат да се използват в комбинация с бета-адреноблокери, когато сърдечната функция е нормална, но трябва да се избягва при сърдечна недостатъчност.

Съществува възможност за развитието на хипотония, AV проводни нарушения и левокамерна сърдечна недостатъчност при пациенти приемащи бета-блокери, когато калциев блокери се прибави към терапията. Естеството на кардиоваскуларните нежелани ефекти зависи от типа калциев блокери. Дихидропиридиновите производни, като нифедипин, могат да доведат до хипотония, докато верапамил или дилтиазем по-често водят до AV проводни нарушения или левокамерна недостатъчност, когато се използват едновременно с бета-блокери.

Интравенозни калциеви антагонисти трябва да се прилагат с внимание при пациенти приемащи бета-адреноблокери.

Едновременното използване на бета-блокери и дигиталис с дилтиазем или верапамил може да има адитивни ефекти върху удължаването на AV проводното време.



Пероралните бета-адреноблокери могат да влошат хипертонията, проявяваща се при спирането на клонидин. Ако двете лекарства се приемат едновременно и е необходимо преустановяване на лечението бета-адреноблокера трябва да бъде спряно няколко дни преди постепенното спиране на клонидин. Ако терапията с клонидин се замества с бета-адреноблокери, въвеждането на бета-адреноблокера трябва да започне няколко дни след като терапията с клонидин е била вече спряна.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Не е проучен ефекта на тимолол очни капки по време на бременност. Използването на лекарствения продукт по време на бременност трябва да стане само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Кърмене

Тимолол се секретира с майчиното мляко. Поради потенциален риск от тежки нежелани реакции на тимолол очни капки върху кърмачето, трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или терапията, като се вземе предвид важността на лекарството за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможни са нежелани ефекти като замаяност и зрителни нарушения, които да повлияят способността за шофиране и работа с машини при някои пациенти.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Timolol очни капки обикновено се понасят добре. По-долу са представени наблюдаваните нежелани реакции при използването на тази или други съдържащи тимолол малеат лекарствени форми, в клинични изпитвания или в пост-маркетинговия период, съгласно системно-органната класификация по MedDRA база данни.

Нарушения на очите: симптоми на очно дразнене, включително парене и сърбеж, конюнктивити, блефарити, кератити и намалена корнеална чувствителност и сухи очи. Зрителни нарушения, включително рефракторни промени (следствие спирането на миотичната терапия при някои пациенти), диплопия, птоза и хороидално отлепване след филтрационна хирургична намеса.



Нарушения на ухото и лабиринта: шум в ушите.

Нарушения от страна на сърдечно-съдовата система: брадикардия, аритмия, хипотония, синкоп, сърдечен блок, кардиоваскуларен инцидент, церебрална исхемия, застойна сърдечна недостатъчност, палпитации, сърдечен арест, оток, клаудикацио, феномен на Reupaud, студени ръце и крака.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: бронхоспазъм (главно при пациенти с предишни бронхоспастични заболявания), респираторна недостатъчност, диспнея, кашлица.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: главоболие, астения, лесна уморяемост, гръдна болка.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: алопеция, псориазис-подобен обрив или влошаване на съществуващ псориазис.

Нарушения на имунната система: свръхчувствителност - симптоми на алергични реакции, включително анафилаксия, ангиоедем, уртикария, локализиран или генерализиран обрив; системен лупус еритематодес.

Нарушения на нервната система: замаяност, депресия, безсъние, кошмарни сънища, намалена памет, влошаване симптомите на миастения гравис, парестезии.

Нарушения на метаболизма и храненето: гадене, диария, диспепсия, сухота в устата.

Нарушения от страна на тикочо-половата система: намалено либидо, болест на Reugonie.

Системни ефекти на бета-адренергични блокери

Сърдечна недостатъчност

Симпатиковата стимулация е съществена за подържане циркулацията при индивиди с намален миокарден контрактилитет, като нейното инхибиране от бета-адренергичните блокери може да преципитира по-тежка сърдечна недостатъчност.



При пациенти без анамнеза за сърдечна недостатъчност, продължителната депресия на миокарда с бета-рецепторна блокада, при някои случаи, може да доведе до сърдечна недостатъчност. При първите симптоми на сърдечна недостатъчност, приложението на тимолол очни капки трябва да се спре.

Голяма хирургична интервенция

Има противоречиви мнения за нуждата от спиране на бета-адреноблокери преди голяма хирургична намеса. Ако е необходимо, по време на хирургичната намеса, ефектите на бета-блокери могат да бъдат преодоляни с достатъчни дози агонист, като изопротеренол, допамин, добутамин или левартеренол.

Захарен диабет

Бета-адреноблокери трябва да се прилагат с особено внимание при пациенти със спонтанна хипогликемия или диабетно болни (особено такива с недостатъчно добре контролиран диабет), които приемат инсулин или перорални хипогликемични лекарства. Бета-рецепторните блокери могат да маскират симптомите на остра хипогликемия.

Тиротоксикоза

Бета-адреноблокери могат да маскират някои от симптомите на хипертироидизъм (като тахикардия). Пациентите със съмнение за развитие на хипертироидизъм, трябва да бъдат внимателно проследявани, като внезапното спиране на бета-блокери трябва да се избягва поради риск от тиреотоксична криза.

Мускулна слабост

Има данни, че бета-адреноблокери повишават мускулната слабост свързана с определени миастенични симптоми (като диплопия, птоза и обща слабост).

Има данни, че тимолол рядко повишава мускулната слабост при някои пациенти с миастенични симптоми.

Общи

Поради потенциалните ефекти на бета-адреноблокери върху кръвното налягане и пулса, тези лекарства трябва да се използват с особено внимание при пациенти със сърдечно-съдова система. Ако симптомите говорят за намален церебрален кръвоток, развит след



началото на терапията с Timolol Adipharm очни капки, трябва да се помисли за алтернативна терапия.

4.9. Предозиране

Има данни за непреднамерено предозиране с тимолол очни капки, довело до системни ефекти, подобни на тези наблюдавани при системно приложение на бета-адреноблокери като замаяност, главоболие, задух, брадикардия, бронхоспазъм и сърдечен арест.

Следните терапевтични мерки трябва да се имат предвид:

- стомашен лаваж: ако е погълнат. Изследвания показват, че тимолол не се диализира.
- симптоматична брадикардия: да се приложи атропин сулфат, интравенозно в доза 0.25 до 2mg за индуциране на вагусова блокада. Ако брадикардията продължава, трябва с внимание да се приложи интравенозно изопреналин. При неповлияващи се случаи, трябва да се помисли за временен интравенозен сърдечен пейсмейкър.
- хипотония: да се използват симпатомиметични агенти, като допамин, добутамин или норепинефрин. При неповлияващи се случаи, може да се използва глюкагон хидрохлорид.
- бронхоспазъм: да се приложи изопреналин. Може също да се използва аминофилин.
- остра сърдечна недостатъчност: трябва веднага да се започне конвенционална терапия с дигиталис, диуретици и кислород. При неповлияващи се случаи, се препоръчва интравенозно прилагане на аминофилин. Това може да се последва, ако е необходимо, от глюкагон хидрохлорид.
- сърдечен блок (втора или трета степен): Да се приложи изопреналин или трансвенозен сърдечен пейсмейкър

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Анатомо-терапевтична група: Антиглаукомни средства, бета-блокери, АТС код: S01ED01

Тимолол малеат е неселективен адренергичен бета-блокери, без значителна вътрешна симпатомиметична активност, директна миокардна депресия и локална анестетична (мембрано-стабилизираща) активност.

Точният механизъм на тимолол под формата на очни капки за намаляване на вътреочното налягане, не е напълно установен въпреки, че тонографските изследвания и такива с



fluorescein показват, че действието вероятно е свързано с намаляване продукцията на течност. Някои изследвания, обаче показват и слабо повишаване на способността за оттичане.

Тимолол очни капки, намалява повишеното и нормалното вътреочно налягане, свързано или не с глаукома. Повишеното вътреочно налягане е основен рисков фактор в патогенезата на глаукоматозните нарушения на зрителното поле. Колкото е по-високо вътреочното налягане, толкова е по-голяма вероятността от нарушения в зрително поле и увреждане на зрителния нерв. За разлика от миотиците, тимолол очни капки намалява вътреочното налягане с минимален или никакъв ефект върху акомодацията и размера на зениците. Така, промените в зрителната острота следствие на повишената акомодация не са чести и не се наблюдават нарушено виждане и нощна слепота, като при миотиците. В допълнение, при пациенти с катаракта, се избягва влошаване на зрението когато зениците са констриктирани с миотици. Когато пациента преминава от миотици към тимолол очни капки, може да се наложи корекция на рефракцията, когато ефектът на миотика отмине.

В клинични проучвания, тимолол очни капки, обикновено е ефективен при повечето пациенти и предизвиква малко и нетежки нежелани ефекти в сравнение с пилокарпин или епинефрин.

Както и при другите антиглаукомни лекарства, при някои пациенти, може да се наблюдава намален отговор към тимолол очни капки след продължителна терапия. Но при клинично проучване включващо 164 пациенти, проследени за период от поне 3 години, не е наблюдавана значителна разлика в средното вътреочно налягане след стабилизиране на първоначалния ефект.

Тимолол очни капки се използва и при пациенти с глаукома използващи конвенционални твърди контактни лещи и обикновено се понася добре. Тимолол очни капки не е изследван при пациенти използващи лещи от друг материал, освен polymethylmethacrylate.

Тимолол малеат обратимо се свързва с част от клетъчната мембрана, бета-адренергичния рецептор и по този начин инхибира биологичния отговор, който би се проявил при стимулацията на този рецептор. Този специфичен конкурентен антагонизъм блокира стимулацията на бета-адренергичните рецептори от катехоламините, проявяващи бета-адренергична стимулираща (агонистична) активност, независимо дали са от ендегенен или екзогенен произход. Обратимостта на тази блокада може да се осъществи при повишаване концентрацията на агониста, което възстановява обичайния биологичен отговор.



Бета-адренергичната рецепторна блокада намалява сърдечния дебит при здрави хора и пациенти със сърдечни заболявания. При пациенти с тежка недостатъчност на миокардната функция, бета-рецепторната блокада може да инхибира стимулиращите ефекти на симпатиковата нервна система, необходими за подържането на адекватна сърдечна функция.

Бета-рецепторната блокада в бронхите и бронхиолите води до повишена резистентност на въздухоносните пътища вследствие на превалиращата парасимпатиковата активност. Този ефект е потенциално опасен при пациенти страдащи от астма или други бронхоспастични състояния.

5.2. Фармакокинетични свойства

Обикновено се наблюдава бързо начало на действие на тимолол очни капки, около 20 минути след локално приложение в окото. Максимално намаляване на вътреочното налягане се наблюдава след 1-2 часа. Значителното намаляване на вътреочното налягане продължава 24 часа при 0.25% или 0.5% тимолол очни капки. Тази значителна продължителност на действие позволява контрол на вътреочното налягане и през нощта. Продължителни наблюдения за период от 3 години показват, че намаляващия вътреочното налягане ефект на тимолол очни капки се запазва. При изследване на плазмените концентрации при 6 индивида, системната експозиция на тимолол е определена след двудневно прилагане на тимолол очни капки 0.5%. Средната максимална плазмена концентрация след сутрешното приложение е 0.46 ng/ml, а след следобедното приложение е 0.35 ng/ml.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичност

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху очите на зайци и кучета при локалното приложение на тимолол очни капки в изследвания продължили съответно 1 и 2 години. Пероралната LD50 е 1190 и 900mg/kg при съответно женски мишки и плъхове.

Карциногенност, мутагенност и ефекти върху фертилитета

При 2 годишно перорално приложение на тимолол малеат при плъхове е наблюдавано статистически значимо ($P < 0.05$) повишаване на случаите на адrenalна феохромоцитома при мъжки плъхове, третирани с 300mg/kg/дневно (300* пети максималната препоръчвана перорална доза при човека).



Подобни ефекти не са наблюдавани при плъхове третирани съответно с еквиваленти на 25 или 100 пъти максималната препоръчвана перорална доза при човека.

При перорално приложение при мишки през целия жизнен цикъл, се наблюдава статистически значимо ($P < 0.05$) повишаване на случаите на доброкачествени и злокачествени белодробни тумори и доброкачествена полипоза на матката и аденокарцином на млечната жлеза при женски мишки третирани с доза 500mg/kg/дневно (500 пъти максималната препоръчвана човешка доза), но не и при 5 или 50mg/kg/дневно. В последващо изследване върху женски мишки, пост-морталис са потвърдени данните за статистическо повишаване случаите на белодробни тумори при доза 500mg/kg/дневно.

Повишените случаи на аденокарцином на млечната жлеза са свързани с повишаване на серумния пролактин, който се наблюдава при женски мишки третирани с тимолол в доза 500mg/kg/дневно, но не и при 5 или 50mg/kg/дневно. Повишени случаи на аденокарцином на млечната жлеза при гризачи са наблюдавани и при прилагането на редица други терапевтични средства, които повишават серумния пролактин, но връзката между повишените нива на серумен пролактин и тумори на млечната жлеза не е установена при хора. В допълнение, при възрастни жени приемали перорално дози до 60 mg тимолол малеат, което е максималната препоръчвана перорална доза при човека, не се наблюдават клинично значими промени в нивата на серумния пролактин.

Тимолол малеат не проявява мутагенен потенциал при изследвания *in vivo*, върху мишки, при микронуклеарен тест и цитогенетично изследване (доза до 800 mg/kg) и *in vitro* при теста за трансформация на неопластични клетки (до 100 mcg/ml). При Ames тест, максималната концентрация прилаган тимолол е 5000 или 10,000 mcg/плака, е свързана със статистическо значимо повишаване ($P < 0.05$) на обратните мутации наблюдавани при тестваната клетъчна линия TA100 (при 7 повторения), но не и при останалите 2 вида клетки. При изследванията с еталонния щам TA100 не са установени дозо-зависими ефекти, както и не е достигнато съотношение 2 на изследвани към контролни ревертанти. Съотношение 2 обичайно се разглежда като критерий за позитивен Ames тест.

Изследванията за ефекти върху репродуктивната функция и фертилитета при плъхове не показват нежелани ефекти върху мъжкия и женския фертилитет при дози до 150 пъти над максималната препоръчвана перорална доза при човека.

* Максималната препоръчвана перорална доза е 60 mg тимолол . Една капка тимолол очни капки, разтвор от 0.5% съдържа около 1/300 от тази доза, което е около 0.2mg.

Бременност



Изследванията за тератогенност на тимолол при мишки и зайци третирани с дози до 50mg/kg/дневно (50 пъти над максималната препоръчвана перорана доза при човека) не показват данни за фетални малформации. Въпреки, че се наблюдава забавена фетална осификация при тази доза, няма нежелани ефекти върху постнаталното развитие на новородените. Дози от 1000 mg/kg/дневно (1000 пъти над максималната препоръчвана перорана човешка доза) са токсични за майките при мишки и водят до повишен брой на фетални резорбции. Повишаване на феталните резорбции също се наблюдава и при зайци третирани с дози 100 пъти над максималната перорална доза при човека, без да е наблюдавана токсичност за майката.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат додекахидрат,
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат,
Бензалкониев хлорид,
Динатриев едетат,
Натриев хлорид
Пречистена вода.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

36 месеца.

След първото отваряне на първичната опаковка, съдържанието му трябва да бъде използвано в срок от 28 дни.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура над 25°C. Да се пази от светлина и замърсяване.

6.5. Данни за опаковката

Първичната опаковка се състои от бяла, матова, полиетиленова бутилка с висока плътност, снабдена с бял, матов, полиетиленов капкомер с висока плътност и стерилна



капачка запечатана с пръстен произведен от бял, полиетилен с висока плътност. Бутилката Timolol Adipharm очни капки съдържа 5 ml разтвор.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не докосват върха на капкомера до окото или съседната тъкан. Пациентите също така трябва да бъдат инструктирани, че очните разтвори, ако не се използват правилно, могат да се контаминират с бактерии причиняващи очни инфекции. Тежки нарушения на окото с последваща загуба на зрението могат да се проявят вследствие използването на контаминирани разтвори.

7. Притежател на разрешението за употреба

Адифарм ЕАД

1700, София

бул. "Симеоновско шосе" № 130

8. Номер(а) на разрешението за употреба

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

10. Дата на актуализиране на текста

Септември 2007

