

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ОФТАН ТИМОЛОЛ 5 mg/ml капки за очи, разтвор
OFTAN TIMOLOL 5 mg/ml eye drops, solution

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20020959
Разрешение №	BG-ИЧД/МР- / 46504
Опобранче №	12-07-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тимололов малеат (*timolol maleate*) 6,84 mg/ml еквивалентни на тимолол (*timolol*) 5 mg/ml.

Помощни вещества с известно действие:

бензалкониев хлорид 0,1 mg/ml

фосфати 11,8 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Бистър безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Откритоъгълна глаукома, намаляване на повишено вътреочно налягане, глаукома след операция на катаракта и вторична глаукома при някои пациенти. Този лекарствен продукт може да бъде използван при лечението на закритоъгълна глаукома само заедно с миотици.

4.2. Дозировка и начин на приложение

За употреба само по предписание на офталмолог или като продължение на терапия, започната от такъв специалист.

Дозировка

Офтан Тимолол 5 mg/ml: една капка 1-2 пъти дневно в засегнатото око.

Начин на приложение

При оклузия на слъзния канал или затваряне на клепачите за 2 минути системната абсорбция се намалява. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и повишаване на локалната активност.

Ефектът на понижаване на налягането може да се увеличи чрез комбиниране на Офтан Тимолол с друг вид антиглаукомно лекарство (миотици, адренергични агонисти или инхибитори на карбоанхидразата). Когато се преминава от друг антиглаукомен продукт към Офтан Тимолол, предишният продукт може да бъде спрял изведнъж и да се започне с Офтан Тимолол, както е описано по-горе.

Педиатрична популация

Поради ограничените данни, тимолол може да се препоръча за употреба само при първична вторична и първична ювенилна глаукома за преходен период, докато се вземе решение за хирургичен подход и в случай на неуспешна операция, в очакване на допълнителни възможности.



Дозировка

Клиницистите трябва стриктно да оценят риска и ползите, когато обмислят медикаментозно лечение с тимолол на педиатрични пациенти. Подробна анамнеза и изследвания за определяне на наличието на системни аномалии трябва да предшества употребата на тимолол. Не могат да бъдат дадени специфични препоръки за дозировка, тъй като има само ограничени клинични данни (виж също точка 5.1).

Ако все пак ползата надвишава риска, се препоръчва да се използва най-ниската достъпна концентрация на активното вещество, веднъж дневно. Ако вътреочното налягане не се контролира задоволително, може да се обмисли внимателно титриране до максимум две капки дневно в засегнатото око. Ако се прилага два пъти дневно, трябва да се предпочете интервал от 12 часа. Освен това пациентите, особено новородени, трябва да се наблюдават внимателно след първата доза за един до два часа в кабинета и да се следи отблизо за очни и системни нежелани реакции докато се чака провеждането на операция. По отношение на педиатричната употреба концентрация на активното вещество 0,1% може да е достатъчна.

Начин на приложение

За ограничаване на потенциалните нежелани ефекти трябва да се накапва само една капка при всяко дозиране.

Системната абсорбция на локално прилагани бета-блокери може да се намали чрез оклузия на слъзния канал или като очите останат затворени възможно най-дълго (напр. за 3-5 минути) след накапването. Виж също точки 4.4 и 5.2.

Продължителност на лечението

За преходно лечение в педиатричната популация (вижте също точка 4.2 „Педиатрична популация“).

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Реактивни заболявания на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест.
- Синусова брадикардия, синдром на болния синус, сино-атриален блок, втора или трета степен атриовентрикуларен блок, неконтролиран с пейсмейкър.
- Установена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечението трябва да се прецени общият здравен статус на пациента (вижте т. 4.3 Противопоказания). Тъй като отговорът към бета-блокерите може да се промени, препоръчително е вътреочното налягане на пациента да бъде измерено 2-4 седмици след началото на лечението. Също така, очният статус на пациента трябва да се преценява редовно, защото в някои случаи отговорът към тимололов малеат се променя при продължителна употреба.

Подобно на други локално прилагани офталмологични средства, тимолол се абсорбира системно. Поради бета-адренергичния компонент тимолол могат да се появят същите кардиоваскуларни, пулмонарни и други нежелани реакции, наблюдавани при системните бета-адренергични блокери. Честотата на системни нежелани реакции след локално офталмологично приложение е по-ниска отколкото при системно приложение. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Други бета-блокери

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системната бета-блокада могат да бъдат усиления когато тимолол се прилага на пациенти, които вече получават системен бета-блокери. Отговорът на тези пациенти трябва да се проследява внимателно. Употребата на два локални бета-блокери не се препоръчва (вижте точка 4.5).



Сърдечни нарушения

При пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. коронарна болест на сърцето, ангина на Prinzmetal и сърдечна недостатъчност) и хипотония терапията с бета-блокери трябва да се оцени много внимателно и следва да се обмисли лечение с други активни вещества. Пациенти със сърдечно-съдови заболявания трябва да се наблюдават за признаци на влошаване на тези заболявания и за нежелани реакции.

Поради негативния ефект на бета-блокерите върху проводното време те трябва да се предписват с внимание на пациенти с първа степен сърдечен блок.

Съдови нарушения

Пациенти с тежки нарушения на периферното кръвообращение (напр. тежки форми на болест на Рейно или синдром на Рейно) трябва да се лекуват с внимание.

Респираторни нарушения

Респираторни реакции, включително смърт, дължаща се на бронхоспазъм при пациенти с астма са докладвани след приложение на някои офталмологични бета-блокери. Офтан Тимолол капки за очи трябва да се прилага с внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако очакваната полза превишава потенциалния риск.

Хипогликемия/диабет

Бета-блокери трябва да се прилагат с внимание при пациенти обект на спонтанна хипогликемия и при пациенти с лабилен диабет, тъй като бета-блокерите могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

Хипертиреоидизъм

Бета-блокерите могат също така да маскират признаците на хипертиреоидизъм.

Анафилактични реакции

Докато приемат бета-блокери, пациентите с анамнеза за атопия или тежка анафилактична реакция към различни алергени може да са по-реактивни при повторно излагане на тези алергени и да не отговорят на обичайната доза адреналин, прилагана при анафилактични реакции.

Хирургична анестезия

Офталмологичните продукти, съдържащи бета-блокери могат да блокират системния бета-агонистичен ефект, напр. на адреналина. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема тимолол.

Миастения гравис

При пациенти с миастения гравис е описано общо влошаване на състоянието при употреба на тимолол капки за очи.

Болести на роговицата

Офталмологичните бета-блокери могат да предизвикат сухота на очите. Пациенти със заболявания на роговицата трябва да бъдат лекувани с внимание.

Отлепване на хориоидеята

Отлепване на хориоидеята е наблюдавано при прилагане на супресираща терапия с водни разтвори на лекарствени вещества (напр. тимолол, ацетазоламид) след филтрационни процедури.

Офтан Тимолол съдържа бензалкониев хлорид

Офтан Тимолол капки за очи съдържа бензалкониев хлорид като консервант, който може да преципитира в меките контактни лещи. Контактните лещи трябва да се свалят преди прилагането на продукта. Трябва да се изчака поне 15 минути преди отново да се поставят контактните лещи.

Съобщава се, че бензалкониевият хлорид причинява дразнене на очите, симптоми на които могат да засегне слъзния филм и повърхността на роговицата. Трябва да се използва с повишено внимание.



внимание при пациенти със „сухо око“ и при пациенти, при които роговицата може да се компрометира.

Педиатрична популация

Продуктът трябва да се прилага при новородени и малки деца само под надзора на педиатър-офталмолог.

Разтвори на тимолол трябва да се използват предпазливо при млади пациенти с глаукома (вижте също точка 5.2). Важно е да се уведомят родителите за възможните нежелани реакции, така че те да могат веднага да прекратят лечението. Признаците, за които трябва да се внимава, са например кашлица и хриптене. Поради възможността за апнея и Чейн-Стоксово дишане, лекарството трябва да се използва изключително внимателно при новородени, бебета и малки деца. Преносим монитор за апнея може да е от полза при новородени на терапия с тимолол.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Офтан Тимолол капки за очи могат да се използват заедно с други антиглаукомни лекарства. Не се препоръчва употребата на два локални бета-блокера (вж точка 4.4).

Възможно е наслагване на ефектите, водещо до хипотония и/или брадикардия когато офталмологични разтвори на бета-блокери се прилагат едновременно с перорални калциеви антагонисти, бета-блокери, антиаритмици (включително амиодарон), дигиталисови гликозиди, парасимпатомиметици, гванетидин.

Пациентите, които паралелно получават системни алфа-блокери, резерпин или клодинин трябва да се изследват за възможно засилване на нежеланите реакции. Съпътстващо лечение с барбитурати, аналгетици или ерго-алкалоиди може да засили нежеланите ефекти по отношение на централната нервна система.

Засилена системна бета-блокада (напр. понижен сърдечен ритъм, депресия) е наблюдавана при едновременно лечение с CYP2D6 инхибитори (напр. гвинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол. Циметидин може да увеличи плазмената концентрация на тимолол.

Рядко е докладвана мидриаза, като резултат от едновременното приложение на офталмологични бета-блокери и адреналин (епинефрин).

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Тимолол преминава през плацентата.

Няма достатъчно данни за употребата на тимолол при бременни жени. Тимолол не трябва да се използва по време на бременността, освен в случай на категорична необходимост. За намаляване на системната абсорбция виж точка 4.2.

Епидемиологичните проучвания не са показали малформации, но показват риск от втрематочно забавяне на растежа, когато бета-блокери се прилагат перорално. В допълнение, признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия) са наблюдавани при новородени когато бета-блокери са прилагани преди раждането. Когато Офтан Тимолол се прилага преди раждането, новороденото трябва да се наблюдава внимателно през първите дни след раждането.

Кърмене

Бета-блокерите се екскретират в кърмата. Въпреки това, малко вероятно е в кърмата да се съдържа достатъчно количество, за да има клинични симптоми на бета-блокада при кърмачето, когато



тимолол капки за очи се прилага в терапевтични дози. За намаляване на системната абсорбция виж точка 4.2.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При правилно дозиране, Офтан Тимолол не предизвиква слабост или зрителни нарушения и поради това не повлиява способностите за управление на моторни превозни средства. Той, обаче, може да понижи кръвното налягане, което при някои пациенти води до отпадналост и замаяване. Пациентът трябва да бъде предупреден за това при започване на лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Както други локално прилагани офталмологични лекарства тимолол се абсорбира всистемното кръвообращение. Това може да предизвика подобни нежелани реакции, както при системно прилаганите бета-блокери. Честотата на системните НЛР след локално офталмологично приложение е по-ниска от наблюдаваната при системно приложение. Изброените нежелани реакции са наблюдавани в класа офталмологични бета-блокери.

Нарушения на имунната система

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)

Системни алергични реакции, включително уртикария, локален и генерализиран обрив

Нарушения на нервната система

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Главоболие

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Замаяване, синкоп

Нарушения на очите

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Замъглено виждане

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Кератит, намалена чувствителност на роговицата, конюнктивит

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Сухи очи, блефарит.

Тези симптоми обикновено отшумяват след прекратяване на лечението.

Случаи на калцификация на роговицата са съобщавани много рядко във връзка с употребата на фосфат-съдържащи капки за очи при някои пациенти със значително увреждане на роговицата.

Сърдечни нарушения

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Брадикардия

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Сърдечна недостатъчност,

Съдови нарушения

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Хипертония



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Диспнея

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Бронхоспазъм (предимно при пациенти с предшестващо бронхоспастично заболяване)

Стомашно-чревни нарушения

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Гадене

С неизвестна честота (не може да бъде установена въз основа на наличните данни)

Сухота в устата,

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Алопеция

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Болест на Пейрони

Допълнителни нежелани реакции са наблюдавани с офталмологични бета-блокери и е възможно да се проявят с Офтан Тимолол:

Нарушения на имунната система

Системни алергични реакции, включително ангиоедем, пруритус, анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето

Хипогликемия

Психични нарушения

Безсъние, депресия, кошмарни сънища, загуба на паметта

Нарушения на нервната система

Мозъчно-съдов инцидент, церебрална исхемия, засилване на признаците и симптомите на миастения гравис, парестезия

Нарушения на очите

Признаци и симптоми на очно дразнене (напр. парене, смъдене, сърбеж, съзене, зачервяване), отлепване на хориоидеята след филтрационна хирургия (виж точка 4.4), ерозия на роговицата, притоа, диплопия

Сърдечни нарушения

Гръдна болка, палпитации, едем, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност, атриовентрикуларен блок, сърдечен арест

Съдови нарушения

Феномен на Рейно, студени ръце и крака

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Дисгеузия, диспепсия, диария, коремна болка, повръщане



Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Псориазиформен обрив или изостряне на псориазис, кожен обрив

Нарушения на скелетната мускулатура и съединителната тъкан

Миалгия

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Сексуална дисфункция, намалено либидо

Общи нарушения и реакции в мястото на приложение

Астения/ умора

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Токсичност и симптоми

Цялото количество тимолол абсорбирано от една перорално приета таблетка тимолол (10 mg) се равнява на количеството от около 30 капки за очи Офтан Тимолол (5 mg/ml), но поради бързата абсорбция на медикамента през очната и носна лигавица, няколко капки могат да предизвикат аритмии, преходно понижаване на честотата на сърдечния ритъм, понижаване на кръвното налягане и бронхоспазъм.

Лечение

Симптомите на предозиране се лекуват симптоматично с адренергични агонисти: напр. изопреналин, добутамин и евентуално допамин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиглаукомни препарати и миотици, бета блокери, АТС код: S01ED01.

Механизъм на действие

Лекарствената съставка на Офтан Тимолол капки за очи е L-изомер на тимолол като малеат. Тимолол малеат е неселективен бета-адренергичен антагонист, който се използва за намаляване на кръвното и вътреочното налягане и за лечение на ангина пекторис. L-тимолол има много силен афинитет към b-1 и b-2 рецепторите. Ефектът на намаляване на вътреочното налягане на Офтан Тимолола се дължи на намаляване на образуването на вътреочна течност. Локално приложен в окото продуктът достига до таргетните тъкани, по-точно – цилиарното тяло, където се образува вътреочната течност. Тимолол няма значимо въздействие върху оттока на вътреочната течност. Не е известно дали има въздействие върху кръвоносните съдове в предния очен сегмент, но с намаляване на вътреочното налягане е описано и подобряване на циркулацията в ретината. Подобно на много други бета-блокери, тимолол има продължителен пострецепторен ефект; адренергичните рецептори не могат да провеждат въздействието на агонисти и след освобождаването им от



тимолол. Тимолол малеат няма собствена симпатомиметична активност и значима мембрано стабилизираща активност. Офтан Тимолол не повлиява размера на зеницата и акомодацията.

Клинична ефикасност и безопасност

Офтан Тимолол е с доказана ефективност в лечението на откритоъгълната глаукома и окуларната хипертензия. Той може да бъде използван успешно при много форми на вторична глаукома. Офтан Тимолол се понася добре. Той не предизвиква лекарствена зависимост.

Вероятно поради малката доза, синдрома на отнемане, наблюдаван при системно прилаганите бета-блокери, не се наблюдава при спиране на лечението с Офтан Тимолол.

Педиатрична популация

Има само ограничени данни за употребата на тимолол (0,25%; 0,5% два пъти дневно по една капка) при педиатричната популация за период на лечение до 12 седмици. Едно малко, двойно-сляпо, рандомизирано публикувано клинично проучване, проведено при 105 деца (n=71 на тимолол) на възраст 12 дни – 5 години дава до известна степен доказателства, че тимолол е ефективен в краткосрочен план за лечение при показанието *първична вродена и първична ювенилна глаукома*.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Тимолол е мастно разтворима субстанция и затова е с добра резорбция в окото. През конюнктивата и назалната лигавица, както и през стомашно чревния тракт, медикаментът преминава в системното кръвообращение. Намаляването на вътреочното налягане се дължи на локалното действие. Максималният ефект в окото се получава 3-4 часа след приложението му, а действието продължава до 24 часа.

В окото тимолол се свързва с повърхността на клетките в много тъкани и най-вече с пигментните клетки на ендотела на ириса и цилиарния израстък.

Биотрансформация и елиминиране

Тимолол се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, които се излъчват основно през бъбреците. След перорален прием метаболизмът при първото преминаване през черния дроб е значителен, до 50%. Свързването със серумните протеини е умерено (60%). Обемът на разпределение е средно над 2 l/kg и субстанцията преминава кръвно-мозъчната бариера. Известното време на полуелиминиране от плазмата е около 4 часа. Той се елиминира от окото чрез оттока на вътреочната течност. Установеното време на полуелиминиране от очните тъкани е 8 часа.

Педиатрична популация

Както вече е потвърдено от данните при възрастни, 80% от всяка капка преминава през назолакрималната система, където може бързо да се абсорбира в системното кръвообращение през носната лигавица, конюнктивата, назолакрималния канал, орофаринкса и червата или през кожата от сълзите.

Поради факта, че обемът на кръвта при децата е по-малък отколкото при възрастните, трябва да се има предвид по-високата концентрация в кръвообращението. В допълнение, новородените имат недоразвити метаболитни ензимни пътища и това може да доведе до удължаване на елиминационния полуживот и потенциални нежелани реакции.

Ограничени данни показват, че плазмените нива на тимолол при деца след 0,25% значително надвишават тези при възрастни след 0,5%, особено при бебета, и се предполага повишен риск от нежелани лекарствени реакции като бронхоспазъм и брадикардия.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В токсикологични проучвания LD-50 при еднократно перорално дозиране при мишки е около 1,4 g/kg, което е повече от 16 000 пъти по-голяма от дневната доза, която човек получава при лечение с Офтан Тимолол капки за очи. Високи концентрации (15 mg/ml) тимолол са поставяни локално в продължение на 3-12 месеца при зайци и кучета. Единствените наблюдавани симптоми



при тези проучвания са били засилено сълзоотделяне, мигане и конюнктивална хемоза, които намаляват скоро след приложението. Проучвания, проведени върху зайци, показват, че тимолол може да забави процесите на оздравяване при корнеални лезии. Тимолол е слабо канцерогенен при много големи дози (над 100 mg/kg/ден). Рискът от феохромоцитома и аденокарцином на млечната жлеза у плъхове се увеличава статистически значимо при доза 300–400 mg/kg/ден. При хора препоръчаната максимална дневна перорална доза е около 1 mg/kg. Една очна капка Офтан Тимолол 0,5% съдържа около 0,2 mg тимолол. Не са установени мутагенни или тератогенни свойства на тимолол дори при големи дози. Все пак той може да забави развитието на плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид , натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, натриев хидроксид (до рН 6,5-7,0), вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години. Срокът на годност на отворения флакон е 1 месец.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Относно условията за съхранение след първо отваряне, виж точка 6.3.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от LDPE с апликатро капкомер от LDPE и капачка от HDPE.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подробни инструкции за използване са дадени в листовката.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Финландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020959



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

30 юли 1985

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2019

