

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тимолол Вижън 5 mg/ml капки за очи, разтвор  
Timolol Vision 5 mg/ml eye drops, solution

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ..... 20120196

Разрешение № ..... 437237 / 06-04-2017

Одобрение № .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 1 ml Тимолол Вижън 5 mg/ml капки за очи, разтвор се съдържат 5,0 mg тимолол (*timolol*) като 6,8 mg тимололов малеат (*timolol maleate*).

Помощни вещества с известно действие:

Един ml от капките за очи, разтвор съдържа 0.1 mg бензалкониев хлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.  
Бистра, безцветна течност.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Тимолол е бета-адренергичен блокер за локална употреба, който се прилага за намаляване на повишени стойности на вътреочното налягане при различни състояния, вкл.:

- Очна хипертензия;
- Хронична откритоъгълна глаукома, вкл. афакия;
- Някои случаи на вторична глаукома.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Възрастни

Обичайната доза е по една капка, два пъти дневно в засегнатото око. При необходимост от по-интензивен контрол на вътреочното налягане (ВОН), може да се започне съпътстваща терапия с миотици, епинефрен или инхибитори на карбоанхидразата и др.) (виж точка 4.4).

Едновременната употреба на два топикални бета-адренергични блокера не се препоръчва (виж точка 4.4).

ВОН трябва да се измери, приблизително, 4 седмици след началото на терапията с тимолол, тъй като може да е необходимо време за постигане на желания терапевтичен ефект от прилагането на продукта.

Ако ВОН се поддържа на желаното ниво, повечето от пациентите могат да преминат на дозов режим от една капка дневно.

Системната абсорбция се намалява, когато се прилага притискане на назолакрималния канал или затваряне на клепачите за 2 минути. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и повишаване на локалното действие.

Преминаване на лечение с тимолол от друг бета-блокер



Когато трябва да се премине на лечение с тимолол, прилаганият до момента, локален бета-адренергичен блокер трябва да се спре в избран ден и на следващият се започва лечение с една капка тимолол, два пъти дневно.

#### Преминаване на лечение с тимолол от друг вид антиглаукомен продукт

Когато трябва да се замени определен вид антиглаукомен продукт с тимолол, е необходимо прилагането на съответния продукт да продължи като се добавя и една капка тимолол два пъти дневно. На следващият ден се прилага само една капка тимолол два пъти дневно.

#### Педиатрична популация

Поради ограничени данни, тимолол 0,5% капки за очи може да бъде препоръчан за употреба при първична конгенитална и първична ювенилна глаукома за известен период от време, докато се вземе решение за хирургичен подход или да се изчакат други възможности, ако хирургичната интервенция не е била успешна.

Лекарите трябва добре да оценят рисковете и ползите, когато избират терапия с тимолол при педиатрични пациенти. Употребата на тимолол трябва да бъде предшествана от детайлна педиатрична анамнеза и оценка за наличие на системни аномалии.

Поради ограничените клинични данни, не могат да бъдат дадени специални препоръки за дозировката.

Ако, обаче ползата надвишава риска се препоръчва употребата на най-ниската налична концентрация от лекарственото вещество – веднъж дневно. Ако ВОН не може да бъде достатъчно добре контролирано, може да се направи внимателно увеличение – максимум до две капки дневно в засегнатото око. Ако се прилага два пъти дневно (по една капка), препоръчително е това да става на интервал от 12 часа.

Освен това, пациентите, особено новородените, трябва да бъдат стриктно наблюдавани след първата доза за един – два часа (на място в кабинета) и следени за очни и системни нежелани реакции.

Концентрация на лекарственото вещество 0,1 % може да се приеме за подходяща за педиатрична употреба.

Препоръчва се краткотрайна продължителност на лечението при педиатрична популация (вж. по-горе).

#### Начин на употреба

При едновременно приложение с друг офталмологичен продукт интервалът между двата трябва да е най-малко 10 мин.

Важно е да се спазва хигиена по време на поставяне на капките и да се избягва допирът на върха на флакона с окото или с околните предмети.

#### Инструкции за употреба

1. Преди първоначално отваряне на флакона е необходимо предпазната лента между капачката и флакона да не е разкъсана.
2. Постава се една капка от разтвора в конюнктивалния сак на засегнатото око, като се внимава върхът на флакона да не докосва клепача или околните повърхности.
3. Затваря се плътно клепача и се притиска с пръст в областта на слъзната точка и назолакрималния канал за да се предотврати изтичането на разтвора в носа. По този начин се ограничава системната абсорбция и се предоставя възможност медикаментът да действа в окото.
4. Ако е необходимо поставяне на тимолол и в другото око, се повтарят всички стъпки.

#### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество, други бета-блокери или към някое от помощните вещества в състава на продукта (виж също точка 6.1);
- Реактивно заболяване на дихателните пътища, включително бронхиална астма, или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест



- Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, сино-атриален блок, AV блок II-III степен, неконтролиран с пейсмейкър, изявена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.

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

Както и при други, локално прилагани очни продукти, може да се очаква системна резорбция на лекарството. Поради наличието на бета-адренергичната съставка тимолол, могат да настъпят същите видове кардиоваскуларни, белодробни и други нежелани реакции, наблюдавани при системно прилаганите бета-блокери. Честотата на системни нежелани реакции след локално приложение е по-ниска, отколкото при системно приложение. За намаляване на системната абсорбция вижте т. 4.2.

##### *Сърдечни нарушения*

При пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. исхемична болест на сърцето, ангина на Prinzmetal и сърдечна недостатъчност) и хипотония, лечението с бета-блокери трябва да бъде критично оценено и трябва да се обсъди лечение с други активни вещества. Пациентите със сърдечно-съдови заболявания трябва да се наблюдават за признаци на влошаване на тези заболявания и за нежелани реакции.

Поради своя отрицателен дромотропен ефект, бета-блокерите трябва да се прилагат с внимание при пациенти с първа степен сърдечен блок.

Сърдечната недостатъчност трябва да бъде адекватно контролирана преди започване на терапия с тимолол капки за очи. Пациенти с анамнеза за тежко сърдечно заболяване трябва да бъдат наблюдавани за признаци на сърдечна недостатъчност и да се проследява честотата на техния пулс.

##### *Съдови нарушения*

Пациентите с тежки периферни циркулаторни разстройства/нарушения (напр. тежки форми на болест на Рейно или синдром на Рейно) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

##### *Респираторни нарушения*

Респираторни реакции, включително смърт, дължаща се на бронхоспазъм са съобщавани при пациенти с астма след приложение на някои бета-блокери за очно приложение.

Тимолол Вижън 5 mg/ml капки за очи, разтвор трябва да се използва с внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само в случаите, когато очакваната полза надвишава потенциалния риск.

##### *Хипогликемия/диабет*

Бета-блокерите трябва да се прилагат внимателно при пациенти, склонни към спонтанна хипогликемия или при пациенти с лабилен диабет, тъй като бета-блокерите могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

##### *Хипертиреозидизъм*

Лечението с бета-блокери може да маскира някои симптоми на хипертиреозидизъм (напр. тахикардия). Внезапното спиране на лечението може да доведе до влошаване на симптомите.

##### *Мускулна слабост*

Прилагането на бета-блокери може да влоши някои от симптомите на миастения гравис (диплопия, птоза, генерализирана слабост).

##### *Нарушения на роговицата*

Бета-блокерите за очно приложение могат да причинят сухота в очите. Пациентите с заболявания на роговицата трябва да бъдат лекувани внимателно.

##### *Други бета-блокери*

Пациентите, които получават системен бета-адренергичен блокер могат да получат допълнителен ефект както върху стойностите на ВОН, така и върху системните ефекти на бета-блокадата, ако



започнат локално лечение с тимолол. Не се препоръчва и едновременната употреба на два локални бета-блокери (вж. точка 4.5).

Има съобщения за развитие на кожни обриви и/или сухота в очите, свързани с употребата на бета-адренергични блокери. Случаите са редки и симптомите, обикновено изчезват при спиране на бета-блокера. Прекратяването на лечение с бета-блокери трябва да става постепенно.

#### *Анафилактични реакции*

По време на лечението с бета-блокери е възможно пациентите с анамнеза за атопия или тежки анафилактични реакции към различни алергени, да станат по-реактивни при случайна, терапевтична или диагностична повторна среща със същите алергени. В тези случаи обичайните дози адреналин или епинефрин, използвани за овладяване на анафилактичната реакция, могат да се окажат недостатъчни.

#### *Отлепване на хориоидеята*

Има съобщения за случаи на отлепена хориоидея при приложение на средства, потискащи продукцията на вътреочна течност (напр. тимолол, ацетазоламид) след филтриращи процедури.

#### *Хирургична анестезия*

Офталмологичните продукти с бета-блокиращо действие могат да блокират системните бета-агонистични ефекти на адреналина. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът получава тимолол.

Локалният тимолол по принцип се понася добре от пациентите с глаукома, носещи конвенционални твърди контактни лещи от полиметилметакрилат. Няма съобщения относно контактните лещи, направени от друг материал.

Продуктът съдържа бензалкониев хлорид като консервант, който може да предизвика дразнене на очите. Той може да се отложи по повърхността на меките контактни лещи или да ги обезцвети. По тази причина преди прилагането на Тимолол Вижън, меките контактни лещи трябва да се свалят и да се изчака поне 15 минути след накапването, преди да се поставят отново.

В случай на закритоъгълна глаукома, основната цел на лечението е да се отвори преднокамерният ъгъл. Това може да се постигне със свиване на зеницата с помощта на миотик. Тъй като локалният тимолол няма ефект върху зеницата, той трябва да се прилага в комбинация с миотици, а не самостоятелно, при пациентите със закритоъгълна глаукома.

При съпътстващо очно заболяване като инфекция, травма или хирургична намеса може да се наложи смяна на многодозовия флакон поради риск от замърсяване. Има съобщения за развитие на тежък бактериален кератит с опасност за зрението, вследствие използването на замърсен многодозов флакон, при пациенти с придружаващи заболявания на роговицата, конюнктивата или клепачите.

#### Педиатрична популация

Тимолол съдържащите капки за очи като цяло могат да бъдат използвани внимателно при педиатрични пациенти с глаукома (вж. точка 5.2).

Важно е родителите да бъдат информирани за потенциалните нежелани реакции, за да могат, ако се наложи да преустановят приложението. Симптомите, за които трябва да се следи са кашлица и затруднено дишане.

Поради вероятност от апнея и дишане тип Cheyne-Stokes, лекарственият продукт трябва да се използва с извънредно внимание при новородени, бебета и малки деца. За новородени, подложени на терапия с тимолол е полезен преносим апнея монитор.

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

Не са провеждани специфични проучвания за лекарствени взаимодействия с тимолол малеат.



Съществува възможност за допълнителни ефекти, водещи до хипотония и/или изразена брадикардия, когато бета-блокери за очно приложение се използват едновременно с перорални калциеви антагонисти, бета-блокери, антиаритмични медикаменти (като амиодарон), дигиталисови гликозиди, рауволфия алкалоиди, парасимпатикомиметици, гванетидин.

Въпреки, че тимолол капки за очи няма или има много слаб ефект върху размера на зеницата, съществуват данни за получаване на мидриаза, дължаща се на едновременната употреба на бета-блокери за очно приложение и адреналин (епинефрин).

Когато бета-блокери се прилагат при пациенти, получаващи лекарства с кетахоламин-изчерпващ ефект, като резерпин, 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.

Трябва да се отделя повече внимание при съвместната употреба на бета-адренергичен блокиращ агент, какъвто е тимолол, капки за очи, с перорални или интравенозни калциеви антагонисти, поради възможни атриовентрикуларни нарушения, левокамерна недостатъчност и хипотония. При пациенти с увредена сърдечна функция съвместната употреба трябва да се избягва. Произходът на нежеланите сърдечно-съдови ефекти зависят от вида на използвания калциев антагонист. Дериватите на дихидропиридина (нифедипин) могат да предизвикат хипотония, верапамил и дилтиазем по-често водят до нарушения на AV-проводимостта или левостранна сърдечна слабост, когато се използват едновременно с бета-блокери.

Ефектът на локалния тимолол върху понижаването на ВОН може да се усили, когато се използва заедно с миотици за локално приложение и/или системно прилагани инхибитори на карбоанхидразата.

Потенцирана системна бета-блокада (например брадикардия, депресия) може да се наблюдава по време на едновременната употреба на инхибитори на CYP2D6 (напр. хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Едновременното използване на бета-адренергичните блокиращи агенти и дигиталисови гликозиди може да има наслагващ се ефект в удължаването на AV-проводното време.

Оралните бета-блокери могат да обострят хипертония, която се явява като rebound феномен след спиране на лечение с клонидин. Няма данни за подобен ефект при локалния тимолол малеат.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на тимолол малеат при бременни жени. Тимолол Вижън 5 mg/ml, капки за очи, разтвор не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. За намаляване на системната абсорбция вижте т. 4.2.

Епидемиологичните проучвания не откриват малформативни ефекти, но показват риск от интраутеринно забавяне на растежа при перорално приложение на бета-блокери. В допълнение, наблюдавани са признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия) при новороденото, когато са прилагани бета-блокери до раждането. Ако Тимолол Вижън 5 mg/ml капки за очи се използва преди раждането, необходимо е новороденото да бъде внимателно наблюдавано през първите дни от живота.

##### Кърмене

Тимолол се открива в майчината кърма. Предвид възможните неблагоприятни последици за кърмачето, трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето или да се продължи. Тимолол Вижън 5 mg/ml капки за очи, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата за майката от лечението.

##### Фертилитет





Няма данни за ефекта на очно прилагания тимолол върху мъжкия и женски фертилитет.

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

Както при употребата на всички капки за очи, възможно е да се появи краткотрайно замъгляване или нарушение в зрението, които да повлияят на способността за шофиране или работа с машини. Ако при поставянето на капките се появи краткотрайно замъгляване на зрението или замайване, пациентът трябва да изчака ефектите да преминат преди да шофира или да работи с машини. Няма проучвания за въздействието на този лекарствен продукт върху способността за шофиране или работа с машини. Трябва, обаче да се има предвид възможността за поява на временно нарушение на зрението, което може да включва рефрактерни промени, диплопия, птоза, чести епизоди на леко и временно замъгляване на зрението, епизоди на замаяност или умора.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Подобно на други локално прилагани офталмологични лекарства, тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да доведе до нежелани ефекти, подобни на тези, които се наблюдават при системно приложение на бета-блокери. Честотата на нежеланите лекарствени реакции след локално очно приложение е по-ниска, отколкото при системно приложение. Следните нежелани реакции са наблюдавани при очно приложение на тимолол малеат в клинични изпитвания или от постмаркетингови доклади. Допълнителни нежелани реакции са докладвани в клинични изпитвания със системно приложен тимолол малеат, като могат да се считат за потенциални ефекти на очно приложен тимолол малеат. Също така са изброени наблюдавани нежелани лекарствени реакции в класа на офталмологични бета-блокери и които потенциално могат да се наблюдават при очното приложение на тимолол малеат.

##### *Нарушения на очите*

Очна употреба: белези и симптоми на очно дразнене (напр. парене, смъдене, сърбеж, сълзене, зачервяване), конюнктивит, блефарит, кератит, „сухо око”, намалена роговична чувствителност, замъглено зрение, корнеална ерозия. Зрителни нарушения, вкл. рефрактивни промени (поради спиране на миотичната терапия в някои случаи), диплопия, птоза, отлепване на хориоидеята след филтрационна хирургична процедура (вж. точка 4.4).

##### *Нарушения на ухото и лабиринта*

Очна употреба: шум в ушите.

##### *Сърдечни нарушения*

Очна употреба: брадикардия, гръдна болка, аритмия, сърдечен блок, застойна сърдечна недостатъчност, палпитации, сърдечен арест, сърдечна слабост, оток.

Системна употреба: AV блок (II или III степен), сино-атриален блок, белодробен оток, влошаване на артериална инсуфициенция, влошаване на ангина пекторис, вазодилатация.

##### *Съдови нарушения*

Очна употреба: клаудикацио, хипотония, Рейно-феномен, студени крайници.

##### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Очна употреба: бронхоспазъм (особено при пациенти с предшестващо бронхо-спастично заболяване), дихателна недостатъчност, диспнея, кашлица.

Системна употреба: хрипове.

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

Очна употреба: умора, астения.

Системна употреба: болки в крайниците, намалена издръжливост към физическа дейност.

##### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Очна употреба: алоpecia, псориазиформен обрив или изостряне на псориазис, кожен обрив.

Системна употреба: изпотяване, екسفолитивен дерматит.



*Нарушения на имунната система*

Очна употреба: системен лупус еритематодес, пруритус.

Системна употреба: белези и симптоми на алергични реакции, вкл. анафилаксия, ангиоедем, уртикария, генерализиран и локализиран обрив.

*Нарушения на нервната система*

Очна употреба: синкоп, мозъчно-съдов инцидент, мозъчна исхемия, главоболие, замаяност, усилване симптомите на миастения гравис, парестезии.

Системна употреба: виене на свят, локална слабост.

*Психични нарушения*

Очна употреба: депресия, безсъние, загуба на паметта, нощни кошмари.

Системна употреба: нарушения в концентрацията, чести сънища.

*Стомашно-чревни нарушения*

Очна употреба: гадене, диария, диспепсия, сухота в устата, , промяна във вкуса, коремна болка, повръщане.

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Очна употреба: намалено либидо, болест на Пейрон, сексуална дисфункция (напр. импотентност).

Системна употреба: затруднена микция.

*Нарушения на метаболизма и храненето*

Очна употреба: хипогликемия.

Системна употреба: хипергликемия,

*Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан*

Очна употреба: миалгия.

Системна употреба: артралгия.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Системна употреба: нетромбоцитопенична пурпура.

**Съобщаване на подозирани нежелани лекарствени 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

**4.9. Предозиране**

Симптоми:

Има данни за случайно, неумишлено предозиране с тимолол малеат за локална употреба. Наблюдават се системни нежелани реакции, подобни на тези при системното приложение на бета-блокери: световъртеж, главоболие, задух, брадикардия, бронхоспазъм, сърдечен спад (вж. точка 4.8).

Терапевтични мерки:

В случай на предозиране в окото, изплакнете окото (очите) с вода.



При случайно поглъщане, да се има в съображение приложението на активен въглен в рамките на 1 час след поглъщането. Като алтернатива може да бъде приложена стомашна промивка – при възрастни 1 час след поглъщане на животозастрашаваща доза. Проучванията показват, че тимолол малеат не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Ако настъпи предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо:

1. Симптоматична брадикардия – интравенозно приложение на атропин сулфат, от 0,25 до 2,0 mg за предизвикване на вагусова блокада. При неповлияване и персистиране на брадикардията трябва да се приложи внимателно интравенозно изопреналин. В рефрактерни случаи трябва да се обмисля приложението на сърдечен пейсмейкър.
2. Хипотония – прилага се симпатикомиметичен продукт като допамин, добутамин или норадrenalин. При неповлияване е добре да се използва глюкагон.
3. Бронхоспазъм – прилага се изопреналин. Може да се има предвид и допълнително лечение с аминофилин.
4. Остра сърдечна недостатъчност – незабавно се прилагат дигиталисови препарати, диуретици и кислород. При неповлияване се прилага интравенозно аминофилин, а при необходимост и глюкагон хидрохлорид.
5. Сърдечен блок (II или III степен) – интравенозен изопреналин или трансвенозен сърдечен пейсмейкър.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства. Антиглаукомни препарати и миотици.  
Бета-блокери.  
АТС код: S01ED01

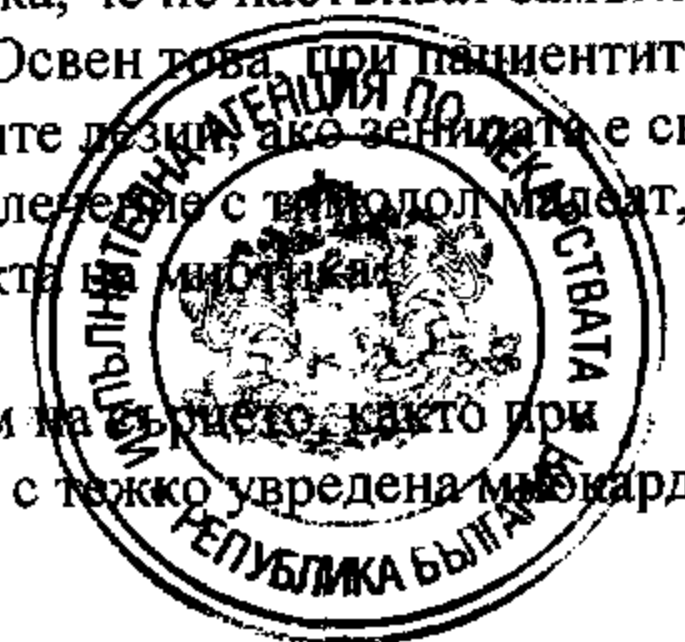
Тимолол малеат е неселективен ( $\beta_1$  и  $\beta_2$ ) бета-блокатор и няма значителна вътрешна симпатомиметична активност, депресиращ ефект директно върху миокарда и не притежава локална анестезираща активност (мембраностабилизиращ ефект).

Тимолол малеат се свързва обратимо с бета-адренергичния рецептор и така потиска обичайния биологичен отговор, който би се появил при стимулация на този рецептор. Този специфичен антагонизъм блокира стимулацията на бета-адренергичните рецептори от катехоламините, които са агонисти (имат бета-адренергична активност), независимо дали са с ендогенен или екзогенен произход. При повишаване концентрацията на агонистите се възстановява обичайния биологичен отговор и се осъществява обратимост на блокадата.

Тимолол малеат, капки за очи, когато е прилаган директно в окото, има редуциращо действие както върху повишеното, така и върху нормалното вътреочно налягане, независимо дали е съпроводено или не с глаукома. Повишеното ВОН е основен рисков фактор при патогенезата на глаукомната загуба на зрителното поле. Колкото по-високо е нивото на ВОН, толкова по-голяма е вероятността от загуба на зрителното поле и увреждане на оптичния нерв вследствие на глаукома.

За разлика от лечението с миотици, тимолол понижава вътреочното налягане без въздействие върху акомодацията, размера на зеницата или зрителната острота; така, че не настъпват замъглено или неясно зрение или нощна слепота, предизвикани от миотиците. Освен това, при пациентите с катаракта се избягва неспособността за виждане около лентикуларните лезии, ако зеницата е свита с миотици. Когато пациентите преминават от терапия с миотици, на лечение с тимолол малеат, може да се наложи корекция на рефракцията след като премине ефекта на миотиците.

Блокадата на бета-адренергичните рецептори намалява ударния обем на сърцето, както при здрави, така и при пациенти със сърдечно заболяване. При пациенти с тежко увредена миокардна





функция, блокадата на бета-адренергичните рецептори може да инхибира стимулиращия ефект на симпатиковата нервна система, необходим за поддържане на адекватна сърдечна функция (вж. точки 4.4 и 4.8).

Блокадата на бета-адренергичните рецептори в бронхите и бронхиолите води до повишаване на резистентността на въздушните пътища от несрещашата съпротива парасимпатикова активност. Подобен ефект е потенциално опасен при пациенти с астма или други бронхоспастични заболявания (вж. точки 4.4 и 4.8).

При някои пациенти е докладван намален отговор след продължителна терапия с тимолол.

#### Педиатрична популация

Налични са много ограничени данни за употребата на тимолол (0,25% и 0,5% два пъти дневно по една капка) за лечение при педиатрична популация за период до 12 седмици. Има публикувано едно малко двойно сляпо, рандомизирано клинично проучване, проведено при 105 деца (n=71) на възраст между 5 и 12 години, което показва, че тимолол е ефективен когато е приложен за краткотрайно лечение при първична конгенитална и първична ювенилна глаукома.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Първоначалният ефект на тимолол малеат за понижаване на ВОН, обикновено настъпва бързо, около 30 минути след локално приложение в окото.

Максималният ефект се наблюдава, обикновено един или два часа след това, а значително понижаване на вътреочното налягане може да бъде поддържано за период, с продължителност до 24 часа след локално приложение в окото.

Фармакокинетични проучвания с тимолол-съдържащи лекарствени продукти за локално приложение показват системна резорбция. След локално, двукратно приложение на тимолол 0,5% разтвор за очно приложение, средна пикова плазмена концентрация след сутрешна доза е 0,46 ng/ml, а след следобедната доза – 0,35 ng/ml.

#### Педиатрична популация

Както вече беше потвърдено чрез данните, натрупани при възрастни, 80% от всяка капка преминава през назолакрималната система, където бързо се абсорбира в системната циркулация чрез назалната мукоза, конюнктивата, назолакрималния канал, орофарингса и стомаха или кожата от слъзния поток.

Поради факта, че обемът на кръвта при деца е по-малък, отколкото при възрастни, трябва да се вземе предвид по-голямата циркулация. Освен това, новородените имат недоразвити пътища на метаболитните ензими и това може да увеличи времето за елиминиране и съответно потенциалните нежелани ефекти.

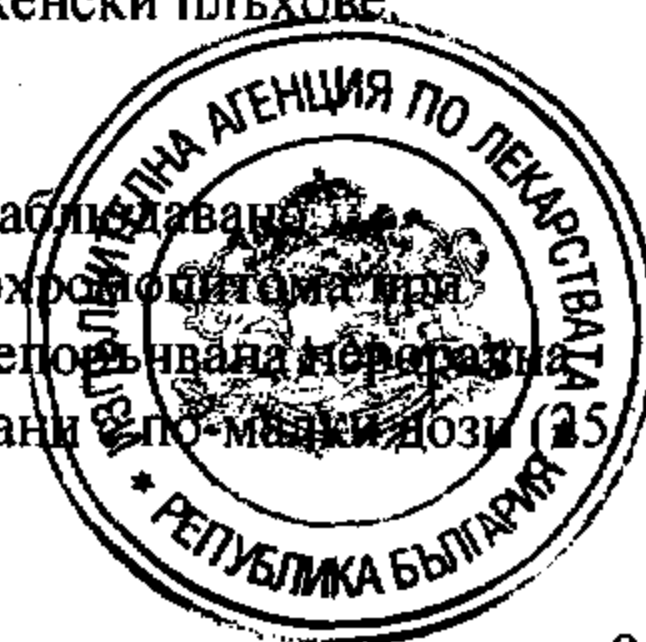
Ограничените данни показват, че плазмените нива на тимолол при деца след 0,25% силно превишават тези при възрастни след 0,5%, особено при бебета и се предполага, че съществува по-голям риск от нежелани реакции, такива като бронхоспазъм и брадикардия.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са наблюдавани нежелани реакции от страна на очите при зайци и кучета, на които им е прилаган тимолол малеат, разтвор за очна употреба, за една или две години. Пероралната LD<sub>50</sub> на лекарствения продукт е, съответно 1190 и 900 mg/kg, за женски мишки и женски плъхове.

#### Карциногенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета

При 2 годишно перорално приложение на тимолол малеат при плъхове е наблюдавано статистически значимо (P<0,05) повишаване на случаите на адrenalна феохромоцитомата при мъжки плъхове, третирани с 300 mg/kg/дневно (300 пъти максималната препоръчвана перорална доза при човека). Подобни ефекти не са наблюдавани при плъхове, третирани с по-малки дози (25 или 100 пъти максималната препоръчвана перорална доза при човека).



При перорално приложение при мишки, по време на 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 500 mg/kg/дневно (500 пъти максималната препоръчвана перорална доза при човека), но не и при 5 или 50 mg/kg/дневно. В последващо изследване върху женски мишки, пост-мортем са потвърдени данните за статистическо повишаване на случаите на белодробни тумори при доза 500 mg/kg/дневно.

Повишената честота на аденокарцинома на млечната жлеза се свързва с повишаване нивата на серумния пролактин, което се наблюдава при женски мишки, третирани с тимолол в доза 500 mg/kg/дневно, но не и при 5 или 50 mg/kg/дневно. По-чести случаи на аденокарцином на млечната жлеза при гризачи са наблюдавани и при прилагането на други лекарствени средства, които повишават серумни пролактин, но връзката между висок серумен пролактин и тумори на млечната жлеза не се установява при хората. В допълнение, при възрастни жени, приемали перорални дози до 60 mg тимолол малеат, което е максималната препоръчвана 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, приложените максимални концентрации тимолол, 5000 или 10 000 mcg/плака, са свързани със статистически значимо повишаване ( $P < 0,05$ ) на обратните мутации, наблюдавани при тестваната клетъчна линия TA100 (при 7 реплицирани изследвания), но не и при останалите 3 вида клетки. При изследванията с щамът TA100 не са установени дозо-зависими ефекти, както и не е достигнато съотношение 2 между изследвани и 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.

#### Тератогенност

Изследванията за тератогенност на тимолол при мишки и зайци, третирани с дози до 50mg/kg/дневно (50 пъти над максималната препоръчвана перорална 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 перорална доза при човека) са токсични за майките при мишки и водят до повишен брой на фетални резорбции. Повишаване на феталните резорбции се наблюдава и при зайци, третирани с дози 100 пъти над максималната препоръчвана перорална доза при човека, без да е наблюдавана токсичност за майката.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Бензалкониев хлорид  
Натриев дихидроген фосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хидроксид  
Хипромелоза  
Вода за инжекции

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо



### **6.3. Срок на годност**

2 (две) години.

28 (двадесет и осем) дни след първоначалното отваряне на флакона.

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

При температура под 25°C

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Бяла пластмасова бутилка с апликатор-капкомер, затваряща се с капачка на винт със защитен пръстен.

1 (една) бутилка, заедно с листовка за пациента в картонена кутия.

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

Няма специални изисквания

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Антибиотик-Разград АД

Бул. Априлско въстание, 68; Офис 201

7200, Разград, България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20120196

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

03.04.2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март, 2017

