

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

TIMOPTIC-XE®
(timolol maleate, MSD)



MERCK SHARP & DOHME IDEA INC.*

Търговско представителство - София
бул. Евлоги Георгиев 51, София 1000
тел. :359 (2) 9631076
факс: 359 (2) 9631174

* Филиал на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TIMOPTIC-XE^{®†} (timolol maleate, MSD)
(ТИМОПТИК-ХЕ) Капки за очи, разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър съдържа timolol maleate в количество, еквивалентно на 2.5 или 5 mg timolol.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор за локално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Редукция на повишеното интраокулярно налягане при пациенти с:

- очна хипертензия
- хронична открито-ъгълна глаукома
- афакия и глаукома
- вторична глаукома (някои случаи)

-тесни промоториуми и анамнеза за спонтанно или ятрогенно причинено затваряне на тесните ъгли на другото око, за което е необходимо редукция на вътреочното налягане (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при използване).

4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Обикновено, първоначалната доза е една капка от 25 %TIMOPTIC-XE в засегнатото(тите) око (очи), един път дневно. Ако тя не предизвика адекватен терапевтичен отговор, може да бъде променена на една капка от 0.5 % TIMOPTIC-XE, един път дневно в засегнатото(тите) око (очи). Затвореното шишенце се обръща наопаки и се разклаща преди всяка употреба. Не е необходимо да се разклаща повече от веднъж.

При необходимост, едновременно с TIMOPTIC-XE, може да се използват други медикаменти, намаляващи вътреочното налягане. Прилагането на два бета-адренергични блокера не се препоръчва (виж 4.4 Специални предупреждения и

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



предпазни мерки при използване). Прилагането на други локални медикаменти трябва да става не по-малко от 10 минути преди това на TIMOPTIC-XE.

ПРЕНАСОЧВАНЕ НА ПАЦИЕНТА ОТ ДРУГА ТЕРАПИЯ

Когато пациентът се пренасочва от TIMOPTIC към TIMOPTIC-XE, TIMOPTIC трябва да се прекъсне след подходяща дозировка в един ден и третирането със същата концентрация TIMOPTIC-XE - да започне на следващия ден.

Когато пациентът се пренасочва от друг локален бета-блокатор, последният трябва да се спре след подходяща дозировка в един ден, а третирането с TIMOPTIC-XE да започне на следващия ден с една капка от 0.25 % TIMOPTIC-XE, един път дневно в засегнатото око. Дозата може да бъде увеличена, ако първоначалната не предизвика адекватен терапевтичен отклик.

Когато пациентът се пренасочва от единичен антиглаукомен агент, различен от локален бета-адренергик, прилагането му трябва да се продължи и да се добави по една капка от 0.25 % TIMOPTIC-XE, един път дневно, във всяко засегнато око. На следващия ден трябва да се прекъсне първоначалното антиглаукомно лекарство и да се продължи TIMOPTIC-XE. Ако терапевтичният отговор не е достатъчен, дозировката може да се замени с 0.5% TIMOPTIC-XE.

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

TIMOPTIC-XE е противопоказан при пациенти с:

- Бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, или тежко хронично обструктивно белодробно заболяване.
- Синусова брадикардия; атриовентрикуларен блок от втора и трета степен; изявена сърдечна недостатъчност; кардиогенен шок.
- свръхчувствителност към някой от компонентите на този продукт.

4.4 СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Това лекарство, както и другите, локално прилагани очни капки, може да се абсорбира от целия организъм.

Подобни нежелани реакции, открити при системно прилагане на бета-блокери, могат да се появят и при локално приложение.

Сърдечната недостатъчност трябва внимателно да се контролира преди започване на терапията с TIMOPTIC-XE. При пациенти с анамнеза за тежко сърдечно заболяване, трябва да се търсят белези на сърдечна недостатъчност и да се следи честотата на пулса.

След прилагане на бета-блокери, има данни за дихателни усложнения, включително смърт, дължаща се на бронхоспазм при пациенти с астма.



сърдечни усложнения, включително редки случаи на смърт, свързана със сърдечната недостатъчност. Това са потенциални усложнения от терапията с TIMOPTIC-XE.

Пациентите, които вече са приемали орално бета-блокери и им се дава TIMOPTIC-XE трябва да се наблюдават за възможен адитивен ефект, както върху вътреочното налягане, така и върху познатите системни ефекти на бета блокадата. Използването на два локални бета-блокера не се препоръчва.

При пациенти със закрито-ъгълна глаукома, непосредствената цел на лечението е да се отвори ъгъла. Това изисква свиване на зеницата с миотик. Timolol maleate има малък ефект или не оказва такъв върху зеницата. Ако TIMOPTIC-XE се използва за редуциране на повишеното вътреочно налягане, при закрито-ъгълна глаукома това трябва да става заедно с миотик, а не самостоятелно.

Докладвано е отлепяне на хориоидеята при приемането на течна супресорна терапия (пр., timolol, acetazolamide) след филтрационни процедури.

TIMOPTIC-XE не е изследван при пациенти, които носят контактни лещи. При клинично изследване, времето, необходимо за елиминиране на 50 % от gellan solution от окото е било до 30 минути.

РИСК ОТ АНАФИЛАКТИЧНА РЕАКЦИЯ

Докато взимат бета-блокери, пациентите с анамнеза за атопия или анамнеза за тежка анафилактична реакция към много алергени, могат да реагират в по-голяма степен на повторното подлагане на тези алергени - било то инцидентно, диагностично или терапевтично. Такива пациенти могат да не реагират на обичайните дози епинефрин, използвани за лечение на анафилактичните реакции.

УПОТРЕБА ПРИ ДЕЦА

Timolol maleate, под формата на очни капки, е ефикасен и добре поносим при деца; формата на timolol maleate, намираща се в TIMOPTIC-XE, обаче, не е изследвана за педиатричната възраст.

4.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ МЕДИКАМЕНТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Въпреки че, прилаганият самостоятелно timolol maleate, има малък или никакъв ефект върху големината на зеницата, при едновременната терапия с епинефрин, има сведения за случаи на мидриаза. Възможността от мидриаза съществува при едновременната терапия с TIMOPTIC-XE и епинефрин.

Възможности за адитивни ефекти и предизвикване на хипотензия и/или брадикардия съществуват, когато TIMOPTIC-XE се прилага заедно с калциеви антагонисти, лакаства, намаляващи катехоламините или друг бета-блокери.



Оралните бета блокери могат да обострят рефлекторната "rebound" хипертония, която следва след прекратяване терапията с clonidine (клонидин).

4.6 БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

УПОТРЕБА ПРИ БРЕМЕННОСТ

TIMORTIC-XE не е изследван при бременни жени. Употребата на TIMORTIC-XE изисква очакваният благоприятен ефект да надхвърля възможните опасни последици.

УПОТРЕБА ПРИ КЪРМЕНЕ

Timolol се наблюдава в майчиното мляко. Поради възможността от сериозни неблагоприятни реакции от TIMORTIC-XE при кърмачетата, необходимо е да се избере между прекъсване на кърменето и спиране на лекарството, като се вземе пред вид значението на лекарството за майката.

4.7 ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

След инстилацията, появата на краткотрайно замъглено виждане - от 30 секунди до 5 минути и на евентуални зрителни смущения може да се отрази неблагоприятно върху способността за осъществяване на отговорни дейности като работа с машини и шофиране.

4.8 НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Обикновено, TIMORTIC-XE се понася добре. Най-често срещаното оплакване, свързано с лекарството, по време на клиничните изследвания е краткотрайното замъглено виждане (6.0%), което продължава от 30 секунди до 5 минути след инстилацията.

При паралелно активно лечение по време на контролни клинични изследвания, с честота най-малко 1%, са се появили следните вероятни, възможни или определено свързани с лекарството нежелани реакции:

Очни

Парене и смъдене, конюнктивална инекция, сълзене, усещане за чуждо тяло, сърбеж.

Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции са докладвани за тази или друга форма на timolol maleate, както от клиничните изследвания, така и след като лекарството е пуснато на пазара:

Сетивни органи

Белези и симптоми на дразнене в очите, включващи конюнктивит, блефарит, кератит и намалена корнеална чувствителност и сухота в очите. Зрителните смущения, включващи рефрактивни промени (в някои случаи, дължащи се на спиране на терапията с миотици), двойно виждане и притока



Отлепяне на хориоидеята, вследствие на филтрационна хирургия (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при използване). Шум в ушите.

Сърдечно-съдови

Брадикардия, аритмия, хипотензия, припадък, сърдечен блок, цереброваскуларен инцидент, церебрална исхемия, конгестивна сърдечна недостатъчност, сърцебиене, спиране на сърцето, едем, клаудикация, феномен на Рейно, студенина на ръцете и краката. ✓

Дихателни

Бронхоспазъм (предимно при пациенти, които отпреди са имали бронхоспастично заболяване), дихателна недостатъчност, диспнея, кашлица.

Общи реакции

Главоболие, астения, умора, болки в гръдния кош.

Кожни

Алоpecia, псориазиформен обрив или обостране на псориазис.

Реакции на свръхчувствителност

Признаци и симптоми на алергични реакции, включващи анафилаксия, ангиоедем, уртикария, ограничен и генерализиран обрив. ✓

Невромускулни

Увеличаване белезите и симптомите на тежка псевдопаралитична миастения. ✓

Нервна система/Психиатрични

Замаяност, депресия, безсъние, кошмари, загуба на паметта, парестизия.

Храносмилателни

Гадене, диария, диспепсия, сухота в устата.

Урогенитални

Намалено либидо, Болест на Peyronie

Имунологични

Системен лупус еритематозус

Потенциални нежелани ефекти

Нежеланите ефекти, докладвани в клиничната практика със системен timolol maleate могат да се считат за потенциални нежелани ефекти на очния timolol maleate.

Нежелани ефекти с неизвестна причинно-следствена връзка

Докладвани са следните нежелани реакции, но за тях не е установена причинна връзка с терапията с timolol maleate: афакиен цистиден макуларен едем, носна конгестия, анорексия, ефекти върху ЦНС (напр. промени в поведението, включващи объркване, халюцинации, безпокойство, дезориентация).



Средна промяна във вътреочното налягане (mm Hg) в сравнение с базовото ниво на границата между две дози (непосредствено преди сутрешната доза) за последната седмица от двойно-сляпото изследване

КОНЦЕНТРАЦИИ	TIMOPTIC-XE (n)	TIMOPTIC (n)	Седмица
0.25%	-5.8 (94)	-5.9 (96)	12
0.25%	-6.0 (74)	-5.9 (73)	12
0.50%	-8.3 (110)*	-8.2 (111)*	12
0.50%	-5.6(189)	-6.3 (94)	24
0.50%	-6.4 (212)	-6.1 (109)	24

*Базовото вътреочно налягане е било повишено в сравнение с други изследвания заради по-високото вътреочно налягане на пациенти с псевдоексфолиативна глаукома.

Действието на timolol maleate, обикновено, започва бързо като се появява, приблизително, 20 минути след нанасяне на окото.

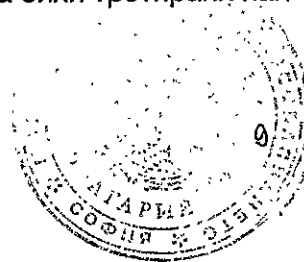
При TIMOPTIC-XE, максималната редукция се появява след два до четири часа. Значимото намаляване на вътреочното налягане продължава 24 часа, както при 0.25%, така и при 0.5% TIMOPTIC-XE.

В сравнение с 0.5% TIMOPTIC, прилаган два пъти дневно, по време на три клинични изследвания, 0.5% TIMOPTIC-XE, прилаган един път дневно, редуцира в по-малка степен средната сърдечна честота и по-рядко предизвиква брадикардия (виж СПЕЦИФИЧНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА). Средната редукция на сърдечната честота, на границата между две дози (24 часа след дозата TIMOPTIC-XE и 12 часа след дозата TIMOPTIC), е била 0.8 удара в минута за TIMOPTIC-XE и 3.6 удара в минута за TIMOPTIC; докато два часа след дозата, средната редукция е била сравнима (3.8 удара в минута за TIMOPTIC-XE и 5 удара в минута за TIMOPTIC).

Timolol maleate е неселективен блокер на бета-адренергичните рецептори, който няма значимо свойствено симпатикомиметично, директно миокард-депресантно или локално анестетично (мембрано-стабилизиращо) действие.

За разлика от миотиците, timolol maleate редуцира вътреочното налягане като оказва малък или не оказва ефект върху акомодацията или размера на зеницата. Поради това, промените в остротата на зрението, дължащи се на увеличената акомодация не са често срещани, а слабото или замъглено виждане, както и нощната слепота, причинени от миотиците, на са явно изразени. Освен това, при пациенти с катаракти, се предотвратява невъзможността за виждане около лещовидните опакитети, когато зеницата е свита от миотиците. Когато се сменя терапията на пациента от миотици на TIMOPTIC-XE, може да се наложи рефракция след като отминат ефектите на миотиците.

Както и при другите лекарства срещу глаукома, за някои пациенти е докладван намален отговор към timolol maleate след продължителна терапия. По време на клинични изследвания с TIMOPTIC, при които 164 пациенти са били третирани най-



нервност, сънливост и други психични смущения), хипертония, ретроперитонеална фиброза и псевдопемфигид.

4.9 ПРЕДОЗИРАНЕ

Докладвани са неумишлени случаи на свръхдозироване с TIMOPTIC, водещи до системни ефекти, подобни на тези, наблюдавани при системните форми на бета-блокиращите средства, като главозамайване, главоболие, задух, брадикардия, бронхоспазм, и сърдечен арест (виж също така 4.8 Нежелани лекарствени реакции и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група

Блокер на бета-адренергичните рецептори.

Механизъм на действие

Не е категорично установен точният механизъм на timolol maleate на понижаване вътреочното налягане. Флуоресцентно и тонографско изследване показват, че доминиращото действие е свързано с редуциране формирането на течност. При някои изследвания, обаче, се наблюдава и лесно изтичане.

Пренасящото вещество на TIMOPTIC-XE съдържа силно пречистен анионен хетерополизахарид, произведен на gellan gum. Водните разтвори на gellan gum образуват чиста прозрачна утайка с ниски полимерни концентрации при наличието на катиони. Когато TIMOPTIC-XE има контакт с прекорнеалния съзлив филм, той се превръща в утайка, която увеличава времето на контакт на лекарството с окото.

Фармакодинамични свойства

При контролни, двойно-маскирани полииклинични изследвания с паралелно третиране на пациенти с нелекувано повишено вътреочно налягане, по-голямо от 22 mm Hg на едното или двете очи, 0.25% и 0.5% TIMOPTIC-XE, прилагани един път дневно, имат понижаваш ефект върху вътреочното налягане, еквивалентен на същите концентрации TIMOPTIC, прилагани два пъти дневно. (Виж долуизложената таблица).

За петте независими сравнителни изследвания, посочени в таблицата долу, първоначалният критерий е вътреочно налягане, по-голямо от 22 mm Hg на едното или на двете очи, след едноседмичен период на прочистване за повечето антиглаукомни медикаменти и до три седмици за очните бета-адренергични антагонисти. Използваната дозировка е била една капка TIMOPTIC-XE във всяко засегнато око, един път дневно срещу една капка TIMOPTIC във всяко засегнато око, два пъти дневно.



малко 3 години, не е наблюдавана значителна разлика в средното вътреочно налягане след първоначалното стабилизиране. Това показва, че понижаващият ефект на timolol maleate върху вътреочното налягане се поддържа добре.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

При изследване на плазмените концентрации на timolol, системното излагане на организма на timolol е било по-малко, когато здрави доброволци са приемали 0.5% TIMOPTIC-XE един път дневно, отколкото, когато са приемали 0.5% TIMOPTIC два пъти дневно.

5.3 ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Не са наблюдавани неблагоприятни очни ефекти при маймуни и зайци, на които е прилаган локално TIMOPTIC-XE в продължение на, респективно, 12 месеца и един месец. Оралната LD₅₀ на timolol при женски мишки и женски плъхове е, съответно, 1190 и 900 mg/kg. Оралната LD₅₀ на gellan gum при плъхове е по-голяма от 5000 mg/kg.

По време на две-годишно изследване с орален timolol maleate при плъхове, е наблюдавано статистически значимо ($p < 0.05$) увеличение в честотата на надбъбречни феохромоцитомии при мъжки плъхове, на които са прилагани 300 mg/kg/дневно (300 пъти максималната препоръчвана доза* при хората). Подобни промени не са забелязани при плъховете, когато са им прилагани дози, еквивалентни на 25 или 100 пъти максималната препоръчвана орална доза при хората.

При орално изследване, продължило през целия живот на мишки, е имало статистически значими ($p < 0.05$) увеличения в инцидентите на доброкачествени и злокачествени белодробни тумори, доброкачествени маточни полипи и аденокарцином на млечната жлеза при женски мишки, третирани с 500 mg/kg дневно (500 пъти максималната препоръчвана доза при хората), но не са се появили при 5 или 50 mg/kg дневно. Статистически значимо увеличение в инцидентите на белодробни тумори при 500 mg/kg дневно е наблюдавана и при последващо изследване с женски мишки, при което опитите след смъртта са били ограничени до матката и белите дробове.

*Максималната препоръчвана дневна орална доза timolol е 60 mg. Една капка от 0.5% TIMOPTIC-XE съдържа около 1/300 от тази доза, което е, около, 0.2 mg.

Увеличената поява на аденокарцином на млечната жлеза е свързана с повишенията на серумния пролактин, които се появяват при женските мишки, третирани с 500 mg/kg timolol, но не се появяват при дози от 5 или 50 mg/kg дневно. Увеличените инциденти на аденокарцином на млечната жлеза при гризачите се свързва с прилагането на няколко други терапевтични лекарства, които повишават серумния пролактин, но не е установена корелативна връзка между нивата на серумния пролактин и туморите на млечната жлеза при хората. Освен това, нямамо е клинично важни промени в серумния пролактин на зрели



жени, които са приемали орални дози до 60 mg timolol maleate, максималната препоръчвана орална доза за хората.

При орално изследване с gellan gum, прилаган на плъхове в продължение на 105 седмици в концентрации до 5% от тяхната храна и на мишки - в продължение на 96-98 седмици в концентрации до 3% от тяхната храна, не са наблюдавани явни белези на токсичност и увеличение в инцидентите на тумори.

Timolol maleate не е показал мутагенни свойства, когато е изследван *in vivo* (мишка) в микронуклеарен тест и цитогенетичен опит (доза до 800 mg/kg) и *in vitro* в изследване на неопластичната клетъчна трансформация (до 100 mcg/ml). В тестовите на Ames, най-високите използвани концентрации timolol - 5000 или 10000 mcg/plate, се свързват със статистически значими повишения ($p < 0.05$) на ревертантите, наблюдавани при tester strain TA100 (в седем точно копирани опита), но не и в оставащите три strain. При оценка на tester strain TA100 не бе наблюдавана свързана с дозата взаимовръзка, нито отношението на теста спрямо контролните реверанти достигна 2. Отношение 2 обичайно се счита за критерий за положителен тест на Ames.

Gellan gum не е показвал мутагенни свойства, когато е изследван *in vivo* (мишка) в микронуклеарен опит с използването на дози до 450 mg/kg. Освен това, gellan gum не е бил забележимо мутагенен в следните *in vitro* опити:

1) изследване на ДНК-синтеза при хепатоцити на плъх, 2) Изследване на мутагенезата при V-79 клетки от бозайник и 3) изследване на хромозомните аберации на яйчникова клетка от Китайски хамстер.

В тестовите на Ames gellan gum (в концентрации до 1000 mcg/plate, което е лимитът на неговата разтворимост) не е предизвикало 2 пъти или по-голямо увеличение в реверантите, в сравнение с контролния разтвор. Следователно, той не е забележимо мутагенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 СПИСЪК НА НЕАКТИВНИТЕ СЪСТАВКИ НА TIMOPTIC-XE 0.25%/0.5%, съответно

GELRITE 6.00/6.00, Mannitol 40.50/45.00 mg/ml EP, USP, Tromethamin 1.82/0.91 mg/ml USP, Benzododecin bromide 0.12/0.12 mg/ml, Aqua ad Injectabile or purified qs 1.00 ml EP, USP.

6.2 НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Няма

6.3 СРОК НА ГОДНОСТ

24 месеца

6.4 СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ СЪХРАНЕНИЕ



Да се съхранява при температура под 25° C. Да се избягва замразяване. Да се пази от светлина.

6.5 ВИД И СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА

Петмилиметровият ALP флакон е овален, полупрозрачен, от полиетилен с ниска плътност с разграфен капкомер и оранжево оцветена полипропиленова капачка. Капкомера и капачката са покрити с полупрозрачна предпазна капачка.

OCUMETER Plus Ophtalmic Dispenser.* Той се състои от прозрачен, високоплътен полиетиленов контейнер със запечатан капкомер, пластична мензуро-подобна част, която е нагнетена за диспенсирание на капките, и покритие от две части. Плътната, бяла запушалка от две части прониква в горния край на флакона след началното използване, след което се затваря, за да подсили пропускане на единична капка при употреба. Доказателство, че не е отворен контейнера са два перфорирани наконечника на етикета, покриващи част от капачката.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА/МАНИПУЛАЦИЯ

Обърнете шишенцето наопаки и го разклатете добре преди използване. Не е необходимо да разклащате контейнера повече от един път.

7. Притежател на лиценз:

MSD IDEA INC.,
Глатбруг - Швейцария

8. Номер на Сертификата за регистрация
9400199/21.04.95

9. Дата на последна ревизия на текста
Юни 2002 година.

* Не всички опаковки може да са налични на пазара

