

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Timolol Rompharm 5 mg/ml picături oftalmice soluție

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține timolol 5,0 mg (sub formă de maleat de timolol).

Excipient cu efect cunoscut:

Un ml soluție conține clorură de benzalconiu 0,1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice soluție

Soluție limpede, incoloră, practic lipsită de particule vizibile.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Timolol Rompharm 5 mg/ml picături oftalmice soluție este indicat pentru reducerea presiunii intraoculare crescute la:

- pacienții cu hipertensiune intraoculară;
- pacienții cu glaucom cu unghi deschis (cronic simplu);
- pacienții fără cristalin (afakici) cu glaucom;
- unii pacienți cu glaucom secundar;
- pacienții cu glaucom cu unghi închis și antecedente de glaucom cu unghi închis, apărut spontan sau indus iatrogen, la ochiul opus, la care ar fi necesară reducerea presiunii intraoculare (vezi pct. 4.4);
- ca terapie concomitentă la pacienții cu glaucom congenital, care nu sunt bine controlați cu alte medicamente antiglaucomatoase.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### Utilizare la adulți

Doza inițială recomandată este de o picătură soluție Timolol Rompharm 2,5 mg/ml în sacul conjunctival al ochiului afectat (ochilor afectați) de două ori pe zi. Dacă răspunsul clinic nu este adecvat, doza poate fi modificată cu o concentrație superioară, respectiv se va administra o picătură de soluție Timolol Rompharm 5 mg/ml în sacul conjunctival al ochiului afectat (ochilor afectați) de două ori pe zi.

Dacă medicul oftalmolog consideră necesar, Timolol Rompharm 5 mg/ml poate fi administrat în asociere cu unul sau mai multe tratamente antiglaucomatoase (cu administrare topică și/sau sistemică). Nu se recomandă asocierea a două medicamente beta-blocante sub formă de picături oftalmice (vezi pct. 4.4).

Răspunsul terapeutic la Timolol Rompharm, în ceea ce privește stabilizarea presiunii intraoculare, poate dura câteva săptămâni; prin urmare, monitorizarea tratamentului trebuie să includă evaluarea presiunii intraoculare după o perioadă de tratament de aproximativ patru săptămâni. Dacă presiunea intraoculară este menținută la niveluri satisfăcătoare, se poate recurge în cazul multor pacienți, la administrarea zilnică a unei singure picături de Timolol Rompharm.

#### Înlocuirea unui alt tratament antiglaucomatos administrat anterior

Când se utilizează Timolol Rompharm pentru înlocuirea unui alt medicament antiglaucomatos de tip beta-blocant sub formă de picături oftalmice, administrarea acestor picături oftalmice trebuie întreruptă după o zi întreagă de tratament, iar tratamentul cu Timolol Rompharm trebuie inițiat în ziua următoare, prin administrarea unei picături de concentrație Timolol Rompharm 2,5 mg/ml în ochiul afectat (ochii afectați), de două ori pe zi. Dacă răspunsul clinic nu este corespunzător, doza poate fi crescută la o picătură de Timolol Rompharm 5 mg/ml de două ori pe zi.

Dacă Timolol Rompharm este administrat pentru a înlocui o asociere de tratamente antiglaucomatoase, aceste medicamente trebuie întrerupte pe rând.

Dacă medicamentul antiglaucomatos înlocuit nu este un beta-blocant sub formă de picături oftalmice, tratamentul cu acest medicament trebuie continuat iar Timolol Rompharm 2,5 mg/ml trebuie administrat în doză de o picătură în ochiul afectat (ochii afectați), de două ori pe zi. În ziua următoare, se va opri complet administrarea medicamentului precedent și se continuă tratamentul cu Timolol Rompharm 2,5 mg/ml. Dacă este necesară o doză mai mare de timolol, se administrează o picătură de soluție Timolol Rompharm 5 mg/ml în fiecare ochi de două ori pe zi.

Când Timolol Rompharm este utilizat pentru a înlocui un medicament care produce mioză sub formă de picături oftalmice, testarea refracției se poate dovedi necesară când efectele medicamentului care produce mioză au dispărut.

#### Utilizare la vârstnici

Există o vastă experiență privind utilizarea timololului sub formă de picături oftalmice la pacienți vârstnici. Recomandările de mai sus privind dozajul reflectă datele clinice derivate din această experiență.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Timolol Rompharm la prematuri și nou-născuți nu a fost încă stabilită. Nu se recomandă utilizarea Timolol Rompharm la acești pacienți până când nu vor fi disponibile date suplimentare.

Datorită lipsei de informații, timolol poate fi recomandat la copii cu glaucom congenital primar și glaucom juvenil primar doar pentru o perioadă de tranziție până la intervenția chirurgicală.

În mod obișnuit se va începe tratamentul cu o picătură de Timolol Rompharm 2,5 mg/ml la 12 ore în ochiul afectat (ochii afectați) în asociere cu alte medicamente antiglaucomatoase. Doza poate fi crescută la o picătură de Timolol Rompharm 5 mg/ml la 12 ore în ochiul afectat (ochii afectați).

Medicul oftalmolog trebuie să evalueze riscurile și beneficiile atunci când a fost luat în considerare tratamentul cu timolol la copii. Un istoric detaliat și examinarea clinică pentru a determina prezența unor boli sistemice trebuie să precedă utilizarea de picături oftalmice cu timolol.

#### Mod de administrare

Pentru administrare oftalmică.

Soluția oftalmică pe bază de timolol trebuie instilată în sacul conjunctival al ochiului afectat.

După administrare, pacienții trebuie instruiți să utilizeze ocluzia nazolacrimonă sau închiderea ușoară a pleoapelor timp de 2 minute. Aceasta poate determina scăderea reacțiilor adverse sistemice și creșterea efectului local.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare topică oftalmică, celelalte medicamente trebuie administrate separat la interval de cel puțin 15 minute (vezi pct. 4.5).

Pentru a evita contaminarea picurătorului și a soluției, pacienții trebuie instruiți să evite atingerea vârfului picurătorului de ochi, de pleoape sau alte suprafețe.

### **4.3 Contraindicații**

Trebuie avute în vedere contraindicațiile medicamentelor beta-blocante administrate pe cale generală, deși efectele sistemice ale beta-blocantelor sunt rar observate în cazul instilării oculare:

- hipersensibilitate la maleat de timolol, la alte medicamente beta-blocante sau la oricare dintre excipienții medicamentului enumerați la pct 6.1,
- astm bronșic sau antecedente de astm bronșic,
- bronhopneumopatie obstructivă cronică severă,
- boală sinusală (incluzând bloc sinoatrial),
- bradicardie (< 45 - 50 de bătăi pe minut),
- bloc atrio-ventricular de gradul II sau III,
- insuficiență cardiacă necontrolată prin tratament, șoc cardiogen.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Oculare

Similar oricărui tratament antiglaucomatos, se recomandă determinarea periodică a presiunii intraoculare și examinarea corneei.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a două medicamente beta-blocante sub formă de picături oftalmice (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate erupții cutanate și/sau xeroftalmie asociate cu utilizarea de betablocanți. Incidența acestor reacții este mică și în cele mai multe cazuri au dispărut odată cu întreruperea administrării medicamentului beta-blocant. Întreruperea medicamentului trebuie luată în considerare dacă orice reacție de acest tip nu poate fi explicată într-un alt mod. Întreruperea tratamentului betablocant trebuie făcută gradual.

După tratamentul chirurgical al glaucomului, cu administrare de medicamente antiglaucomatoase care scad secreția umorii apoase (timolol, acetazolamidă), s-au raportat cazuri de dezlipire a coroidei însoțită de hipotonie oculară.

La pacienții cu glaucom cu unghi închis obiectivul imediat al tratamentului este redeschiderea unghiului. Dacă Timolol Rompharm este administrat pentru scăderea presiunii intraoculare la pacienți cu glaucom cu unghi închis, acesta nu trebuie administrat în monoterapie; Timolol Rompharm trebuie utilizat în asociere cu un medicament care produce mioză pentru a obține constricția pupilară, deoarece timololul nu are efect asupra pupilei.

#### Generale

Trebuie avute în vedere atenționările și precauțiile legate de medicamentele beta-blocante administrate pe cale generală, deși efectele sistemice ale beta-blocantelor sunt rar observate în cazul instilării oculare.

Tratamentul concomitent cu beta-blocante cu administrare sistemică trebuie efectuat cu precauție. Pacienților cărora li s-a administrat un medicament beta-blocant oral și la care se administrează soluție oftalmică cu timolol vor fi monitorizați pentru un posibil efect cumulat privind presiunea intraoculară sau efectele sistemice cunoscute ale beta-blocantelor.

Insuficiența cardiacă trebuie atent controlată înaintea instituirii terapiei cu soluție oftalmică cu timolol. La pacienții cu afecțiuni cardiace severe în antecedente, se vor monitoriza simptomele clinice de insuficiență cardiacă și frecvența cardiacă.

Au fost raportate reacții respiratorii și cardiace, incluzând moarte prin bronhospasm la pacienți cu astm bronșic sau rar, moarte asociată cu insuficiență cardiacă.

**Riscul de reacție anafilactică:** la pacienții cu risc de reacții anafilactice severe, indiferent de cauză, în special la substanțe de contrast pe bază de iod, anestezice sau în timpul desensibilizării, medicamentele beta-blocante pot agrava reacția alergică făcând-o rezistentă la tratamentul cu adrenalină în doze uzuale.

#### Sportivi

Sportivii trebuie avertizați că acest medicament conține o substanță activă care poate să determine o reacție pozitivă în cadrul testelor pentru controlul antidoping.

#### Excipienți

Timolol Rompharm 5 mg/ml conține clorură de benzalconiu. Acesta poate determina iritație oculară. S-a raportat că clorura de benzalconiu cauzează iritație oculară, keratopatie punctuală și/sau keratopatie toxică ulcerativă. Este cunoscut faptul că clorura de benzalconiu modifică culoarea lentilelor de contact moi. Trebuie evitat contactul cu lentilele de contact moi. Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de administrare și pot fi puse la loc după cel puțin 15 minute.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Dacă timolol se administrează în asociere cu un beta-blocant administrat pe cale orală, cu blocanți ai canalelor de calciu sau cu inhibitori ai terminațiilor simpatică există riscul unor efecte adverse cum ar fi hipotensiunea și/sau bradicardia marcată.

S-a raportat potențarea efectelor beta-blocante sistemice ale timololului administrat oftalmic și creșterea concentrațiilor plasmatice de beta-blocant dacă a fost asociat cu chinidină, medicament cunoscut ca inhibitor de CYP2D6, probabil datorită inhibării metabolizării beta-blocantului de către chinidină.

Deși timololul nu are efect asupra diametrului pupilar, administrarea acestuia concomitent cu epinefrina (adrenalina) poate produce ocazional midriază.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Pasajul sistemic al medicamentelor beta-blocante cu administrare pe cale oftalmică este mai mic comparativ cu administrarea orală, dar totuși există.

#### **Sarcina**

Timolol Rompharm 5 mg/ml nu a fost studiat la gravide. Utilizarea Timolol Rompharm 5 mg/ml la gravide se face numai în cazul evaluării raportului beneficiu matern/risc potențial fetal.

#### **Alăptarea**

Timololul se excretă în laptele uman. Prin urmare, ca măsură de siguranță, este preferabilă întreruperea alăptării când tratamentul cu Timolol Rompharm 5 mg/ml este necesar la mamă.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Timolol Rompharm, are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul conducerii vehiculelor sau folosirii diferitelor utilaje, trebuie să se țină cont de tulburările vizuale ocazionale care pot să apară, incluzând modificări de refracție, diplopie, ptoză, episoade frecvente ușoare și tranzitorii de vedere încețoșată și episoade ocazionale de amețeală sau fatigabilitate. Dacă după instilare apar una din reacțiile descrise mai sus, pacientul trebuie să aștepte până când vederea revine la normal înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Similar altor medicamente oftalmice cu administrare topică, timolol poate fi absorbit la nivel sistemic. Pot să apară reacțiile adverse observate în cazul medicamentelor beta-blocante administrate pe cale orală.

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Lupus eritematos sistemic.

Semne și simptome de reacții alergice, incluzând anafilaxie, angioedem, urticarie, erupție cutanată eritematoasă.

##### Tulburări ale sistemului nervos și psihice

Cefalee, amețeli, astenie, stare depresivă.

##### Tulburări oculare

Semne și simptome de iritație oculară, hiperemie conjunctivală, conjunctivită, blefarită, keratită, sensibilitate corneană scăzută și xeroftalmie.

Tulburări vizuale incluzând vedere încețoșată, modificări de refracție (ca urmare a întreruperii terapiei miotice în unele cazuri), ptoză, diplopie, dezlipirea coroidelor (în urma intervențiilor chirurgicale de filtrare).

##### Tulburări cardiace și vasculare

Sincopă, palpitații, tulburări de ritm, bradicardie, hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă, bloc atrioventricular, încetinirea conducerii atrioventriculare sau agravarea unui bloc atrioventricular existent.

##### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Dispnee, tuse, bronhospasm (în special la pacienți cu boală pulmonară obstructivă preexistentă sau astmatici).

##### Tulburări gastro-intestinale

Xerostomie, greață, vărsături.

##### Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Alopecie.

Diverse simptome cutanate, incluzând urticarie, erupție cutanată psoriaziformă sau exacerbarea psoriazisului (vezi pct. 4.4).

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## 4.9 Supradozaj

Cu toate că absorbția sistemică a beta-blocantelor după instilare oftalmică este scăzută, trebuie avut în vedere riscul posibil de supradozaj. Simptomele și abordarea terapeutică a supradozajului sunt similare beta-blocantelor administrate pe cale sistemică: cefalee, vertij, scurtarea respirației.

*Efecte severe apar la supradozarea prin administrare sistemică, și anume:*

- bradicardie simptomatică: se administrează intravenos 0,25 - 2 mg sulfat de atropină. În caz de persistență a bradicardiei, se injectează prudent intravenos clorhidrat de izoprenalină, iar în cazurile severe se impune folosirea unui stimulator cardiac;
- hipotensiune: se administrează un simpatomimetic hipertensiv cum ar fi dopamina, dobutamina sau noradrenalină. În cazurile refractare se recomandă folosirea clorhidratului de glucagon;
- bronhospasm: clorhidrat de izoprenalină, eventual administrarea suplimentară de aminofilină;
- insuficiență cardiacă acută: se instituie imediat o terapie convențională cu digitalice, diuretice și oxigen. În cazurile refractare se recomandă administrarea intravenoasă de aminofilină, care poate fi urmată de administrarea de clorhidrat de glucagon;
- bloc cardiac de gradul II sau III: se administrează clorhidrat de izoprenalină.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiglaucomatoase și miotice, beta-blocante, codul ATC: S01ED01.

#### Mecanism de acțiune

Maleatul de timolol este un blocant neselectiv al receptorilor beta-adrenergici, fără acțiune simpatomimetică intrinsecă notabilă.

#### Efecte farmacodinamice

##### *La nivel oftalmic:*

- maleatul de timolol scade presiunea intraoculară, indiferent dacă aceasta este sau nu asociată cu glaucom; mecanismul de reducere a presiunii intraoculare se datorează, cel mai probabil, reducerii formării umorii apoase și creșterii drenajului acesteia;
- efectul este observat după aproximativ 20 de minute după instilarea oculară a picăturilor. Reducerea presiunii intraoculare atinge nivelul maxim după 1 - 2 ore de la administrare și se menține timp de 24 ore. Această perioadă de acțiune permite controlul presiunii intraoculare și pe timpul nopții;
- nu există efecte asupra diametrului pupilar sau asupra acuității vizuale. Spre deosebire de miotice, timololul maleat reduce presiunea intraoculară fără a influența semnificativ acomodarea sau mărimea pupilei. Nu apare vederea întunecată sau neclară și nici cecitatea nocturnă (modificări generate de miotice). De asemenea, la pacienții cu cataractă este evitată incapacitatea de a vedea în jurul opacităților cristaliniene când pupila este contractată de miotice. În cazul trecerii pacienților de la miotice la picăturile oftalmice cu timolol ar putea fi necesară o corecție a refracției când efectele mioticului au trecut.

##### *La nivel sistemic*

Timololul poate fi caracterizat prin trei proprietăți farmacologice:

- efect beta-blocant fără cardioselectivitate;
- potențial agonist parțial [activitate simpatomimetică intrinsecă moderată (SIM)];
- efect stabilizator al membranei nesemnificativ (efect de tip anestetic local sau chinidinic).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție și distribuție

După administrarea maleatului de timolol sub formă de picături oculare în sacul conjunctival, acesta se absoarbe local și sistemic și se distribuie în conjunctivă, corneea, scleră, iris, umoare apoasă, ficat, rinichi și plămâni. A fost demonstrat că aproximativ 80% din fiecare picătură administrată la nivel ocular este absorbită în circulația sistemică prin intermediul mucoasei nazale, conjunctivei, orofaringelui, mucoasei intestinale sau piele.

Studiile efectuate pe iepuri au relevat niveluri ridicate de timolol în țesuturile oculare la 10 min după administrarea oculară și concentrații plasmatice la 30 - 60min. După administrarea oculară concentrația în laptele matern a fost de aproximativ 6 ori mai mare decât cea plasmatică; oricum cantitatea totală de timolol ingerată de către copil este improbabilă în a produce efecte clinice. Timolol traversează placenta.

Într-un studiu efectuat pe șase subiecți s-a determinat concentrația plasmatică a timololului după administrarea de două ori pe zi a soluției 5 mg/ml. Concentrația plasmatică maximă după administrarea matinală a fost de 0,46 ng/ml, iar după administrarea după-amiază a fost 0,35 ng/ml.

### Metabolizare și eliminare

Timolol este parțial metabolizat la nivel hepatic (rupere hidrolitică a inelului morfolinic, urmată de oxidare). Timololul netransformat și metaboliții săi sunt eliminați prin urină.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat un risc special la om la administrarea de timolol, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Studiile privind efectele toxice ale timolol asupra funcției de reproducere au evidențiat întârzierea osificării fetale la șobolani fără efecte nocive asupra dezvoltării postnatale (50 mg/kg și zi sau de 3500 de ori doza clinică zilnică de 14 micrograme/kg și zi) și creșterea resorbției fetale la iepuri (90 mg/kg și zi sau de 6400 de ori doza clinică zilnică).

Doza letală după administrare orală:

- la femele de șoareci, DL<sub>50</sub> 1190 mg/kg,
- la femele de șobolani, DL<sub>50</sub> 900 mg/kg.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dodecahidrat  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
Clorură de sodiu  
Edetat disodic dihidrat  
Clorură de benalconiu  
Hidroxid de sodiu soluție 10%  
Apă purificată

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

A se arunca după 4 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25° C, în ambalajul original.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon alb din PEJD, cu dop picurător alb din PEJD și închis cu capac alb cu filet din PEÎD. Flaconul conține 5 ml picături oftalmice, soluție.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Str. Eroilor nr. 1A,  
Otopeni, jud. Ilfov,  
România

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7599/2015/01

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2015

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2015