

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TIMOLOL Eipico 5 mg/ml

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml picături oftalmice, soluție conține timolol 5 mg sub formă de maleat de timolol 6.83 mg
Excipient: clorură de benzalconiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Timolol picături oftalmice, soluție este un blocant al receptorilor beta-adrenergici utilizat în reducerea presiunii intraoculare crescută în diverse condiții inclusiv la pacienții cu:

- hipertensiune oculară;
- glaucom cronic cu unghi deschis inclusiv pacienții afakici;

4.2 Doze și mod de administrare

Doza uzuală

Doza uzuală este de o picătură de Timolol 5 mg/ml instilată în sacul conjunctival al ochiului afectat o dată pe zi. Doza poate fi schimbată la 1 picătură Timolol 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, în fiecare ochi afectat de 2 ori pe zi.

Dacă este necesar, Timolol picături oftalmice, soluție poate fi asociat cu alte medicamente antiglaucomatoase. Utilizarea concomitentă a 2 medicamente topice beta-blocante nu este recomandată (vezi punctul 4.4.).

Deoarece normalizarea presiunii intraoculare necesită la unii pacienți câteva săptămâni de administrare a timololului, se recomandă evaluarea eficacității tratamentului după 4 săptămâni. Dacă presiunea intraoculară este menținută la nivele satisfăcătoare, Timolol se poate administra o dată pe zi.

Schimbarea tratamentului

Atunci când se înlocuiește un alt medicament beta-blocant cu Timolol, primul medicament se administrează inclusiv în ultima zi, iar din ziua următoare se începe tratamentul cu Timolol 2,5

mg/ml câte o picătură în fiecare ochi afectat de două ori pe zi. Dacă răspunsul nu este adecvat, doza poate fi crescută până la 1 picătură de soluție 5 mg/ml în fiecare ochi afectat de 2 ori pe zi. Atunci când pacientul este tratat cu un medicament antiglaucomatos (exclusiv beta-blocante), în prima zi de tratament se administrează medicamentul utilizat anterior și o picătură de Timolol 2,5 mg/ml în fiecare ochi afectat de 2 ori pe zi. În ziua următoare se întrerupe complet agentul antiglaucomatos și se continuă cu Timolol. Dacă este necesară o doză mai mare de Timolol se va administra 1 picătură de Timolol 5 mg/ml în fiecare ochi afectat de 2 ori pe zi.

Pentru a evita contaminarea, se evita capătul picurător să atingă ochiul, pleoapa sau orice altă suprafață. Păstrați flaconul închis între administrări.

Copii

Nu se recomandă.

Vârstnici

Există o vastă experiență în administrarea de Timolol la pacienții vârstnici. Dozele recomandate mai sus-menționate reflectă datele clinice derivate din această experiență.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la timolol sau la oricare dintre componentele produsului;
- astm bronșic sau antecedente de astm bronșic, bronhopneumopatie cronică obstructivă severă;
- bradicardie sinusală;
- bloc atrio-ventricular de gradul II sau III;
- insuficiență cardiacă insuficient controlată prin tratament;
- șoc cardiogen.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Similar altor medicamente topice oftalmice, acest medicament poate fi absorbit sistemic și pot apare reacții adverse observate și la beta-blocante administrate oral.

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 cardiace și respiratorii, incluzând moarte datorată bronhospasmului la pacienți cu astm bronșic și, rar, moarte asociată cu insuficiență cardiacă.

Efectul asupra presiunii intra-oculare sau efectele cunoscute ale beta-blocanților sistemice pot fi exagerate atunci când timololul este administrat la pacienți cărora li se administrează deja medicamente beta-blocante sistemice. Răspunsul acestor pacienți la tratament trebuie monitorizat.

Utilizarea a două beta-blocante cu administrare topică nu este recomandată.

Au fost raportate erupții cutanate tranzitorii și/sau xeroftalmie asociate cu utilizarea medicamentelor beta-blocante. Incidența raportată este mică și în cele mai multe cazuri simptomele s-au remis când tratamentul a fost întrerupt. Întreruperea medicamentului trebuie luată în considerare când orice astfel de reacție nu are altă explicație. Întreruperea beta-blocantului trebuie efectuată treptat.

Detășarea coroidii a fost raportată la administrarea timolol, acetazolamidă după procedura de filtrare.

Timololul a fost în general bine tolerat de pacienții cu glaucom care utilizau lentile de contact tari.

Timololul nu a fost studiat la pacienții care utilizează lentile dintr-un alt material decât polimetilmetacrilat (PMMA), care este utilizat pentru fabricarea lentilelor tari.

La pacienții cu glaucom cu unghi închis, obiectivul imediat al tratamentului este redeschiderea unghiului.

Aceasta necesită constricția pupilei cu un miotic. Soluția oftalmică cu timolol are efect nesemnificativ asupra pupilei. Când timololul este utilizat pentru reducerea presiunii intraoculare crescute din

glaucomul cu unghi închis nu trebuie administrat în monoterapie, ci în asociere cu un medicament care determină mioză.³

Pacienții trebuie sfătuiți că în cazul în care apar afecțiuni oculare intercurrente (de exemplu traumatism, chirurgie oculară sau infecție) trebuie imediat să se adreseze medicului specialist.

Au fost raportate keratite bacteriene asociate cu utilizarea de recipiente cu doze multiple de medicamente oftalmice cu administrare topică.

Aceste recipiente au fost contaminate de pacienți care, în cele mai multe cazuri, au și o afectare corneană sau o lipsă de continuitate de substanță epitelială la nivel ocular.

Riscul de reacție anafilactică: În timpul administrării beta-blocantelor, pacienții cu teren atopic sau antecedente de reacții anafilactice severe la diverși alergeni pot avea o reactivitate crescută în cazul expunerilor repetate la alergeni, fie accidental fie în scop diagnostic sau terapeutic. Este posibil ca asemenea pacienți să nu răspundă la dozele de epinefrină (adrenalină) folosite în mod obișnuit în tratamentul reacțiilor anafilactice

Timolol conține clorură de benzalconiu care se poate acumula în lentilele de contact moi, de aceea Timolol nu trebuie administrat în timpul folosirii acestor lentile.

Lentilele trebuie scoase înainte de aplicarea picăturilor și nu trebuie puse mai devreme de 15 minute după aplicare.

Clorura de banzalconiu este iritantă. Poate provoca reacții adverse cutanate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deși timololul administrat în monoterapie nu influențează diametrul pupilar, în cazul asocierii cu medicamente care conțin epinefrină (adrenalină) au fost semnalate cazuri de midriază.

Au fost raportate potențiale efecte sistemice ale beta-blocantelor (de exemplu scăderea frecvenței cardiace, deprimare) pe durata administrării concomitente de timolol cu inhibitori ai CYP2D6 (de exemplu chinidină, ISRS).

Medicamentele beta-blocante administrate oral pot accentua rebound-ul hipertensiunii arteriale care poate apărea la întreruperea clonidinei.

Timololul poate induce hipotensiunea arterială și/sau bradicardia marcată prin efectul aditiv cu un beta-blocant, cu blocante ale canalelor de calciu sau cu alcaloizi din Rauwolfia.

O monitorizare atentă este recomandată când se administrează beta-blocante la pacienți cărora li se administrează medicamente inhibitoare ale recaptării catecolaminelor cum ar fi rezerpina, deoarece există posibilitatea efectelor aditive și apariției unei hipotensiunii arteriale și/sau bradicardiei marcate, care poate determina vertij, sincopă și hipotensiune arterială ortostatică.

Blocantele canalelor de calciu orale pot fi utilizate în asociere cu blocante beta-adrenergice, atunci când funcția inimii este normală, dar trebuie evitată asocierea la pacienți cu afectarea funcției cardiace.

Există posibilitatea de apariție a hipotensiunii arteriale, blocului atrio-ventricular și insuficienței ventriculare stângi la pacienții în tratament cu blocante beta-adrenergice la care se asociază blocante ale canalelor de calciu. Tipul de reacții adverse cardiovasculare depind de tipul de blocante ale canalelor de calciu utilizate. Când sunt utilizate concomitent beta-blocante cu derivați de dihidropiridine cum este nifedipina se poate produce hipotensiune arterială, în timp ce verapamilul sau diltiazemul au un potențial mare de a determina tulburări de conducere atrio-ventriculare sau insuficiență ventriculară stângă.

Blocantele canalelor de calciu administrate intravenos trebuie utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează beta-blocante.

Administrarea concomitentă a beta-blocantelor și digitalicelor cu diltiazem sau verapamil poate avea efecte aditive în prelungirea timpului de conducere atrioventriculară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost studiată administrarea timololului la gravide. Utilizarea medicamentului se face numai după evaluarea raportului beneficiu matern/risc potențial fetal.

Alăptarea

Timololul se excretă în laptele matern și deoarece poate determina reacții adverse la sugari, în funcție de importanța tratamentului pentru mamă, se va avea în vedere fie întreruperea tratamentului, fie a

alăptării.

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

Datorită reacțiilor adverse care pot să apară în cursul tratamentului cu timolol cum sunt amețeli sau tulburări de vedere, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Timolol 2.5 mg/ml este, în general, bine tolerat. Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea oftalmică de timolol maleat, fie în timpul studiilor clinice sau în timpul experienței acumulate de la punerea pe piață a produsului. Efecte adverse adiționale au fost raportate în experiența clinică cu timolol maleat administrat sistemic și pot fi considerate efecte potențiale în administrarea oftalmică de timolol maleat.

În această secțiune reacțiile adverse sunt clasificate precum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări oculare:

Frecvente:

Administrare oftalmică: iritație oculară, senzație de arsură sau de înțepături oculare, conjunctivite, blefarite, keratite, scăderea sensibilității corneene și uscăciune oculară; tulburări vizuale, incluzând modificări de refracție (în unele cazuri datorită opririi tratamentului cu miotice), diplopie, ptoză palpebrală, detașarea coroidelor la pacienții operați anterior pentru glaucom; tinitus.

Tulburări generale:

Frecvente:

Administrare oftalmică: dureri de cap, astenie, oboseală, dureri în piept.

Administrare sistemică: dureri ale extremităților, scăderea toleranței la exerciții.

Tulburări cardiace:

Mai puțin frecvente:

Administrare oftalmică: bradicardie, aritmii, hipotensiune arterială, sincopă, bloc atrioventricular, accident vascular cerebral, ischemie cerebrală, insuficiență cardiacă congestivă, sincopă, edeme, claudicații intermitente, fenomene Raynaud, extremități reci.

Administrare sistemică: bloc atrio-ventricular (de gradul II sau III), bloc sino-atrial, edem pulmonar, agravarea insuficienței arteriale, agravarea anginei pectorale, vasodilatație.

Tulburări respiratorii, toracice și mediaspinale:

Mai puțin frecvente:

Administrare oftalmică: bronhospasm (mai ales la pacienții cu afecțiuni bronhospastice preexistente), insuficiență respiratorie, dispnee, tuse.

Administrare sistemică: raluri

Reacții de hipersensibilitate:

Rare:

Administrare oftalmică: edem angioneurotic, urticarie, rash localizat sau generalizat.

Tulburări ale sistemului nervos:

Rare:

Administrare oftalmică: cefalee, astenie, stare de oboseală, vertij, depresie, insomnie, coșmaruri, amnezie, accentuarea semnelor și simptomelor la pacienții cu miastenia gravis, parestezii.

Administrare sistemică: vertij, slăbiciune locală, diminuarea concentrării.

Tulburări gastrointestinale:

Rare:

Administrare oftalmică: greață, diaree, uscăciunea gurii.

Administrare sistemică: vomă

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Foarte rare:

Administrare oftalmică: scăderea libidoului, boală Peyronie.

Administrare sistemică: impotență, micțiuni dificile.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Foarte rare:

Administrare oftalmică: lupus eritematos sistemic.

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv:

Foarte rare:

Administrare sistemică: artralgii.

Tulburări hematologice și limfatice:

Foarte rare:

Administrare sistemică: purpură non-trombocitopenică.

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

Există raportări de supradozaj în urma administrării inadecvate de timolol, picături oftalmice, soluție care au dus la efecte sistemice similare celor observate în cazul supradozajului beta-blocantelor administrate sistemic: amețeli, cefalee, scurtarea respirației, bradicardie, bronhospasm și stop cardiac (vezi pct. 4.8).

Dacă apare supradozajul, trebuie instituite următoarele măsuri:

1. Lavaj gastric dacă timololul a fost ingerat. Studiile efectuate au demonstrat că nu dializează rapid.
2. Bradicardie simptomatică: se administrează intravenos 0,25-2 mg sulfat de atropină pentru inducerea blocadei vagale. În caz de persistență a bradicardiei, se injectează cu prudență intravenos clorhidrat de izoprenalină, iar în cazurile refractare se impune folosirea unui pacemaker cardiac.
3. Hipotensiune arterială: se administrează un simpatomimetic presor cum ar fi dopamina, dobutamina sau noradrenalina. În cazurile refractare, se recomandă folosirea clorhidratului de glucagon.
4. Bronhospasm: clorhidrat de izoprenalină, eventual administrarea suplimentară de aminofilină;
5. 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.
6. Bloc cardiac de gradul 2 sau 3: se administrează clorhidrat de izoprenalină sau se instalează un pacemaker.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Mecanism de acțiune

Maleatul de timolol este un beta-blocant neselectiv, fără acțiune simpatomimetică intrinsecă semnificativă, efect de deprimare directă asupra miocardului sau acțiune anestezică locală (nu determină stabilizare de membrană).

Maleatul de timolol se leagă reversibil la nivelul receptorului beta-adrenergic și inhibă răspunsul care

poate apărea prin stimularea acestui receptor. Acest antagonism competitiv specific blochează stimularea beta-adrenergică de către agoniști, indiferent dacă aceștia sunt de origine exogenă sau endogenă. Blocarea poate fi anulată prin creșterea concentrației agonistului care va reinstala răspunsul biologic.

Spre deosebire de miotice, maleatul de timolol reduce presiunea intraoculară fără a influența semnificativ acomodarea sau mărimea pupilei. 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 unii pacienți s-a raportat scăderea răspunsului după un tratament îndelungat cu timolol, picături oftalmice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Efectul maleatului de timolol se manifestă rapid, în aproximativ 30 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.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au înregistrat efecte adverse oculare la iepurii și câinii cărora li s-au administrat topic Timolol în cadrul unor studii care s-au desfășurat pe durata unui an, respectiv 2 ani.

Studiile de fertilitate și reproducere efectuate la șobolani nu au arătat niciun efect advers atât pe subiecții masculi cât și la femele la administrarea unor doze de 150 de ori mai mari decât dozele umane recomandate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat

Hidrogenofosfat de disodiu dodecahidrat

Clorură de benzalconiu

Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

28 zile după 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 din polietilenă de joasă densitate de culoare albă, prevăzut cu aplicator pentru picurare din polietilenă de joasă densitate incoloră, și capac cu filet din polietilenă de înaltă densitate, a 5 ml picături oftalmice, soluție

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu sunt necesare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
B-dul Unirii nr. 6, Bl. 8C sc.1, ap 9
Sector 4, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9947/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reinnoirea autorizației – Mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2017