

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TIMOPTIC 0,5%, 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera jako substancję czynną 5 mg tymololu (*Timololum*) w postaci 6,8 mg maleinianu tymololu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jeden ml kropli do oczu w postaci roztworu zawiera 0,10 mg benzalkoniowego chlorku, a jedna kropla zawiera około 0,003 mg benzalkoniowego chlorku.

Jeden ml kropli do oczu w postaci roztworu zawiera 11,8 mg fosforanów, a jedna kropla zawiera około 0,3 mg fosforanów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z:

- nadciśnieniem ocznym,
- przewlekłą jaskrą z otwartym kątem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zwykle stosuje się tymolol w następujących dawkach:

##### Dzieci i młodzież

Ze względu na ograniczone dane, tymolol może być stosowany jedynie w pierwotnej jaskrze wrodzonej i pierwotnej jaskrze młodzieńczej w okresie przejściowym, zanim zostanie podjęta decyzja o leczeniu chirurgicznym albo w przypadku nieudanego zabiegu w okresie podejmowania decyzji o dalszym sposobie leczenia.

##### Dawkowanie

**U dzieci i młodzieży należy stosować produkty lecznicze o niższym stężeniu tymololu niż w produkcie Timoptic 0,5%**

Lekarze klinicyści powinni wnikliwie ocenić stosunek ryzyka do korzyści rozpatrując zastosowanie tymololu u dzieci i młodzieży. Przed zastosowaniem tymololu lekarz powinien zebrać szczegółowy wywiad i przeprowadzić badanie w celu określenia obecności zaburzeń ogólnoustrojowych. Brak szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci i młodzieży ze względu na ograniczone dane kliniczne (patrz również punkt 5.1).

**Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, zaleca się podanie tymololu w najniższym dostępnym stężeniu (0,1%) raz na dobę.**

W sytuacji, gdy ciśnienie wewnątrzgałkowe nie zostało obniżone, należy rozważyć możliwość stopniowego zwiększenia dawki do maksymalnie dwóch kropli na dobę do chorego oka. W przypadku podawania dwa razy na dobę należy zachować 12-godzinny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami. Ponadto dzieci, a szczególnie noworodki, należy uważnie obserwować po podaniu pierwszej dawki przez jedną do dwóch godzin i ściśle monitorować pod kątem wystąpienia ocznych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych do czasu przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.

**U dzieci i młodzieży zastosowanie roztworu tymololu o stężeniu 0,1% może okazać się wystarczające.**

#### Sposób podawania

Aby ograniczyć wystąpienie potencjalnych działań niepożądanych należy podawać tylko jedną kroplę w porze przyjmowania leku.

**Wchłanianie ogólnoustrojowe  $\beta$ -adrenolityków podawanych miejscowo można ograniczyć, gdy uciśnie się kanał nosowo-łzowy lub zamknie powieki na tak długo jak jest to możliwe (3-5 minut) po podaniu kropli (patrz także punkty 4.4 i 5.2).**

#### Czas trwania leczenia

Tymolol stosuje się u dzieci i młodzieży w leczeniu przejściowym (patrz powyżej punkt 4.2 - Dzieci i młodzież).

#### Dorośli

**W leczeniu początkowym u dorosłych stosuje się produkty lecznicze o niższym stężeniu tymololu niż w leku Timoptic 0,5%.**

Zazwyczaj rozpoczyna się leczenie od podawania jednej kropli 0,25% roztworu tymololu do każdego chorego oka dwa razy na dobę. Jeśli nie uzyska się odpowiedniego wyniku leczenia, można zmienić dawkowanie i podawać po jednej kropli produktu leczniczego Timoptic 0,5% do każdego chorego oka dwa razy na dobę.

W celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego produkt leczniczy Timoptic można stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi. Nie jest jednak wskazane równoczesne miejscowe podawanie dwóch inhibitorów receptorów beta-adrenergicznych (patrz punkt 4.4).

Ze względu na to, że u niektórych chorych stabilizacja ciśnienia wewnątrzgałkowego występuje dopiero po kilku tygodniach leczenia produktem leczniczym Timoptic, ocena działania produktu leczniczego powinna być oparta na pomiarach ciśnienia wewnątrzgałkowego po mniej więcej 4 tygodniach stosowania.

W wielu przypadkach, jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe ulegnie stabilizacji, można zmniejszyć dawkę produktu leczniczego, stosując go raz na dobę.

Wchłanianie substancji czynnej do organizmu można ograniczyć, uciskając ujścia przewodów nosowo-łzowych albo zamykając powieki na 3-5 minut. Może to przyczynić się do wzmocnienia działania miejscowego.

### ***Zmiana dotychczasowego sposobu leczenia***

Jeżeli pacjent stosował poprzednio inny inhibitor receptorów beta-adrenergicznych w postaci kropli do oczu, powinien w ostatnim dniu jego stosowania podać zwykłą jego dawkę. Następnego dnia należy zastosować 0,25% roztwór tymololu po jednej kropli do każdego chorego oka dwa razy na dobę. Jeśli wynik leczenia nie jest zadowalający, można zwiększyć dawkę do jednej kropli produktu leczniczego Timoptic 0,5% do każdego chorego oka dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent stosował poprzednio jeden lek przeciwjaskrowy, niebędący inhibitorem receptorów beta-adrenergicznych, należy, nadal go stosując w danym dniu, dodać jedną kroplę 0,25% roztworu tymololu do każdego chorego oka dwa razy na dobę. Następnego dnia należy odstawić poprzednio stosowany lek przeciwjaskrowy i kontynuować leczenie 0,25% roztworem tymololu. Jeśli konieczna jest większa dawka należy zastosować po jednej kropli produktu leczniczego Timoptic 0,5% do każdego chorego oka dwa razy na dobę.

Podczas stosowania kilku produktów leczniczych podawanych do worka spojówkowego, należy zachowywać co najmniej 15 minut przerwy między zakraplaniem kolejnych produktów leczniczych. Maści do oczu powinny być zawsze zastosowane jako ostatnie.

Pacjent powinien zostać poinformowany, że należy unikać kontaktu zakraplacza z powierzchnią lub okolicą oka.

Należy pacjentowi udzielić informacji, że w przypadku nieprawidłowego postępowania krople do oczu mogą ulec zanieczyszczeniu powszechnie występującymi bakteriami, które mogą wywołać zakażenie oka. Stosowanie zanieczyszczonego roztworu może prowadzić do poważnych uszkodzeń oka, a w następstwie do utraty wzroku.

#### Sposób podawania

1. Umyć ręce.
2. Otworzyć butelkę. Należy zachować szczególną ostrożność, aby nie dotykać zakraplaczem do oka, skóry wokół oczu ani palców. Nieprzestrzeganie tego zalecenia może spowodować zakażenie kropli do oczu. Stosowanie zakażonych kropli do oczu może prowadzić do niebezpiecznych powikłań a nawet do utraty wzroku.
3. Odchylić głowę do tyłu i przytrzymać odwróconą dnem do góry butelkę nad okiem.
4. Odciągnąć dolną powiekę w dół i spojrzeć w górę. Przytrzymać i lekko nacisnąć spłaszczone boki butelki, powodując wypłynięcie pojedynczej kropli do przestrzeni pomiędzy powieką dolną a okiem.
5. Uciskać palcem ujście przewodu nosowo-łzowego lub zamknąć powieki na 3-5 minut. Pomaga to powstrzymać przedostanie się leku do krążenia ogólnego.
6. W celu zakropienia leku do drugiego oka, jeśli wskazane przez lekarza, należy powtórzyć czynności z punktów od 3 do 5.
7. Założyć z powrotem nakrętkę i szczelnie zamknąć butelkę.

#### Tylko butelki OCUMETER Plus

1. Przed pierwszym użyciem należy upewnić się, że butelka jest oryginalnie zabezpieczona papierowym paskiem. W nowym opakowaniu szczelina występująca pomiędzy butelką a nakrętką jest prawidłowa.
2. Należy oderwać pasek, aby przerwać zabezpieczenie.

3. Aby otworzyć butelkę należy odkręcić nakrętkę zgodnie z kierunkiem wskazanym przez strzałki na górnej powierzchni nakrętki. Nie należy zdejmować nakrętki, pociągając ją bezpośrednio do góry. Pociąganie nakrętki do góry spowoduje niewłaściwe funkcjonowanie kroplomierza
4. Należy przechylić głowę do tyłu i odciągnąć dolną powiekę w dół, aby utworzyć kieszonkę pomiędzy powieką i gałką oczną.
5. Należy odwrócić butelkę i delikatnie nacisnąć kciukiem lub palcem wskazującym na oznaczoną, miękką ściankę („miejsce uciśnięcia”), aż do wyciśnięcia jednej kropli produktu leczniczego do oka.  
**NIE NALEŻY DOTYKAĆ KOŃCÓWKĄ KROPLOMIERZA DO OKA, POWIEKI LUB JAKIEJKOLWIEK INNEJ POWIERZCHNI.** Nieprzestrzeżenie tego zalecenia może spowodować zakażenie kropli do oczu. Stosowanie zakażonych kropli do oczu może prowadzić do niebezpiecznych powikłań a nawet do utraty wzroku.
6. Po zakropleniu leku puścić dolną powiekę. Ucisnąć palcem kącik oka od strony nosa i delikatnie zamknąć oko na 3-5 minut. Pomoże to zapobiec przedostawaniu się leku do całego organizmu.
7. Jeśli pierwsza próba odmierzenia kropli do oczu po otwarciu opakowania sprawia trudności, należy umieścić nakrętkę z powrotem na butelce i dokręcić ją mocno (unikając zbyt mocnego przekręcenia), a następnie odkręcić zgodnie z kierunkiem wskazanym przez strzałki na górnej powierzchni nakrętki.
8. W celu zakropleniu produktu leczniczego do drugiego oka, jeśli wskazane, należy powtórzyć czynności opisane w punkcie 4 i 5.
9. Po zakropleniu należy zakręcić nakrętkę tak, aby nie pozostawić szczeliny pomiędzy nią a butelką. W celu prawidłowego zamknięcia butelki, strzałka umieszczona po lewej stronie nakrętki musi zrównać się ze strzałką widoczną po lewej stronie etykiety. Nie należy zbyt mocno dokręcać, ponieważ może to spowodować uszkodzenie nakrętki lub butelki
10. Kroplomierz jest tak zaprojektowany, aby odmierzać dokładnie jedną kroplę, dlatego **NIE NALEŻY powiększać otworu w kroplomierzu.**
11. Po wykorzystaniu przepisanej przez lekarza ilości produktu leczniczego, w butelce pozostaje jego niewielka, dodatkowa ilość. Jest to nadmiar dodany celowo, aby zapewnić możliwość wykorzystania produktu leczniczego Timoptic w ilości przepisanej przez lekarza (5 ml). Nie należy więc usiłować wycisnąć nadmiaru produktu leczniczego z butelki.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Timoptic jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- nadreaktywność dróg oddechowych, astma oskrzelowa występująca obecnie lub w wywiadzie, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- bradycardia zatokowa, blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia, jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych okulistycznych stosowanych miejscowo, również produkt leczniczy Timoptic może być wchłonięty do krążenia ogólnego.

Działania niepożądane dotyczące m.in. układu sercowo-naczyniowego i płuc, jakie są obserwowane w przypadku inhibitorów receptorów beta-adrenergicznych podawanych ogólnie mogą wystąpić także w trakcie ich stosowania miejscowego.

Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

#### *Choroby rogówki*

Beta-adrenolityki okulistyczne mogą wywoływać suchość oczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami rogówki.

#### *Zaburzenia serca*

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz niedociśnieniem należy krytycznie ocenić możliwość leczenia  $\beta$ -adrenolitykami oraz należy rozważyć stosowanie innych niż  $\beta$ -adrenolityki substancji czynnych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Timoptic należy właściwie ustabilizować występującą niewydolność krążenia. Pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, w tym także z niewydolnością serca, należy obserwować pod kątem występowania oznak wskazujących na pogorszenie tych schorzeń i kontrolować częstość tętna.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, ze względu na negatywny wpływ tych leków na czas przewodzenia impulsów elektrycznych.

#### *Zaburzenia układu oddechowego*

Po podaniu produktu leczniczego Timoptic odnotowano występowanie niepożądanych reakcji ze strony układu oddechowego i układu krążenia, w tym zgonów spowodowanych skurczem oskrzeli u chorych na astmę oskrzelową oraz, w rzadkich przypadkach, zgonów z powodu niewydolności serca.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Timoptic u pacjentów z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Produkt leczniczy można podać tym pacjentom tylko wówczas, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. z ciężką postacią choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

#### *Maskowanie objawów hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą*

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania beta-adrenolityków pacjentom podatnym na występowanie samoistnej hipoglikemii lub chorym na cukrzycę (zwłaszcza osobom z niewyrównaną, chwiejną cukrzycą) przyjmującym insulinę albo doustne leki hipoglikemizujące. Leki beta-adrenolityczne mogą maskować podmiotowe i przedmiotowe objawy ostrej hipoglikemii.

#### *Maskowanie tyreotoksykozy*

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować niektóre objawy kliniczne nadczynności tarczycy (np. tachykardię). Podczas leczenia pacjentów z podejrzeniem rozwoju tyreotoksykozy należy postępować ostrożnie, starając się uniknąć nagłego odstawienia beta-adrenolityków, które może doprowadzić do wystąpienia przełomu tarczycowego.

#### *Znieczulenie do zabiegów operacyjnych*

Konieczność czy też celowość odstawienia leków beta-adrenolitycznych przed poważną operacją jest kwestią sporną. Jeśli w trakcie operacji okaże się konieczne odstawienie beta-adrenolityków, skutki

ich działania można zniwelować podając leki z grupy agonistów receptorów adrenergicznych w odpowiednich dawkach.

Produkty  $\beta$ -adrenolityczne podawane do oka mogą hamować ogólnoustrojowe działanie  $\beta$ -agonistów, np. adrenaliny. Należy poinformować anestezjologa, gdy pacjent otrzymuje tymolol.

#### *Inne inhibitory receptorów beta-adrenergicznych*

U pacjentów, którzy już przyjmują doustnie inhibitor receptorów beta-adrenergicznych oraz produkt leczniczy Timoptic, należy obserwować możliwe skutki sumującego się wpływu obu leków na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub na znane objawy ogólnego działania inhibitorów receptorów beta-adrenergicznych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch inhibitorów receptorów beta-adrenergicznych podawanych miejscowo (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z jaskrą zamkniętego kąta, głównym celem leczenia jest ponowne otwarcie kąta. Wymaga to zwężenia źrenicy przy użyciu miotyku. Produkt leczniczy Timoptic wywiera niewielki wpływ lub nie ma wpływu na wielkość źrenicy. Kiedy produkt leczniczy Timoptic jest stosowany w celu zmniejszenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w jaskrze zamkniętego kąta, produkt leczniczy należy stosować w połączeniu ze środkiem zwężającym źrenicę, a nie w monoterapii.

#### *Odwarstwienie naczyniówki*

Podczas stosowania leków hamujących wydzielanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) po przeprowadzeniu zabiegów filtracyjnych, zgłaszano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka.

#### *Ryzyko związane z reakcją anafilaktyczną*

W trakcie leczenia inhibitorami receptorów beta-adrenergicznych pacjenci z chorobą atopową lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi na różne alergeny w wywiadzie, mogą wykazywać nasiloną reakcję na ponowne zetknięcie się z tymi alergenami, zarówno przypadkowe, jak i w czasie zabiegów diagnostycznych czy leczniczych. Pacjenci ci mogą nie reagować na dawki adrenaliny zwykle stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Produkt leczniczy Timoptic zawiera środek konserwujący - benzalkoniowy chlorek.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Benzalkoniowy chlorek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki.

Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Należy zdjąć soczewki kontaktowe przed zakropleniem produktu leczniczego i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Benzalkoniowy chlorek zmienia zabarwienie soczewek kontaktowych.

## **Dzieci i młodzież**

**U dzieci i młodzieży należy stosować produkty lecznicze o niższym stężeniu tymololu niż w leku Timoptic 0,5%**

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu tymololu u młodych pacjentów z jaskrą (patrz również punkt 5.2).

Należy poinformować rodziców pacjenta o możliwych działaniach niepożądanych, aby mogli natychmiast przerwać stosowanie tymololu. Objawami, na które należy zwrócić uwagę są np. kaszel i świszczący oddech.

Ze względu na możliwość wystąpienia bezdechu oraz oddechu Cheyne'a-Stokesa, tymolol należy stosować ze szczególną ostrożnością u noworodków, niemowląt i młodszych dzieci. U noworodków przyjmujących tymolol przydatny może być przenośny monitor kontrolujący występowanie bezdechu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Pomimo, że produkt leczniczy Timoptic stosowany w monoterapii nie wpływa na szerokość źrenicy lub wpływa bardzo nieznacznie, to jednak odnotowano sporadycznie przypadki rozszerzenia źrenicy podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Timoptic i adrenaliny.

Podczas jednoczesnego podawania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny) i tymololu obserwowano nasilone ogólnoustrojowe zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych (np. spowolnienie akcji serca, depresję).

Jednoczesne podanie produktu leczniczego Timoptic z doustnie stosowanym lekiem blokującym kanał wapniowy, lekiem zmniejszającym stężenie amin katecholowych, lekiem przeciwarrytmicznym (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykiem, guanetydyną lub lekiem beta-adrenolitycznym może spowodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego i (lub) znaczną bradykardię w wyniku możliwego działania addycyjnego.

Inhibitory receptorów beta-adrenergicznych stosowane doustnie mogą nasilać nadciśnienie z odbicia, które występuje po przerwaniu stosowania klonidyny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały wad rozwojowych, jednak wskazują na ryzyko opóźnionego wzrostu wewnątrzmacicznego podczas stosowania doustnych  $\beta$ -adrenolityków. Ponadto u noworodków obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, zaburzenia oddychania, hipoglikemię) podczas stosowania  $\beta$ -adrenolityków do czasu porodu. Jeśli Timoptic jest stosowany do czasu porodu, noworodka należy uważnie obserwować przez pierwsze dni życia.

##### Karmienie piersią

Tymolol przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwe ryzyko wywołania u niemowląt karmionych piersią ciężkich reakcji niepożądanych należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Timoptic biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn mogą wpływać takie objawy niepożądane, jak przemijające, niewyraźne widzenie (na ogół trwające od 30 sekund do 5 minut, występujące po zakropleniu produktu leczniczego) oraz możliwe zaburzenia widzenia. Do momentu całkowitego ustąpienia tych objawów pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych stosowanych miejscowo, tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Może to powodować podobne działania niepożądane jak w przypadku produktów  $\beta$ -adrenolitycznych podawanych ogólnoustrojowo. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza, niż po podaniu ogólnoustrojowym. Wymienione działania niepożądane obejmują działania występujące

w całej grupie  $\beta$ -adrenolityków podawanych do oka.

Produkt leczniczy Timoptic jest zazwyczaj dobrze tolerowany. Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zaobserwowano następujące objawy niepożądane, występujące po miejscowym podaniu do oczu maleinianu tymololu w jakiegokolwiek postaci.

Działania niepożądane zostały skategoryzowane zgodnie z następującą częstością: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### **Zaburzenia układu immunologicznego:**

Rzadko: objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji alergicznej, w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa lub uogólniona  
Częstość nieznana: świąd

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:**

Częstość nieznana: hipoglikemia

#### **Zaburzenia psychiczne**

Niezbyt często: depresja,  
Rzadko: bezsenność, koszmary senne, utrata pamięci  
Częstość nieznana: halucynacje

#### **Zaburzenia układu nerwowego:**

Często: ból głowy  
Niezbyt często: zawroty głowy  
Rzadko: parestezje, nasilenie objawów podmiotowych i przedmiotowych miastenii, udar mózgu, zmniejszenie libido  
Częstość nieznana: omdlenia, udar naczyniowy mózgu, niedokrwienie mózgu

#### **Zaburzenia oka:**

Często: objawy podmiotowe i przedmiotowe podrażnienia oka, w tym pieczenie i klucie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie, zapalenie spojówki, zapalenie powieki, zapalenie rogówki, zmniejszenie wrażliwości rogówki oraz suchość oka  
Niezbyt często: zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)  
Rzadko: podwójne widzenie, opadanie powieki, odwarstwienie naczyniówki oka po zabiegu filtracyjnym (patrz punkt 4.4)  
U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki  
Częstość nieznana: niewyraźne widzenie

#### **Zaburzenia ucha i błędnika:**

Rzadko: szумы w uszach

#### **Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:**

Niezbyt często: bradykardia, omdlenie  
Rzadko: arytmia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ból w klatce piersiowej, blok przedsionkowo – komorowy serca, niedokrwienie mózgu, zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca, zatrzymanie czynności serca, obrzęki, chromanie, zimne dłonie i stopy (zjawisko Raynauda)

#### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:**

Niezbyt często: duszność  
Rzadko: skurcz oskrzeli (zwłaszcza u chorych z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli), niewydolność oddechowa, kaszel



**Zaburzenia żołądka i jelit:**

Niezbyt często: nudności, zaburzenia trawienia

Rzadko: biegunka, suchość w jamie ustnej

Częstość nieznana: ból brzucha, wymioty, zaburzenia smaku

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Rzadko: łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy

Częstość nieznana: wysypka skórna

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:**

Rzadko: toczeń rumieniowaty układowy

Częstość nieznana: bóle mięśni

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:**

Rzadko: choroba Peyroniego

Częstość nieznana: zaburzenia funkcji seksualnych, obniżenie libido

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

Niezbyt często: osłabienie, uczucie zmęczenia

**Kliniczne wyniki badań laboratoryjnych:** istotne klinicznie zmiany podstawowych parametrów laboratoryjnych były rzadko związane z doustnym stosowaniem maleinianu tymololu. Nieznaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, potasu w surowicy, kwasu moczowego i triglicerydów oraz nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu i HDL-cholesterolu, miały miejsce, ale nie były postępujące ani związane z objawami klinicznymi.

**Potencjalnie możliwe działania niepożądane:** działania niepożądane, występujące podczas doustnego stosowania maleinianu tymololu, mogą występować także podczas stosowania maleinianu tymololu w postaci kropli do oczu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

**4.9 Przedawkowanie**

Opisano przypadki niezamierzonego przedawkowania produktu leczniczego Timoptic, w których obserwowano zbliżone działanie układowe, jak po przedawkowaniu inhibitorów receptorów beta-adrenergicznych podawanych ogólnie, takie jak: zawroty głowy, ból głowy, duszność, bradykardia, skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca (patrz także punkt 4.4 i 4.8).

**5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE****5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor receptorów beta-adrenergicznych, kod ATC: S01ED01

### Mechanizm działania

Tymolol jest lekiem nieselektywnie blokującym receptory beta-adrenergiczne, który nie wykazuje istotnej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego wpływu hamującego na mięsień sercowy ani działania miejscowo znieczulającego (nie stabilizuje błon komórkowych).

Dokładny mechanizm działania tymololu prowadzący do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego nie jest obecnie wystarczająco poznany. W badaniach z użyciem fluoresceiny oraz w badaniach tonograficznych stwierdzono, że podstawowy mechanizm działania produktu leczniczego może mieć związek ze zmniejszeniem ilości powstającej cieczy wodnistej. Niemniej jednak, w niektórych badaniach zaobserwowano również niewielkie zwiększenie jej odpływu.

### Działanie farmakodynamiczne

Początek działania tymololu jest szybki, występuje po około 20 minutach od miejscowego podania do oka. Maksymalne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego występuje po 1 do 2 godzinach od zastosowania produktu leczniczego Timoptic. Znamienne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego utrzymywało się przez 24 godziny zarówno po podaniu produktu leczniczego o stężeniu 0,25%, jak i o stężeniu 0,5%.

To przedłużone działanie pozwala na kontrolę ciśnienia wewnątrzgałkowego w czasie przerwy nocnej. Obserwacje powtarzane w okresie 3 lat wskazują, że produkt leczniczy Timoptic trwale obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe.

W przeciwieństwie do miotyków tymolol zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe wpływając w niewielkim stopniu lub w ogóle nie wpływając na akomodację i rozmiary źrenicy. Dlatego zaburzenia ostrości widzenia spowodowane zwiększoną akomodacją występują rzadko. Nie powstają też, spotykane w przypadku stosowania miotyków, wrażenie przyćmienia lub zamglenia wzroku oraz nocna ślepotą. Ponadto, u pacjentów z zaćmą, gdy źrenica jest zwężona przez miotyki, uzyskuje się możliwość uwidocznienia zmętnień obwodowych soczewki. W przypadku zamiany miotyków na produkt leczniczy Timoptic, po ustąpieniu działania miotyku, może być konieczne wykonanie badania ostrości wzroku.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwjaskrowych u niektórych chorych po długotrwałym stosowaniu tymololu obserwowano słabszą reakcję na leczenie. Jednak w badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Timoptic, w których przez co najmniej 3 lata obserwowano 164 chorych, po okresie początkowej stabilizacji nie stwierdzono istotnych różnic w średniej wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. Dowodzi to, że tymolol trwale obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza pojemność minutową serca, zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z niewydolnością serca. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego blokada receptorów beta-adrenergicznych może hamować pobudzający wpływ współczulnego układu nerwowego utrzymujący odpowiednią czynność serca.

Blokada receptorów beta-adrenergicznych w oskrzelach i oskrzelikach powoduje zwiększenie oporu w drogach oddechowych z powodu aktywności przywspółczulnej, która nie jest zrównoważona przez aktywność współczulną. Taki wpływ u chorych z astmą lub innymi stanami spastycznymi oskrzeli jest potencjalnie niebezpieczny.

### Dzieci i młodzież

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania tymololu (jedna kropla 0,25%, 0,5% roztworu, dwa razy na dobę) u dzieci i młodzieży przez okres do 12 tygodni. W jednym małym, randomizowanym, opublikowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym z użyciem podwójnie ślepej próby u 105 dzieci (n=71 z tymolelem) w wieku od 12 dni do 5 lat w pewnym stopniu wykazano skuteczność stosowania tymololu w krótkotrwałym leczeniu pierwotnej jaskry wrodzonej i pierwotnej jaskry młodzieńczej.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie leku w osoczu określono na podstawie badania 6 osób, którym podano produkt leczniczy Timoptic 0,5% dwukrotnie w ciągu doby. Średnie maksymalne stężenie w osoczu po dawce podawanej rano wynosiło 0,46 ng/ml, a po dawce podawanej wieczorem - 0,35 ng/ml.

### Dzieci i młodzież

Badania przeprowadzone u dorosłych potwierdziły, że 80% z każdej kropli przechodzi do kanału nosowo-łzowego gdzie może ulec szybkiemu wchłonięciu do krążenia ogólnego przez błonę śluzową nosa, spojówki, kanału nosowo-łzowego, części ustnej gardła, przewodu pokarmowego oraz skórę, na którą wypłynął nadmiar łez. Ze względu na to, że objętość krwi krążącej u dzieci jest mniejsza niż u osób dorosłych, należy uwzględnić możliwość wystąpienia wyższego stężenia tymololu w krwiobiegu. Ponadto noworodki mają niezupełnie rozwinięty szlak enzymów metabolicznych, co może prowadzić do wydłużenia okresu półtrwania i nasilenia działań niepożądanych.

Ograniczone dane pokazują, że poziom tymololu w surowicy u dzieci po podaniu roztworu 0,25% jest znacznie wyższy niż po podaniu roztworu 0,5% u dorosłych, zwłaszcza u niemowląt, w związku z tym zakłada się zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych takich jak skurcz oskrzeli i bradykardia.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie obserwowano działań niepożądanych dotyczących oczu u królików i psów, którym miejscowo podawano produkt leczniczy Timoptic w badaniach trwających odpowiednio 1 rok i 2 lata. Wskaźnik LD<sub>50</sub> po podaniu doustnym tymololu wynosi u samic myszy oraz u samic szczura odpowiednio 1190 oraz 900 mg/kg mc.

W badaniu na szczurach, którym podawano tymolol doustnie w dawce 300 mg/kg mc. na dobę (dawka 300 razy większa od maksymalnej zalecanej dawki dobowej do stosowania doustnie u ludzi\*) przez okres dwóch lat stwierdzono statystycznie istotne ( $p < 0,05$ ) zwiększenie częstości występowania guza chromochłonnego nadnerczy u szczurów płci męskiej. Podobnych różnic nie stwierdzono u szczurów, którym podawano produkt leczniczy w dawkach doustnych większych 25 lub 100 razy od maksymalnej zalecanej dawki do stosowania doustnie u ludzi.

W badaniu na myszach, którym podawano przez całe życie tymolol w dawce 500 mg/kg mc. na dobę (dawka 500 razy większa od maksymalnej dawki zalecanej do stosowania u ludzi) stwierdzono statystycznie istotną ( $p < 0,05$ ) większą częstość występowania łagodnych i złośliwych guzów płuca, łagodnych polipów macicy oraz gruczolakoraka sutka u samic. Nie stwierdzono takiej różnicy w przypadku podawania produktu leczniczego w dawkach 5 lub 50 mg/kg mc. na dobę. W kolejnym badaniu na myszach płci żeńskiej, w których wykonano pośmiertnie badanie wyłącznie macicy i płuc ponownie stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania guzów płuc po dawce 500 mg/kg mc. na dobę.

Zwiększona częstość występowania gruczolakoraka sutka była związana ze zwiększeniem stężenia prolaktyny w surowicy krwi u myszy płci żeńskiej, którym podawano tymolol w dawce 500 mg/kg mc. na dobę. Zjawiska takiego nie obserwowano po podawaniu tymololu w dawkach 5 lub 50 mg/kg mc. na dobę. U gryzoni zwiększenie częstości występowania gruczolakoraków piersi występowało po podawaniu wielu innych leków, które powodują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi. U ludzi nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniami prolaktyny w surowicy krwi a występowaniem guzów sutka. Ponadto, w badaniach z udziałem dorosłych kobiet, które przyjmowały doustnie tymolol w dawkach do 60 mg na dobę, co odpowiada maksymalnej zalecanej dawce dobowej do stosowania u ludzi, nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian stężenia prolaktyny w surowicy krwi.

---

\*Maksymalna zalecana dawka dobowa tymololu do stosowania doustnie u ludzi wynosi 60 mg. Jedna kropla produktu leczniczego Timoptic 0,5% zawiera około 1/300 tej dawki, tzn. około 0,2 mg.

Tymolol nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vivo* (na myszach) w teście mikrojąderekowym oraz w badaniu cytogenetycznym (w dawkach do 800 mg/kg mc.) ani w badaniach *in vitro* w teście transformacji komórek (w dawkach do 100 µg/ml). W teście Ames'a po zastosowaniu największych stężeń tymololu, 5000 lub 10 000 µg na płytkę stwierdzono statystycznie znamienne zwiększenie ( $p < 0,05$ ) liczby rewertantów szczepu TA100 (w siedmiu testach replikacji). Nie stwierdzono takiej różnicy w trzech pozostałych szczepach.

W testach z udziałem szczepu TA100 nie stwierdzono stałej zależności pomiędzy dawką a reakcją, a wskaźnik liczby rewertantów w grupach testowej i kontrolnej nie osiągnął wartości 2. Zwykle uważa się, że wskaźnik wynoszący 2 jest kryterium wystąpienia dodatniego testu Ames'a.

Badania nad rozmnażaniem i płodnością szczurów wykazały brak działania niekorzystnego na płodność samic i samców do dawki 150 razy większej od maksymalnej, zalecanej dawki doustnej u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu diwodorofosforan dwuwodny (w postaci jednowodnego), disodu fosforan dwunastowodny (w postaci bezwodnego), benzalkoniowego chlorku 50% roztwór (w postaci benzalkoniowego chlorku), sodu wodorotlenku 1N roztwór, woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka zawiera 5 ml roztworu. Dwie alternatywne butelki mogą być dostępne w obrocie.

Biała, półprzezroczysta butelka z polietylenu o małej gęstości z przezroczystą końcówką kroplomierza i białą nasadką lub dozownik o nazwie OCUMETER Plus składający się z półprzezroczystej butelki z polietylenu o dużej gęstości z zamkniętą końcówką kroplomierza, giętkiej wyżłobionej ścianki bocznej, którą naciska się w celu zakroplenia produktu leczniczego oraz dwuczęściowej zakrętki. Nieprzezroczysty, biały, dwuczęściowy mechanizm zakrętki przekłuwają zamknięcie końcówki kroplomierza podczas pierwszego użycia, a następnie zamyka je, stanowiąc zabezpieczenie przez cały okres stosowania produktu leczniczego.

Nierozzerwany pasek zabezpieczający na etykiecie butelki wskazuje, że produkt leczniczy nie był używany.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finlandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/1807

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 lipca 1979 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 października 2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**