

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Норматин 0,5% капки за очи, разтвор
Normatin 0,5% eye drops, solution

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	2020 0222
Разрешение №	B 6/MH/Hp-52406
Одобрение №	24. 11. 2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml Норматин съдържа 6,83 mg тимололов малеат (*timolol maleate*), съответстващи на 5 mg тимолол (*timolol*).

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от разтвора съдържа 0,1 mg бензалкониев хлорид.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Разтворът е безцветен, почти безцветен, бистър, практически без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Норматин е предназначен за редукция на повишено вътреочно налягане. При клинични изпитвания е показал способност да понижава вътреочното налягане при:

- Пациенти с повишено вътреочно налягане.
- Пациенти с хронична откритоъгълна глаукома.
- Глаукома след екстракция на лещата.
- Вродена глаукома, когато другото лечение е недостатъчно.

Норматин е предназначен също за комбинирано лечение на глаукома в педиатрията при пациенти, които са неадекватно контролирани с друг вид антиглаукомна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната начална доза е една капка Норматин в засегнатото око (очи) два пъти дневно.

При необходимост, успоредно с Норматин може да се прилагат други средства за понижаване на вътреочното налягане. Употребата на два локални бета-адренергични блокера не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Системната абсорбция се понижава при прилагане на лек натиск върху назолакрималния канал или затваряне на клепачите за 2 минути. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и повишаване на локалната активност.

Тъй като при някои пациенти ефектът на Норматин, свързан с понижаване на вътреочното налягане е възможно да изисква няколко седмици за да се стабилизира, трябва да се назначи изследване за определяне на вътреочното налягане приблизително четири седмици след началото на терапията с Норматин.



В зависимост от резултата от терапията, някои пациенти биха могли да преминат на терапия с една дневна доза.

Как трябва да става преминаването от терапия с други лекарства към терапия с Норматин

При преминаване от лечение с един бета-адренергичен блокер, на такова с друг, прилаганият до момента локален продукт се спира в избран ден и на следващият се преминава на лечение с една капка тимолол, прилагана в засегнатото око, два пъти дневно.

При замяна на определен тип антиглаукомен продукт, различен от бета-адренергичен блокер, прилагането му продължава, с добавяне на една капка тимолол два пъти дневно. От следващият ден се прилага само тимолол, по една капка два пъти дневно в засегнатото око.

Педиатрична популация

Обичайната доза е една капка Норматин в засегнатото око на всеки 12 часа. Не се препоръчва употреба на Норматин при новородени и недоносени деца.

Начин на приложение

Прилага се в окото.

Капките за очи обикновено трябва да се използват, без върха на капкомера да докосва окото или кожата.

4.3 Противопоказания

Норматин е противопоказан при пациенти с:

- Реактивно респираторно заболяване, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест.
- Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, синоатриален блок, атриовентрикуларен блок втора и трета степен, неконтролиран с пейсмейкър. Изявена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както при другите продукти за очно приложение, при тимолол има системна абсорбция.

Същите сърдечно-съдови, респираторни и други нежелани реакции, наблюдавани при системно приложение на бета-адренергични блокери, могат да настъпят и при локалното приложение на тимолол поради бета-адренергичната му активност. Честотата на системните нежелани реакции след приложение в окото е по-ниска, отколкото при системно приложение. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Сърдечни нарушения

При пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. исхемична болест на сърцето, стенокардия на Prinzmetal и сърдечна недостатъчност) и хипотония, терапията с бета-блокери трябва внимателно да се оцени и да се обмисли лечение с други активни вещества. Пациентите със сърдечно-съдови заболявания трябва да бъдат проследявани за признаци на влошаване на тези заболявания и за нежелани реакции.

Поради негативният им ефект върху времето на провеждане на импулса, бета-блокери не трябва



да се предписват с повишено внимание при пациенти с първа степен сърдечен блок.

Съдови нарушения

Пациенти с тежки периферни циркулаторни нарушения (т.е. тежки форми на болест на Raynaud или синдром на Raynaud) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Респираторни нарушения

Съобщава се, че след употреба на някои бета-блокери за очно приложение са наблюдавани респираторни реакции, включително смърт, дължаща се на бронхоспазм при пациенти с астма.

Норматин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Пациентите с бронхиална астма, с анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест, синусова брадикардия, втора или трета степен на атриовентрикуларен блок, или сърдечна недостатъчност, трябва да бъдат съветвани да не използват този лекарствен продукт (вж. точка 4.3).

Хипогликемия/диабет

Бета-блокерите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със спонтанна хипогликемия или при пациенти с нестабилен диабет, тъй като бета-блокерите могат да маскират признаците и симптомите на хипогликемия.

Бета-блокерите могат също да маскират признаците на хипертиреозидизъм.

Заболявания на роговицата

Бета-блокерите за очно приложение могат да предизвикат сухо око. Пациентите със заболявания на роговицата трябва да се третират с повишено внимание.

Други бета-блокери

При приложение на тимолол при пациенти, които вече получават системен бета-блоркер, ефектът върху вътреочното налягане и известните системни ефекти на бета-блокада може да се потенцират. Необходимо е внимателно проследяване на отговора на тези пациенти към терапията. Употребата на два локални бета-блокери не се препоръчва (вж.точка 4.5).

При пациенти със закритоъгълна глаукома, непосредствената цел на лечението е да се отвори наново ъгълът. Това изисква констрикция на зеницата с миотик. Норматин има слаб или никакъв ефект върху зеницата. Затова когато Норматин се прилага с цел понижаване на увеличеното вътреочно налягане при закритоъгълна глаукома, той би трябвало да се използва в комбинация с миотик, а не самостоятелно.

Анафилактични реакции

По време на употреба на бета-блокери, пациенти с анамнеза за атопия или тежка анафилактична реакция към различни алергени могат да бъдат по-чувствителни при повторна среща със същите алергени и може да не се повлияват от обичайните дози епинефрин, използвани за овладяване.

Отлепване на хориоидеята

Наблюдавано е отлепване на хориоидеята при прилагането на лекарствени продукти, потискащи образуването на течност (напр. тимолол, ацетазоламид) след филтрационни процедури.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако развият някаква очна нежелана реакция, особено конюнктивит и реакции, засягащи клепачите, те трябва незабавно да потърсят лекарски съвет.



съвет, относно продължаване лечението с Норматин.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват контакта на върха на флакона с окото или заобикалящите го структури.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани също така, че ако не се борави стриктно с капките за очи, те могат да се замърсят с често срещани бактерии, за които се знае, че причиняват очни инфекции. Използването на замърсен разтвор може да доведе до сериозно увреждане на окото и последваща загуба на зрението.

Пациентите трябва да бъдат съветвани, че ако развият интеркурентно очно заболяване (напр. травма, очна операция или инфекция), те трябва незабавно да потърсят лекарски съвет относно продължаване използването на същия многодозов контейнер.

Има съобщения за бактериален кератит, свързан с използването на многодозови контейнери за локални офталмологични продукти. Тези контейнери са били замърсявани по невнимание от пациентите, които в повечето случаи са имали придружаващи заболявания на корнеята или нарушение на епителната повърхност на окото.

Норматин е прилаган също при пациенти с глаукома, носещи обикновени твърди контактни лещи, показвайки добра поносимост. Норматин не е проучван клинично при пациенти, носещи контактни лещи от друг материал, освен полиметилметакрилат.

Норматин съдържа консервант бензалкониев хлорид, който може да се абсорбира в меките контактни лещи. Поради това Норматин не трябва да се прилага, докато пациентът носи меки контактни лещи. Контактните лещи трябва да бъдат свалени преди употреба на продукта и да се поставят не по-рано от 15 минути след това.

Хирургична анестезия

Бета-блокери за очно приложение могат да блокират системните бета-агонистични ефекти напр. на адреналина. Трябва да се информира анестезиолога, ако на пациента се прилага тимолол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с тимолол.

Понякога се съобщава за мириаза, дължаща се на едновременна употреба на бета-блокери за очно приложение и адреналин (епинефрин).

Съобщена е потенцирана системна бета-блокада (напр. забавена сърдечна честота, депресия) по време на комбинирано лечение с инхибитори на CYP2D6 (напр. хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Съществува вероятност за адитивни ефекти, водещи до хипотония и/или изразена брадикардия, когато бета-блокери за очно приложение се прилагат едновременно с перорални калциеви антагонисти, бета-адренергични блокери, антиаритмични средства (включително амиодарон), дигиталисови гликозиди, парасимпатомиметици, гванетидин.

Когато бета-блокери се прилагат при пациенти, получаващи лекарства с катехоламин-изчерпващ ефект, като резерпин, се препоръчва стриктно проследяване на пациента, поради възможно потенциране на ефектите, проявено като хипотония и/или изразена брадикардия, което може да доведе до виене на свят, синкоп или постурална хипотония.

Перорални калциеви антагонисти могат да се използват в комбинация с бета-адренергични



блокери, когато сърдечната функция е нормална, но трябва да се избягват при пациенти с увредена сърдечна функция.

Съществува потенциална възможност за възникване на хипотония, нарушения на проводимостта в AV-възела и левостранна сърдечна недостатъчност при пациенти, приемащи бета-блокери, когато към терапевтичната схема се прибави калциев антагонист. Природата на всички нежелани сърдечно-съдови ефекти изглежда зависи от типа на използвания калциев антагонист. Дихидропиридиновите производни като нифедипин могат да доведат до хипотония, докато верапамил или дилтиазем имат по-голяма склонност да водят до нарушения на AV-проводимостта или левостранна сърдечна недостатъчност, когато се използват с бета-блокери.

При пациенти, получаващи бета-адренергични блокери, интравенозните калциеви антагонисти следва да се прилагат с внимание.

Едновременното използване на бета-адренергични блокери и дигиталисови гликозиди с дилтиазем или верапамил може да имат адитивни ефекти в удължаването на AV-проводното време.

Пероралните бета-блокери могат да обострят хипертонията, проявяваща се като rebound феномен след спиране на клонидин. Ако двете лекарства се прилагат едновременно, приемът на бета-блокери следва да се прекъсне няколко дни преди постепенното спиране на клонидин. Когато клонидин се заменя с бета-блокери, бета-блокери следва да се започне по-късно, няколко дни след като е спрян приемът на клонидин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на тимолол при бременни жени. Тимолол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. За намаляване на системната абсорбция, вж. точка 4.2.

Епидемиологичните проучвания не разкриват малформативни ефекти, но показват риск за забавяне на вътреутробното развитие при перорално приложение на бета-блокери. В допълнение, при новородени са наблюдавани признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия), когато бета-блокери са прилагани преди раждането. Ако Норматин се прилага преди раждането, новороденото трябва да се наблюдава внимателно през първите дни от живота му.

Кърмене

Бета-блокерите се екскретират в кърмата. Въпреки това, при терапевтични дози на тимололов малеат в капките за очи, няма вероятност в кърмата да попаднат количества достатъчни, за да предизвикат клинични симптоми на бета-блокада у новороденото. За намаляване на системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Фертилитет

Няма известен ефект на Норматин върху репродуктивната способност и фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите на Норматин върху способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че възможни нежелани реакции като нарушение на зрението могат да засегнат способността на някои пациенти да шофират и/или работят с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Както останалите продукти за очно приложение, тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да причини нежелани реакции, подобни на наблюдаваните при системните бета-блокери. Честотата на системните НЛР след локално очно приложение е по-ниска в сравнение със системното приложение. Изброените нежелани реакции включват реакции, наблюдавани в групата на бета-блокери за очно приложение.

Тимолол обикновено е добре поносим. Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции при очно приложение на този или други продукти, съдържащи тимололов малеат, както по време на клинични изпитвания, така и след пускане на пазара.

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Системен лупус еритематозес, нетромбоцитопенична пурпура.

Нарушения на очите

Признаци и симптоми на очно възпаление, включващи парене и смъдене, конюнктивит, блефарит, кератит и понижена корнеална чувствителност и сухота в очите. Зрителни нарушения, включващи промени в рефракцията (дължащи се в някои случаи на спиране на миотичната терапия), диплопия и птоза, хороидално отлепване, вследствие на филтриращи хирургични процедури (вж. точка 4.4).

Нарушения на ухото и лабиринта

Шум в ушите.

Сърдечни нарушения

Брадикардия, аритмия, хипотония, синкоп, сърдечен блок, церебрална исхемия, конгестивна сърдечна недостатъчност, палпитация, сърдечен арест, отоци, клаудикация, феномен на Raynaud, студени ръце и крака, болка в гърдите, синоатриален блок, белодробен оток, влошаване на артериална недостатъчност, влошаване на стенокардия, вазодилатация.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Бронхоспазм (предимно при пациенти с анамнеза за съществуващо бронхоспастично заболяване), дихателна недостатъчност, диспнея, кашлица, хрипове.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Астения, умора, признаци и симптоми на алергични реакции, включително анафилаксия, ангиоедем, уртикария, локализиран и генерализиран обрив, болка в крайниците, намалена издръжливост на физическо натоварване.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Алоpecia, псориазиформен обрив или обостряне на псориазис, сърбеж, изпотяване, ексфолиативен дерматит.

Нарушения на нервната система/психични нарушения

Главоболіе, замаяност, депресия, безсъние, кошмари, загуба на паметта, усилване на признаците и симптомите на миастения гравис, парестезия, понижено либидо, мозъчно съдово инцидент, световъртеж, слабост, понижена концентрация, по-интензивно сънуване.



Нарушения на ендокринната система

Хипергликемия.

Стомашно-чревни нарушения

Гадене, диария, диспепсия, сухота в устата.

Нарушения на възпроизводителната система

Болест на Peyronie.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Затруднено уриниране.

Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани при бета-блокери за очно приложение, които може да се появят при употребата на Норматин.

Нарушения на имунната система

Сърбеж.

Нарушения на метаболизма и храненето

Хипогликемия.

Психични нарушения

Нервност.

Нарушения на очите

Замъгляване на зрението, сълзене, зачервяване, ерозия на роговицата.

Сърдечни нарушения

Атриовентрикуларен блок (2-ра и 3-та степен), сърдечна недостатъчност.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Задух.

Стомашно-чревни нарушения

Дисгеузия, болка в горната част на корема, повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Кожен обрив.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Миалгия, артропатия.

Нарушения на възпроизводителната система

Сексуална дисфункция.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Жажда.

Нежелани лекарствени реакции, при които не е установена причинно-следствена връзка

Докладвани са следните нежелани лекарствени реакции, но не е била доказана причинно-следствена връзка на терапията с тимолол: афакична цистична макулна едема, конгестия на носа, анорексия, ефекти от страна на ЦНС (напр. промяна в поведението, включващо объркване, халюцинации, тревожност, дезориентираност, нервност, сомнолентност и други психични нарушения), хипертонии, ретроперитонеална фиброза и псевдопемфигонид



Потенциални нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, известни от клиничния опит със системно приложение на тимололов малеат, могат да се възприемат като потенциални нежелани реакции при очно приложение на тимололов малеат.

Системни ефекти на бета-адренергичните блокери

Сърдечна недостатъчност

Симпатиковата стимулация може да бъде крайно необходима за поддържане на циркулацията при индивиди с намален миокарден контрактилитет и нейното потискане от блокирането на бета-адренергичния рецептор да предизвика по-тежка недостатъчност.

При пациенти без анамнеза за сърдечна недостатъчност, продължителното подтискане на миокарда с бета-блокери над определен период от време може, в някои случаи, да доведе до сърдечна недостатъчност. При първия симптом или признак на сърдечна недостатъчност, Норматин следва да бъде спрян.

Големи хирургични намеси

Необходимостта или желанието за спиране на бета-блокери преди голяма хирургическа намеса е спорна. При необходимост, ефектите на бета-блокери по време на операцията, могат да бъдат неутрализирани от достатъчни дози агонисти като изопроterenол, допамин, добутамин или левартеренол (вж. точка. 4.9).

Захарен диабет

Бета-адренергичните блокери следва да се прилагат с внимание при пациенти, склонни към спонтанна хипогликемия или при болни от диабет пациенти (особено такива с нестабилен диабет), които получават инсулин или перорални антидиабетни лекарства. Блокерите на бета-адренергичния рецептор могат да маскират признаците и симптомите на хипогликемия.

Тиреотоксикоза

Бета-адренергичните блокери могат да маскират определени клинични симптоми на хипертиреоидизма (напр. тахикардията). Пациенти, при които се подозира развитие на тиреотоксикоза, следва да се лекуват внимателно, за да се предотврати рязко прекъсване на бета-блокери, което може да предизвика тиреотоксична криза.

Мускулна слабост

Докладвано е, че бета-адренергичната блокада повишава мускулната слабост, съответстваща на определени миастенни симптоми (напр. двойно виждане, птоза и обща слабост). Съобщавано е рядко, че тимолол засилва мускулната слабост при някои пациенти с миастенни симптоми.

Общи

Поради потенциалните ефекти на бета-адренергичните блокери, свързани с артериалното налягане и пулса, тези лекарства трябва да се прилагат внимателно при пациенти с мозъчно-съдова недостатъчност. Ако след започване на лечение с Норматин се развият признаци или симптоми, предполагащи намален мозъчен кръвоток, трябва да се обмисли алтернативно лечение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата



ул. „Дамян Груев” № 8,
1303 София,
тел.: +359 2 8903417,
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Докладвани са случаи на неумишлено предозиране с Норматин, водещи до системни нежелани реакции, подобни на тези, наблюдавани при системното приложение на бета-блокери, като замаяност, главоболие, задух, брадикардия, бронхоспазм и сърдечен арест (вж. точка 4.8).

Следва да бъдат приложени следните терапевтични мерки

- (1) Стомашна промивка: ако е погълнат. Изследвания са показали, че тимолол не се диализира лесно.
- (2) Симптоматична брадикардия: използвайте атропинов сулфат интравенозно в дози от 0,25 mg до 2 mg за предизвикване на вагусова блокада. Ако брадикардията персистира трябва да се приложи внимателно интравенозно изопротеренол хидрохлорид. В рефрактерни случаи може да се има предвид използването на трансвенозен сърдечен пейсмейкър.
- (3) Хипотония: използвайте симпатикомиметична лекарствена терапия, като допамин, добутамин или левартеренол. Съобщавано е, че при рефрактерни случаи използването на глюкагон хидрохлорид е полезно.
- (4) Бронхоспазм: използвайте изопротеренол хидрохлорид. Може да се има предвид допълнително лечение с аминофилин.
- (5) Остра сърдечна недостатъчност: незабавно следва да се приложи конвенционалното лечение с дигиталисови гликозиди, диуретици и кислород. При рефрактерни случаи се препоръчва интравенозно приложение на аминофилин. При необходимост това може да се последва от глюкагон хидрохлорид, за което има съобщения, че е полезно.
- (6) Сърдечен блок (втора или трета степен): използвайте интравенозен изопротеренол хидрохлорид или трансвенозен сърдечен пейсмейкър.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиглаукомни продукти, бета блокери. АТС код: S01ED01.

Механизъм на действие

Тимололов малеат е неселективен (β_1 и β_2) блокер на бета-адренергичния рецептор, който няма значима вътрешна симпатикомиметична, директна кардиодепресивна или локална анестезираща (мембраностабилизираща) активност. Тимололов малеат се свързва обратимо с част от клетъчната мембрана - с бета-адренергичния рецептор и така потиска обичайния биологичен отговор, който би се появил при стимулацията на този рецептор. Този специфичен антагонизъм от конкурентен тип блокира стимулацията на бета-адренергичните рецептори от катехоламините, имащи бета-адренергична (агонисти) активност, независимо дали са с ендегенен или екзогенен произход. Обратимостта на блокадата може да се осъществи при повишаване концентрацията на агониста, което ще възстанови обичайния биологичен отговор.

Клинична ефикасност и безопасност

Норматин понижава повишеното или нормално вътреочно налягане, свързано или не с глаукома. Повишеното вътреочно налягане е главният рисков фактор в патогенезата на глаукома и свързаната с нея загуба на зрение. Колкото по-високо е нивото на вътреочното налягане, толкова по-голяма е вероятността за загуба на зрително поле, както и за увреждане на зрителния нерв.



Точният механизъм на действие на тимолол за понижаване на вътреочното налягане все още не е напълно изяснен, въпреки че на базата на флуоресцентни и тонографски методи е установено, че доминиращият момент може да бъде свързан с намалена продукция на течност. Освен това при някои проучвания е наблюдавано и подобряване в способността за оттичане.

За разлика от миотиците, Норматин понижава вътреочното налягане без да има някакъв или само слаб ефект върху акомодацията, или размера на зениците. По такъв начин промените на зрителната острота, свързани с усилена акомодация са необичайни, а неясното или замъглено виждане, както и нощната слепота, предизвикани от миотиците не са доказани при Норматин. Освен това, при пациенти с катаракта се избягва неспособността за виждане около лентикуларните лезии, ако зеницата е свита с миотици. Когато пациентите преминават от миотици на Норматин, може да се наложи корекция на рефракцията, след преминаване на ефектите на миотика.

Блокадата на бета-адренергичния рецептор намалява ударния обем на сърцето и при здрави лица, и при пациенти със сърдечно заболяване. При пациенти с тежко увредена миокардна функция, блокадата на бета-адренергичния рецептор може да инхибира стимулиращия ефект на симпатиковата нервна система, необходим за поддържане на адекватна сърдечна функция (вж. точки 4.4 и 4.8).

Блокадата на бета-адренергичния рецептор в бронхите и в бронхиолите води до повишаване резистентността на въздушните пътища от несрещащата съпротива парасимпатиковата активност. Подобен ефект е потенциално опасен при пациенти с астма или други бронхоспастични състояния (вж. точки 4.4 и 4.8).

Клинични проучвания

Клиничните проучвания показват, че Норматин е обичайно ефективен при повечето пациенти и предизвиква малобройни, не толкова тежки нежелани лекарствени реакции, в сравнение с тези на пилокарпин или епинефрин.

В контролирани многоцентрови проучвания при пациенти с нелекувано вътрочно налягане 22 mmHg и по-голямо, тимололов малеат прилаган два пъти на ден, води до значително намаление на вътреочното налягане, в сравнение с 1, 2, 3, или 4% разтвор на пилокарпин, прилаган четири пъти на ден или 0,5, 1 или 2% разтвор на епинефрин, приеман два пъти дневно.

В многоцентрови проучвания, сравняващи тимололов малеат с пилокарпин, 61% от пациентите, лекувани с тимололов малеат са имали вътречно налягане, намалено под 22 mmHg в сравнение с 32% от пациентите, лекувани с пилокарпин.

За пациентите, завършили тези проучвания, средното намаление на налягането в края на проучването от това преди лечението е 30,7% за пациентите, лекувани с Норматин и 21,7% за пациентите, лекувани с пилокарпин.

В многоцентрови проучвания, сравняващи тимололов малеат с епинефрин, 69% от пациентите, лекувани с тимололов малеат са имали вътречно налягане, намалено под 22 mmHg в сравнение с 42% от пациентите, лекувани с епинефрин. За пациентите, завършили тези проучвания, средното намаление на налягането в края на проучването от това преди лечението е 33,2% за пациентите, лекувани с тимололов малеат и 28,1% за пациентите, лекувани с епинефрин.

Както и при употреба на други антиглаукомни продукти, така и при Норматин се наблюдава подтиснат отговор към лекарствения продукт след продължителна терапия. При клиничните проучвания обаче, при които 164 пациенти са проследени за най-малко тригодишен период, е установена сигнификантна разлика в средната стойност на вътреочното налягане след началната стабилизация.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Първоначалният ефект на Норматин обикновено настъпва бързо, около 20 минути след локално приложение в окото. Максимално понижение на вътреочното налягане се очаква до един-два часа след това. Установено е значително понижение на вътреочното налягане с продължителност до 24 часа при употреба на Норматин капки за очи, разтвор. Такова удължено време на действие позволява необходимия контрол на вътреочното налягане да се провежда и в часовете на сън. Продължителни клинични наблюдения за период, по-голям от три години потвърждават, че понижаващия вътреочното налягане ефект на продукта Норматин се запазва.

Разпределение

В проучване на плазмената концентрация на лекарството при шест индивида, системната експозиция на тимолол е определена след двудневно прилагане на Норматин. Средната пикова плазмена концентрация след сутрешната дозировка е 0,46 ng/ml а след следобедната дозировка - 0,35 ng/ml.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са наблюдавани нежелани очни реакции при зайци и кучета, получаващи тимолол локално, при изследвания, продължили съответно една или две години. Пероралната LD₅₀ на лекарството е 1190 mg/kg и 900 mg/kg за женски мишки и съответно женски плъхове.

Карциногенеза, мутагенеза, увреждане на фертилитета

При едно двегодишно изследване на плъхове, приемащи перорално тимололов малеат имало статистически значимо ($p \leq 0,05$) повишение на случаите на адrenalни феохромоцитомы в мъжки плъхове, получаващи 300 mg/kg дневно (300 пъти* максималната перорална препоръчителна доза за хора). Подобни различия не са открити при плъхове, получаващи перорални дози, еквивалентни на 25 до 100 пъти максималната перорална препоръчителна човешка доза.

В доживотно перорално изследване на мишки имало статистически значими увеличения ($p \leq 0,05$) в честотата на доброкачествени или злокачествени белодробни тумори, доброкачествени маточни полипи и аденокарциноми на млечната жлеза при женски мишки при 500 mg/kg дневно (500 пъти* максималната препоръчителна човешка доза), но не и при 5 или 50 mg/kg дневно. В последващо изследване на женски мишки, при които посмъртните изследвания били ограничени до матка и бели дробове, отново било открито статистически значимо увеличение на случаите на белодробни тумори при дози от 500 mg/kg дневно.

Повишената поява на аденокарциноми на млечната жлеза било свързано с увеличение на серумния пролактин, което се появило при женски мишки, получаващи тимолол 500 mg/kg дневно, но не и при дози от 5 или 50 mg/kg дневно. Увеличението на честотата на аденокарцином на млечната жлеза при гризачите било свързано с приложението на различни други терапевтични средства, които повишават серумния пролактин, но не е доказана връзка между нивата на серумния пролактин и туморите на млечната жлеза при хора.

Освен това, възрастни хора от женски пол, които получавали перорални дози от 60 mg тимололов малеат, максималната препоръчителна човешка доза, не са имали клинично значими промени в серумния пролактин.

Тимололов малеат е лишен от мутагенен потенциал при оценяване *in vivo* (мишка) при микронуклеусния тест и цитогенетично изследване (доза до 800 mg/kg) и *in vitro* изследване на неопластична клетъчна трансформация (до 100 mcg/ml). В Ames теста най-високата достижима концентрация на тимолол, 5 000 mg/плочка или 10 000 mg/плочка, била свързана със статистически значимо повишение ($p \leq 0,05$) на ревертантите, открити с тестер от типа А100 (седем реплицирани изследвания), но не и при останалите три типа. При изпитвания



ТА100 не е открита последователна връзка доза/отговор, нито пък съотношението на тестваните към контролните ревертанти е достигнало 2. Съотношение от 2 обикновено се приема като критерий за положителен Ames тест.

Изследвания върху репродуктивността и фертилитета при плъхове не са показали нежелани реакции върху мъжкия или женския фертилитет при дози до 150 пъти над максималната препоръчителна човешка перорална доза.

Бременни животни

Проучвания на тератогенния потенциал на тимолол при мишки и зайци с дози до 50 mg/kg дневно (50 пъти максималната препоръчителна човешка перорална доза) не са показали данни за малформации на плода. Въпреки че при плъхове при тези дози е наблюдавана забавена фетална осификация, не е имало странични действия върху послеродовото развитие на потомството. Дози от 1 000 mg/kg дневно (1 000 пъти максималната препоръчителна човешка перорална доза) са били токсични за майката при мишки и са довели до повишена честота на фетална резорбция.

Повишена фетална резорбция била наблюдавана също при зайци при дози 100 пъти максималната препоръчителна човешка перорална доза, в този случай без изявена токсичност за майката.

*Максималната препоръчителна перорална доза е 60 mg тимолол. Една капка Норматин съдържа около 1/300 от тази доза, което е около 0,2 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат додекахидрат
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев хлорид
Динатриев едетат
Бензалкониев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

Срок на годност след първо отваряне на бутилката: 4 седмици.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла непрозрачна LDPE бутилка от 5 ml с бял LDPE капкомер, с бяла HDPE капачка на винт и защитен пръстен. Поставена е в картонена опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ворлд Медисине Европа ЕООД
бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3
1700 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2020

