

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТІЗОПТАН

(TIZOPTAN)

Склад:

діючі речовини: біматопрост, тимололу малеат;

1 мл розчину містить: біматопросту — 0,3 мг, тимололу малеату — 6,83 мг, еквівалентно тимололу 5 мг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид; кислота лимонна, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат; натрію хлорид; кислота хлористоводнева; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або світло-жовтого кольору розчин.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протиглаукомні та міотичні засоби. Тимолол, комбінації. Бета-адреноблокатори.

Код АТХ S01E D51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тізоптан — комбінований лікарський препарат, до складу якого входять біматопрост і тимололу малеат, які знижують високий внутрішньоочний тиск (ВОТ) за рахунок поєднаної дії, що дозволяє досягти значно більш вираженого ефекту порівняно з ефектом кожної з речовин окремо.

Біматопрост належить до групи синтетичного простагмиду, за хімічною структурою подібний до простагландину $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$); біматопрост не впливає ні на один з відомих типів рецепторів простагландину. Механізм зниження ВОТ біматопросту полягає у посиленні відтоку внутрішньоочної рідини через трабекулярну сітку і від увеосклеральних відділів ока.

Тимолол — неселективний блокатор бета-адренорецепторів, що не проявляє внутрішньої симпатоміметичної і мембраностабілізуючої активності.

Зниження ВОТ відбувається за рахунок зменшення продукування внутрішньоочної рідини. Точний механізм дії тимололу не встановлений, але, можливо, він пов'язаний із пригніченням синтезу циклічного аденозинмонофосфату (ц-АМФ) і спричиняється ендогенною стимуляцією бета-адренергічних рецепторів.

Комбінований препарат Тізоптан чинить такий же гіпотензивний ефект, що отримується і при комбінованій терапії із застосуванням окремо препаратів біматопросту (1 раз на добу)

і тимололу (двічі на добу).

Фармакокінетика.

Системна абсорбція комбінованого препарату Тізоптан незначна і не відрізняється від такої при комбінованому лікуванні із застосуванням кожного з компонентів лікарського засобу окремо.

Біматопрост.

У дослідженнях *in vitro* біматопрост добре проникав у рогівку ока і склеру. Середній коефіцієнт проникності в рогівку становить $3,24 \times 10^{-6}$ см/с. Біматопрост проникає у тканини склери краще, ніж у тканини рогівки, при місцевому застосуванні очних крапель біматопросту системна дія є дуже низькою, без кумуляції. При інстиляції 0,03 % розчину біматопросту по 1 краплі в обидва ока здорової людини 1 раз на добу протягом 2 тижнів максимальна концентрація біматопросту у плазмі крові досягалася протягом 10 хвилин після застосування, і протягом 1,5 години його концентрація у плазмі крові знижувалася нижче рівня визначення (0,025 нг/мл). На 7-й і 14-й день застосування середні значення $C_{\max}$ і площі під кривою «концентрація — час» ($AUC_{0-24\text{год}}$) біматопросту були близькими та становили 0,08 нг/мл і 0,09 нг·год/мл відповідно, що вказує на те, що рівноважна концентрація біматопросту досягається протягом першого тижня місцевого застосування.

Концентрації біматопросту в крові у ході проведення 12 місячного дослідження були аналогічні тим, що визначались у здорових суб'єктів. Не спостерігалось значного системного накопичення речовини при застосуванні протягом тривалого часу. С-1 кислотний метаболіт (AGN 191522), як правило, не виявлявся у крові під час цих досліджень.

Біматопрост помірно розподіляється у тканинах, і об'єм системного розподілу у людини при досягненні рівноважної концентрації становить 0,67 л/кг. Біматопрост концентрується переважно у плазмі крові.

Зв'язок біматопросту з білками плазми крові становить приблизно 88 % при концентраціях у межах від 1 до 250 нг/мл. Біматопрост практично не піддається метаболізму у людському органі і після місцевого застосування майже весь у незміненому вигляді проникає у системний кровотік. Далі біматопрост піддається реакціям глюкуронування, окиснення, N-діетилювання та дезамідування з утворенням кількох метаболітів. Глюкуронідні кон'югати біматопросту є найбільш поширеними метаболітами, які виводяться нирками та через шлунково-кишковий тракт. Встановлено, що гідроліз біматопросту до вільної кислоти не є необхідною умовою для його гіпотензивної дії.

Середня максимальна концентрація загальної радіоактивності в крові, визначена після внутрішньовенного введення 6 здоровим добровольцям радіоактивно міченого біматопросту у

дозі 3,12 мкг/кг, становила 14,5 нг-екв/мл. Загальна радіоактивність виводилася з організму, мала короткий період напіввиведення — 1,74 години. Концентрація інтактного біматопросту в крові становила максимум 12,2 нг/мл і швидко знижувалася протягом періоду напіввиведення, що становив приблизно 45 хвилин. Загальний кліренс крові незміненого біматопросту — 1,50 л/год/кг.

Близько 67 % введеної дози біматопросту виводилося із сечею, причому лише незначна частка виділялась у вигляді незміненої речовини. 25 % дози виводилося через шлунково-кишковий тракт, причому 15–40 % — у незміненому вигляді. У віковій категорії 18–44 роки (у середньому вік 28,5 року) та у пацієнтів літнього віку 65–80 років (у середньому вік 71 рік) істотного системного накопичення біматопросту після застосування двічі на добу протягом 7 днів не спостерігалось. Біматопрост швидко потрапляв у кровотік в обох вікових групах, і у більшості пацієнтів через 1,5 години його концентрація була нижча за межу визначення. Системний вплив був вищим у людей літнього віку, ніж у молодих пацієнтів, як після одноразової дози, так і після багаторазового застосування (124 % і 213 % відповідно). Середнє значення площі під кривою «концентрація — час» ($AUC_{0-24\text{год}}$) становило 0,0634 нг·год/мл у пацієнтів літнього віку і було статистично значно вищим, ніж у молодих суб'єктів (0,0218 нг·год/мл), що дає можливість констатувати наявність впливу вікового фактора. Але такий вплив не вважається клінічно значущим, оскільки біматопрост показує однакову ефективність та безпеку як у молодих пацієнтів, так і у пацієнтів літнього віку.

Тимолол.

Тимолол незначною мірою зв'язується з білками плазми крові (~ 60 %).

Системна дія тимололу на людину при пероральному застосуванні добре вивчена. При пероральному застосуванні тимолол швидко і майже повністю всмоктується (~ 90 %). Його концентрацію у плазмі крові можна визначити вже через пів години після прийому, а пік концентрації спостерігається приблизно через 1–2 години після застосування. Період напіввиведення тимололу з плазми крові становить 4 години. Цей період у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю суттєво не відрізняється.

Тимолол частково метаболізується у печінці і виводиться разом з метаболітами нирками. Після перорального прийому він піддається досистемному помірному метаболізмові (~ 50 %), і тільки невелика кількість незміненої речовини виводиться із сечею разом з метаболітами.

У хворих, яким проводили хірургічне лікування катаракти, після інстиляції очних крапель у вигляді 0,5 % розчину пік концентрації тимололу у внутрішньоочній рідині через 1 годину становив 898 нг/мл. Деяка кількість препарату потрапляє у системний кровотік. Період напіввиведення тимололу з плазми крові становить приблизно 4–6 годин.

Середні значення фармакокінетичних параметрів і пов'язані з ними змінні величини біматопросту були дуже схожі при монотерапії та при застосуванні комбінованої терапії, що вказує на відсутність взаємодії «речовина — речовина» для біматопросту.

Середнє значення C_{max} тимололу було нижчим (на 29 %) при застосуванні комбінованого препарату ($p < 0,05$) порівняно з монотерапією тимололом. З урахуванням системних побічних ефектів, пов'язаних з тимололом, це зниження може бути перевагою для комбінованої терапії з точки зору загальної безпеки. Не було встановлено істотних відмінностей щодо $AUC_{0-24\text{год}}$ та періоду напіввиведення тимололу між застосуванням комбінованого препарату і монотерапії.

За результатами двох трифазових досліджень безпеки та ефективності, концентрації біматопросту в крові, виміряні у пацієнтів з глаукомою та очною гіпертензією, були аналогічні тим, які спостерігаються у здорових суб'єктів, також не спостерігалось значного системного накопичення препарату протягом 12 місяців.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою і внутрішньоочною гіпертензією при недостатній ефективності монотерапії препаратами групи бета-адреноблокаторів або аналогів простагландину для місцевого застосування.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до тимололу, біматопросту і допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу.
- Синдром підвищеної реактивності дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму у стадії загострення і перенесені епізоди в анамнезі, тяжкі хронічні обструктивні бронхолегеневі захворювання.
- Синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада II і III ступенів, що не контролюється за допомогою кардіостимулятора, клінічно виражена серцева недостатність, кардіогенний шок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень взаємодії не проводили.

Бета-адреноблокатори. Пацієнтам, які отримують системні бета-адренергічні блокатори (наприклад, перорально або внутрішньовенно) і Тізоптан, необхідно знаходитися під наглядом у зв'язку з можливістю адитивних ефектів бета-блокади на системний та внутрішньоочний тиск.

Антигіпертензивні/серцеві глікозиди. Існує можливість адитивних ефектів, що здатні призвести до артеріальної гіпотензії та/або вираженої брадикардії, при застосуванні очних крапель, які містять бета-адреноблокатори, одночасно з блокаторами кальцієвих каналів, антиаритмічними (включаючи аміодарон) дигіталісними глікозидами, парасимпатоміметиками, гуанетидином та іншими антигіпертензивними речовинами.

Мідріатичні речовини. Хоча тимолол має незначний вплив на розмір зіниці або взагалі не впливає на нього, інколи надходять повідомлення про випадки мідріазу при застосуванні тимололу з мідріатичними засобами, такими як адреналін (епінефрин).

Інгібітори CYP2D6. Повідомлялося про випадки посилення системної бета-блокади (наприклад, зниження частоти серцевих скорочень, депресія) під час комбінованого лікування із застосуванням інгібіторів CYP2D6 (наприклад, хінідин, селективні інгібітори зворотного

захоплення серотоніну) і тимололу.

Якщо застосовувати Тізоптан з іншими офтальмологічними препаратами, необхідно робити 5-хвилинну перерву між інстиляціями кожного з лікарських засобів. При цьому будь-яку офтальмологічну мазь або гель слід застосовувати в останню чергу.

Особливості застосування.

Лікарський засіб призначати з обережністю пацієнтам:

- із гострим запаленням очей (наприклад, при увеїті), з огляду на можливість посилення запалення;
- із ризиком виникнення набряку макули (після інтраокулярних операцій, при оклюзії вен сітківки, запальних захворюваннях ока і діабетичній ретинопатії), включаючи цистойдний макулярний набряк;

Порушення з боку органів зору. Перед початком лікування пацієнтів слід поінформувати про можливий ріст вій, потемніння повік або періокулярної зони та посилення пігментації райдужної оболонки ока (коричневого кольору), оскільки такі реакції спостерігалися під час лікування біматопростом. Посилена пігментація райдужки може набутися постійного характеру навіть після припинення застосування препарату і може спричинити різний колір очей пацієнта, якщо лікувалося лише одне око. Після 12 місяців лікування Тізоптаном частота пігментації райдужної оболонки становила 0,2 %. Після 12 місяців лікування тільки очними краплями біматопросту частота становила 1,5 % і не зростала після 3 років лікування. Зміна пігментації пояснюється збільшенням вмісту меланіну в меланоцитах, а не збільшенням кількості меланоцитів. Довгострокові ефекти посилення райдужної пігментації невідомі. Зміни кольору райдужної оболонки, що спостерігаються при офтальмологічному застосуванні біматопросту, можуть бути непомітними протягом кількох місяців або років. Лікування не впливає ні на невуси, ні на веснянки райдужної оболонки. Повідомлялося, що пігментація періорбітальної тканини є оборотною у деяких пацієнтів.

При застосуванні біматопросту повідомлялося про набряк макули, включаючи кістозний набряк макули. Таким чином, Тізоптан слід застосовувати з обережністю пацієнтам з афакією, псевдофакією з розривом задньої капсули кришталика або пацієнтам з факторами ризику макулярного набряку (наприклад: внутрішньоочна хірургія, оклюзія вен сітківки, запальне захворювання ока, діабетична ретинопатія).

Допоміжні речовини. Консервант бензалконію хлорид, який входить до складу лікарського засобу Тізоптан, може спричинити подразнення очей.

Пацієнтів, які носять м'які контактні лінзи, потрібно повідомити про те, що слід зняти лінзи до інстиляції препарату, а надіти їх знову можна через 15 хвилин після закапування.

Бензалконію хлорид може знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту лікарського засобу з м'якими контактними лінзами.

Повідомлялося, що бензалконію хлорид може спричинити крапкову кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Тому слід контролювати стан пацієнтів із синдромом «сухого

ока» або з ушкодженою рогівкою, якщо їм часто або тривалий час застосовують Тізоптан.

Шкіра. Оскільки можливий ріст волосся в тих зонах, де препарат неодноразово вступає у контакт з поверхнею шкіри, то важливо застосовувати лікарський засіб Тізоптан відповідно до інструкцій, уникаючи стікання лишків по щоці або по інших ділянках шкіри.

Інше. За результатами досліджень 0,03 % офтальмологічного розчину біматопросту, у пацієнтів з глаукомою та очною гіпертензією часте застосування більше однієї дози біматопросту на добу може зменшити гіпотензивний ефект. При одночасному застосуванні біматопросту з іншими аналогами простагландину слід контролювати зміни ВОТ.

Не досліджували застосування препарату хворим із запальними захворюваннями очей, неоваскулярною, запальною, закритокутовою глаукомою, вродженою глаукомою та вузькокутовою глаукомою. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з активним внутрішньоочним запаленням (наприклад, увеїтом), оскільки запалення може загостритися

Як і при місцевому застосуванні інших офтальмологічних препаратів, можлива системна абсорбція активних речовин лікарського засобу Тізоптан (біматопросту і тимололу), хоча посилення системної абсорбції окремих активних речовин не спостерігалось. З огляду на наявність бета-адренергічного компонента тимололу можливе виникнення побічних реакцій, типових для системних бета-адренергічних блокаторів.

Серцеві захворювання. Тізоптан слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які мають серцево-судинні захворювання (наприклад, ішемічна хвороба серця, стенокардія Принцметала, серцева недостатність) та які приймають гіпотензивну терапію бета-блокаторами. Таким пацієнтам треба пройти ретельне обстеження. Рекомендовано розглянути терапію із застосуванням інших активних речовин. Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями повинні бути під наглядом з метою виявлення ознак погіршення цих захворювань та побічних реакцій.

Через негативний вплив на час проведення імпульсу пацієнтам із блокадою серця першого ступеня бета-блокатори слід застосовувати дуже обережно.

Судинні розлади. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями периферичного кровообігу (тяжкі форми хвороби/синдрому Рейно).

Порушення з боку дихальної системи. Повідомлялося про розлади діяльності дихальної системи, включаючи летальний наслідок через бронхоспазм у пацієнтів, хворих на астму, після застосування деяких офтальмологічних бета-блокаторів.

Тізоптан можна призначати пацієнтам із хронічними обструктивними бронхолегеновими захворюваннями легкого або середнього ступеня тяжкості лише у тому випадку, якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик для пацієнта.

Анафілактичні реакції. При застосуванні бета-адреноблокаторів пацієнтам з atopічними захворюваннями або з тяжкими анафілактичними реакціями на широкий спектр алергенів дози епінефрину (адреналіну), які зазвичай застосовуються для зупинки анафілактичних реакцій, на тлі застосування бета-адреноблокаторів можуть бути неефективними.

Ендокринні розлади. Препарати, що є блокаторами бета-адренергічних рецепторів, слід застосовувати з обережністю хворим, схильним до спонтанних нападів гіпоглікемії або хворим

на цукровий діабет (особливо при нестабільній формі діабету), оскільки бета-блокатори можуть маскувати ознаки і симптоми гострої гіпоглікемії.

Гіпертиреоїдизм. Бета-адренергічні блокатори можуть також маскувати ознаки гіпертиреозу.

Захворювання рогівки. Блокатори бета-адренорецепторів для офтальмологічного застосування можуть спричиняти сухість очей, тому слід з обережністю призначати їх пацієнтам із захворюваннями рогівки.

Відшарування сітківки. Повідомлялося про відшарування сітківки при застосуванні терапії супресантами на водній основі (наприклад, тимолол, ацетазоламід) після процедур фільтрації.

Інші бета-адреноблокатори. Вплив на ВОТ або відомі ефекти системної бета-блокади можуть бути посилені, коли тимолол призначають пацієнтам, які вже приймали системні бета-блокуючі препарати. Слід дуже уважно спостерігати за реакцією таких пацієнтів на лікування. Одночасне застосування двох бета-адренергічних блокуючих засобів місцевої дії не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічна анестезія. Бета-блокуючі офтальмологічні препарати можуть блокувати дію системних бета-агоністів, наприклад адреналіну. При прийомі пацієнтом тимололу слід повідомити про це анестезіолога.

Печінка. У пацієнтів із захворюванням печінки легкого перебігу або початковою підвищеною активністю ферментів печінки — аланінтрансамінази (АЛТ), аспартаттрансамінази (АСТ) та/або загального білірубіну — біматопрост не впливав на функцію печінки протягом періоду вивчення тривалістю понад 24 місяці.

Невідомо про побічні реакції з боку печінки у разі застосування тимололу в очі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Адекватні дані щодо застосування вагітним жінкам фіксованої комбінації біматопрост/тимолол відсутні. Тізоптан у період вагітності слід застосовувати лише в тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Щодо зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Біматопрост.

Достатніх клінічних даних щодо застосування вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності при застосуванні високих доз.

Тимолол.

Епідеміологічні дослідження не виявили вроджених вад розвитку плода, але встановили ризик затримки внутрішньоутробного розвитку плода при прийомі всередину препаратів групи бета-блокаторів. Крім того, у новонароджених спостерігалися симптоми бета-блокади (наприклад брадикардія, артеріальна гіпотензія, дихальна недостатність та гіпоглікемія), якщо бета-

блокатори застосовувалися до пологів. У разі застосування лікарського засобу Тізоптан до пологів необхідний нагляд за станом новонародженого протягом перших днів життя. У дослідженнях на тваринах показано, що репродуктивна токсичність тимололу проявляється при використанні доз, що значно перевищують ті, що застосовують у клінічній практиці.

Годування груддю.

Тізоптан не слід призначати жінкам, які годують груддю.

Тимолол.

Бета-блокатори проникають у грудне молоко. Хоча при застосуванні терапевтичних доз тимололу в очних краплях присутність значної кількості речовини у грудному молоці, що могла б спричинити клінічні симптоми блокади бета-адренергічних рецепторів у новонароджених, є малоімовірною.

Бімактопрост.

Невідомо, чи проникає бімактопрост у грудне молоко людини, але дослідження на тваринах показали наявність бімактопросту у молоці тварин.

Фертильність.

Даних щодо впливу лікарського засобу на фертильність людини немає.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Тізоптан має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Як і при застосуванні інших офтальмологічних препаратів, якщо при закапуванні виникає тимчасове затуманення зору, слід зачекати, поки зір відновиться, перед тим як керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Тізоптан застосовувати місцево в око.

По 1 краплі закапувати у кон'юнктивальний мішок ураженого ока 1 раз на добу, вранці.

Якщо введення препарату пропущено один раз, препарат можна вводити наступного дня. Не рекомендується перевищувати дозу — 1 введення 1 раз на добу.

Як і у випадку застосування інших очних крапель, для зменшення можливого системного всмоктування рекомендується одразу після закапування злегка притиснути пальцем внутрішній край нижньої повіки біля носа щонайменше на 1 хвилину.

Щоб запобігти травмуванню очей і забрудненню очних крапель, слід уникати контакту флакона з оком або прилеглими тканинами.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Корекція дози не потрібна.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу дітям не досліджували.

Препарат не слід призначати пацієнтам віком до 18 років.

Передозування.

Про випадки передозування лікарського засобу Тізоптан повідомлень не надходило.

Лікування. У випадку передозування застосовувати симптоматичну та підтримуючу терапію. При випадковому проковтуванні препарату не виявлено симптомів токсичного впливу біматопросту в дозах до 100 мг/кг/добу, що в 36 разів вище за дозу біматопросту (вміст 1 флакона), яку випадково може прийняти всередину дитина з масою тіла 10 кг. При передозуванні тимололу спостерігаються такі симптоми: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, головний біль, запаморочення, задишка, зупинка серця. У разі ниркової недостатності тимолол повністю не виводиться при гемодіалізі.

Побічні реакції.

Нижчезазначені побічні реакції оцінювалися як такі, що пов'язані із призначенням препарату, та були класифіковані таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), одиничні ($< 1/10000$) або невідомі (оцінка неможлива на основі існуючих даних).

Можливі такі побічні реакції при застосуванні лікарського засобу Тізоптан (у кожній групі побічні реакції зазначені у порядку зниження їх серйозності).

Системи органів	Частота	Побічна реакція
З боку імунної системи	Невідомо	Реакції підвищеної чутливості, включаючи симптоми алергічного дерматиту, ангіоневротичний набряк, очну алергію
Психічні розлади	Невідомо	Безсоння, кошмари
З боку центральної нервової системи	Часто	Головний біль
	Невідомо	Дисгевзія, запаморочення

З боку органів зору	Дуже часто Часто	Кон'юнктивальна гіперемія Точковий кератит, ерозія рогівки, відчуття печіння, свербіж, пекучий біль в очах, відчуття чужорідного тіла, сухість слизової оболонки очей, почервоніння вій, біль в очах, фотофобія, виділення з очей, порушення зору, свербіж повік, порушення гостроти зору, блефарит, набряк повіки, подразнення очей, слезотеча, ріст вій
	Нечасто	Подразнення слизової оболонки очей, незвичні відчуття у оці, біль у повіках, астенія, трихіаз, гіперпигментація райдужної оболонки, періорбітальні зміни та зміни повік, пов'язані з атрофією періорбітального жиру та напруженістю шкіри, що призводить до поглиблення борозни повік, птозу повік, енофтальму, лагофтальму та ретракції повік, зміна кольору вій (потемніння)
	Невідомо	Цистодійний макулярний набряк, набряк очей, порушення зору, дискомфорт в оці
Серцеві розлади	Невідомо	Брадикардія
З боку судин	Невідомо	Гіпертонія
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Часто Нечасто Невідомо	Риніт Задишка Бронхоспазм (переважно у пацієнтів з уже існуючим бронхоспастичним синдромом), ядуха
З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини	Часто Невідомо	Пігментація повік, пігментація шкіри навколо ока Алопеція, знебарвлення шкіри навколо ока
Загальні порушення	Невідомо	Підвищена втомлюваність

Додаткові побічні реакції, зазначені нижче, були зафіксовані при застосуванні активних речовин біматопрост і тимолол і можливі при застосуванні лікарського засобу Тізоптан.

Біматопрост

Системи органів	Побічні реакції
З боку органів зору	Потемніння вій, блефароспазм, крововилив у сітківку ока, увеїт, періорбітальна еритема
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Загострення астми, загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ)
Загальні порушення і зміни в місці введення	Астенія
Судинні розлади	Гіпертонія
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота
Лабораторні показники	Зміни показників ферментів печінки

Як і інші офтальмологічні препарати місцевої дії, біматопрост/тимолол потрапляє у системний кровотік. Поглинання тимололу може спричинити такі ж побічні реакції, як і у разі застосування системних бета-блокаторів. Частота системних побічних реакцій на лікарський

засіб після місцевого застосування в око нижча, ніж у разі системного прийому. Щодо зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Тимолол

-

Системи органів	Побічні реакції
З боку імунної системи	Системні алергічні реакції, включаючи анафілаксію
Метаболізм та розлади засвоєння поживних речовин	Гіпоглікемія
З боку психіки	Депресія, втрата пам'яті, галюцинації
З боку центральної нервової системи	Непритомність, порушення мозкового кровообігу, збільшення симптомів міастенії гравіс, парестезія, церебральна ішемія
З боку органів зору	Зниження чутливості рогівки, диплопія, птоз, відшарування сітківки після оперативного лікування (див. розділ «Особливості застосування»), кератит.
З боку серцево-судинної системи	Атріовентрикулярна блокада, зупинка серця, аритмія, серцеві розлади, застійна серцева недостатність, біль у грудях, підвищене серцевбиття, набряки
Судинні розлади	Гіпотонія, синдром Рейно, похолодніння кінцівок
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Кашель
З боку травного тракту	Нудота, діарея, диспепсія, сухість слизової оболонки рота, болі в животі, блювання
З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини	Псоріазоподібні висипи, загострення псоріазу, висипи на шкірі
З боку опорно-рухового апарату і сполучної тканини	Біль у м'язах
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Сексуальна дисфункція, зниження лібідо
Інші	Астенія

Побічні реакції на краплі очні, які містять фосфати

Дуже рідко повідомлялося про випадки кальцифікації рогівки, пов'язаної із застосуванням очних крапель, які містять фосфати, у пацієнтів із значно пошкодженою рогівкою.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Термін придатності після першого розкриття флакона — 28 діб.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 3 мл у флаконі з пробкою-крапельницею та кришкою; №1 у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

СЕНТИСС ФАРМА ПБТ. ЛТД., Індія / SENTISS PHARMA PVT. LTD., Індія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віллідж Кхера Ніхла, Техсіл Налагарх, Дістт. Солан, Хімачал Прадеш, 174 101, Індія /

Village Khera Nihla, Tehsil Nalagarh, Distt. Solan, Himachal Pradesh, 174 101, India.

Заявник.

СЕНТИСС ФАРМА ПБТ. ЛТД., Індія / SENTISS PHARMA PVT. LTD., India.

Номери телефонів та адреси електронної пошти контактної особи з фармаконагляду заявника (для повідомлень про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу, цілодобово): 0681291858 (моб.), 0445850460 (т/факс), info1@regata.in.ua.

Місцезнаходження заявника.

212/Д-1, Аширвад Комерціал Комплекс, Грін Парк, Нью Делі, 110016, Індія /

212/D-1, Ashirwad Commercial Complex, Green Park, New Delhi, 110016, India.