

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАНОТАН® Т

(LANOTAN T)

Склад:

діючі речовини: latanoprost, timolol;

1 мл препарату містить латанопросту 0,05 мг, тимололу maleату в перерахуванні на тимолол 100 % речовину 5 мг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид; натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат безводний; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Бета-блокуючі агенти. Тимолол, комбінації. Код ATX S01E D51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

До складу Ланотану® Т входять дві діючі речовини: латанопрост та тимололу maleат. Обидва компоненти знижують підвищений внутрішньоочний тиск за допомогою різних механізмів дії, поєднаний ефект призводить до більш вираженого зниження внутрішньоочного тиску порівняно з монотерапією кожним із них. Латанопрост, аналог простагландину F_{2α}, є селективним агоністом простагландинових FP-рецепторів, що знижує внутрішньоочний тиск шляхом посилення відтоку водянистої вологи. Основний механізм дії полягає у підвищенні увеосклерального відтоку. Крім того, повідомляли про дещо посилений відтік (зниження опору до відтоку у трабекулах) у людей. Латанопрост суттєво не впливає на продукування водянистої вологи та на гематоводний бар'єр або на внутрішньоочну циркуляцію крові. Тривале застосування латанопросту у мавп, яким було проведено екстракапсулярну екстракцію кришталика, не чинило впливу на судини сітківки ока згідно з даними флуоресцентної ангіографії. Латанопрост не індукував витік флуоресцину у задньому сегменті ока у пацієнтів із

псевдофакією протягом короткого курсу лікування.

Тимолол є блокатором (неселективним) β_1 - та β_2 - адренергічних рецепторів, що не має значущої прямої симпатоміметичної дії, прямого депресивного впливу на міокард та мембраностабілізуючої активності. Тимолол знижує внутрішньоочний тиск шляхом зменшення утворення водянистої вологи у циліарному епітелію. Точний механізм дії не встановлено, але є імовірним пригнічення посиленого синтезу АМФ, спричинене ендогенною стимуляцією адренергічних β -рецепторів.

Тимолол не чинить значного впливу на проникність гематоводного бар'єра щодо білків плазми крові. У кролів тимолол не впливав на місцевий кровотік ока після тривалого застосування.

Ланотан® Т проявляє значно більше зниження показника середнього денного внутрішньоочного тиску порівняно з монотерапією латанопростом або тимололом при призначенні 1 раз на добу. У добре контрольованих подвійних сліпих шестимісячних клінічних дослідженнях ступінь зниження внутрішньоочного тиску при застосуванні комбінованого лікарського засобу, до складу якого входить латанопрост та тимололу малеат, порівнювали зі ступенем зниження при застосуванні монотерапії латанопростом та тимололом у пацієнтів із показником внутрішньоочного тиску від 25 мм рт. ст. Після початкового періоду із застосуванням тимололу упродовж 2–4 тижнів (середнє зниження внутрішньоочного тиску становило 5 мм рт. ст. від показника, зафіксованого на момент включення у дослідження), додаткове зниження середнього добового показника внутрішньоочного тиску на 3,1, 2,0 та 0,6 мм рт. ст. спостерігалось через 6 місяців лікування комбінованим лікарським засобом, латанопростом та тимололом (2 рази на добу) відповідно. Ефект зниження підвищеного внутрішньоочного тиску при застосуванні комбінованого лікарського засобу зберігався протягом наступних 6-місячних відкритих розширених досліджень. Застосування препарату ввечері може бути ефективнішим щодо зниження внутрішньоочного тиску, ніж при застосуванні зранку. Однак при розгляді рекомендацій щодо застосування препарату вранці чи ввечері слід брати до уваги спосіб життя пацієнта та імовірну згоду.

Слід пам'ятати, що у разі недостатньої ефективності комбінованого препарату може бути ефективним призначення окремо тимололу 2 рази на добу та латанопросту 1 раз на добу, що було підтверджено під час досліджень.

Початок дії Ланотану® Т настає протягом 1 години, а максимальний ефект триває від 6 до 8 годин. Ефект адекватного зниження внутрішньоочного тиску триває до 24 годин у разі багаторазового застосування.

Фармакокінетика.

Латанопрост

Абсорбція

Латанопрост є пропрепаратом ізопропілового ефіру, що, по суті, неактивний, але після гідролізу ефірами у рогівці стає біологічно активною кислотою латанопросту. Пропрепарат добре абсорбується через рогівку і, як усі препарати, що надходять у

водянисту вологу, гідролізується при проходженні через рогівку.

Розподіл

Максимальна концентрація водяної вологи (близько 15-30 нг/мл) досягається приблизно через 2 години після місцевого застосування латанопросту як монотерапії. Після місцевого застосування у мавп латанопрост розподіляється головним чином у передньому сегменті ока, кон'юнктиві та повіках.

Кліренс із плазми крові кислоти латанопросту становить 0,4 л/год/кг; об'єм розподілу незначний - 0,16 л/кг, що призводить до швидкого періоду напіввиведення із плазми крові (17 хвилин). Після місцевого застосування в офтальмології системна біодоступність латанопросту становить 45 %. Кислота латанопросту зв'язується з білками плазми крові на 87 %.

Біотрансформація та виведення

Метаболізм кислоти латанопросту в оці практично відсутній. Основний метаболізм відбувається у печінці. Головні метаболіти (1,2-динор та 1,2,3,4-тетранор) не мають або мають лише слабку біологічну активність та екскретуються переважно з сечею.

Тимолол

Абсорбція та розподіл

Максимальна концентрація тимололу у водянистій волозі досягається приблизно через 1 годину після місцевого застосування очних крапель. Частина дози абсорбується системно; максимальна концентрація у плазмі крові становить 1 нг/мл і досягається через 10-20 хвилин після місцевого застосування однієї краплі в кожне око 1 раз на добу (300 мкг/добу).

Біотрансформація

Період напіввиведення тимололу із плазми крові становить приблизно 6 годин. Тимолол екстенсивно метаболізується у печінці.

Виведення

Метаболіти екскретуються із сечею у вигляді незміненого тимололу.

Ланотан® Т.

Фармакологічних взаємодій між латанопростом та тимололом не спостерігалось, незважаючи на підвищення концентрації кислоти латанопросту у водянистій волозі майже у 2 рази через 1-4 години після застосування комбінованого лікарського засобу порівняно з монотерапією.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження внутрішньоочного тиску у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою та підвищеним внутрішньоочним тиском при недостатній відповіді на лікування бета-блокаторами або аналогами простагландину місцевої дії.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату;
- реактивні захворювання дихального тракту, включаючи бронхіальну астму або бронхіальну астму в анамнезі, тяжкі хронічні обструктивні захворювання легень;
- синусова брадикардія; синдром слабкості синусового вузла; синоаурикулярна блокада; атріовентрикулярна блокада II або III ступеня, що не піддається контролю за допомогою водія ритму; клінічно виражена серцева недостатність; кардіогенний шок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень взаємодії Ланотану® Т з іншими препаратами не проводили.

Повідомляли про парадоксальне підвищення внутрішньоочного тиску після одночасного застосування двох препаратів-аналогів простагландину. Тому застосування двох або більше простагландинів, аналогів простагландину або похідних простагландину не рекомендовано.

Існує можливість адитивного ефекту, який призводить до розвитку артеріальної гіпотензії та/або вираженої брадикардії, якщо бета-блокатори у формі очних крапель призначати одночасно з пероральними блокаторами кальцієвих каналів, блокаторами бета-адренорецепторів, антиаритмічними препаратами (включаючи аміодарон), глікозидами наперстянки, парасимпатоміметиками, гуанетидином.

Посилення системної бета-блокади (наприклад зниження частоти серцевих скорочень, депресія) спостерігалось під час комбінованого застосування інгібіторів CYP2D6 (наприклад хінідину, флуоксетину, пароксетину) і тимололу.

Вплив на внутрішньоочний тиск або відомі ефекти системної бета-блокади можуть посилюватися при одночасному призначенні Ланотану® Т пацієнтам, які вже застосовують бета-блокатори перорально. Застосування двох або більше бета-блокаторів місцевої дії не рекомендовано.

В окремих випадках повідомляли про розвиток мідріазу внаслідок одночасного застосування офтальмологічних бета-блокаторів та адреналіну (епінефрину).

Застосування бета-блокаторів може призвести до посилення гіпертензії у відповідь на раптову відміну клонідину.

Бета-блокатори можуть посилювати гіпоглікемічний ефект антидіабетичних препаратів. Прийом бета-блокаторів може маскувати симптоми гіпоглікемії.

Особливості застосування.

Системні ефекти.

Як і інші офтальмологічні препарати для місцевого застосування, Ланотан® Т абсорбується системно. Оскільки до складу препарату входить бета-адренергічний засіб тимолол, можуть виникати такі ж типи небажаних реакцій з боку легеневої, серцево-судинної та інших систем, як і при застосуванні блокаторів бета-адренергічних рецепторів системної дії. Частота системних небажаних реакцій після місцевого застосування нижча, ніж після системного введення препарату. Заходи для зниження системної абсорбції наведені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Розлади діяльності серця.

Слід ретельно оцінити необхідність лікування бета-блокаторами пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи (наприклад з ішемічною хворобою серця, стенокардією Принцметала та серцевою недостатністю) і гіпотонією та розглянути можливість лікування іншими препаратами. Необхідно наглядати за пацієнтами із серцево-судинними захворюваннями щодо виникнення ознак погіршення цих захворювань та побічних реакцій.

Оскільки бета-блокатори подовжують час збудження, їх слід з обережністю призначати пацієнтам з блокадою серця I ступеня.

Були описані випадки реакцій з боку серцево-судинної системи та, в окремих випадках, летального наслідку від серцевої недостатності після введення тимололу.

Розлади з боку судинної системи

Слід з обережністю застосовувати препарат для лікування пацієнтів з важкими розладами периферичного кровообігу (тобто у пацієнтів з важкими формами хвороби Рейно або з синдромом Рейно).

Розлади з боку дихальної системи.

При застосуванні деяких офтальмологічних бета-блокаторів були описані реакції з боку дихальної системи, у тому числі летальні випадки внаслідок бронхоспазму у пацієнтів з астмою. Слід з обережністю застосовувати Ланотан® Т для лікування пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) легкої та помірної тяжкості та призначати препарат лише у разі, коли потенційна користь від лікування перевищує потенційний ризик застосування препарату.

Гіпоглікемія/діабет

Бета-блокатори слід з обережністю призначати пацієнтам, у яких можливий розвиток

спонтанної гіпоглікемії, або пацієнтам з цукровим діабетом нестабільного перебігу, оскільки бета-блокатори можуть маскувати симптоми гіпоглікемії.

Бета-блокатори можуть також маскувати ознаки гіпертиреозу.

Захворювання рогівки

Офтальмологічні препарати бета-блокаторів можуть спричинити сухість очей, тому пацієнтам із захворюванням рогівки слід з обережністю призначати ці препарати.

Інші бета-блокатори

Вплив на внутрішньоочний тиск або відомі ефекти системної бета-блокади можуть посилюватися при одночасному застосуванні тимололу пацієнтами, які вже застосовують системні бета-блокатори. Такі пацієнти потребують ретельного спостереження. Застосування двох бета-блокаторів місцевої дії не рекомендовано (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Анафілактичні реакції

Під час застосування бета-блокаторів пацієнти з анамнезом, обтяженим atopічними захворюваннями або тяжкими анафілактичними реакціями на різні алергени, можуть більш інтенсивно реагувати на повторний контакт з цими алергенами та не реагувати на звичайні дози адреналіну, які застосовують для лікування анафілактичних реакцій.

Відшарування судинної оболонки ока

Були описані випадки відшарування судинної оболонки ока під час лікування, спрямованого на пригнічення утворення внутрішньоочної рідини (наприклад, із застосуванням тимололу, ацетазоламіду) після трабекулектомії.

Хірургічне знеболювання

Офтальмологічні препарати бета-блокаторів можуть блокувати системні впливи агоністів бета-адренорецепторів, наприклад адреналіну. Якщо пацієнт приймає тимолол, про це слід повідомити анестезіолога.

Супутня терапія

Тимолол може взаємодіяти з іншими препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші аналоги простагландинів

Не рекомендується одночасне застосування двох або більше простагландинів, аналогів простагландинів або похідних простагландинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на органи зору

Латанопрост може поступово збільшувати кількість коричневого пігменту у райдужній

оболонці і, таким чином, змінювати колір очей. Як і при застосуванні латанопросту у формі очних крапель, посилення пігментації спостерігалось у 16-20 % усіх пацієнтів, які лікувалися комбінованим препаратом протягом 1 року (на основі знімків). Цей ефект переважно спостерігається у пацієнтів зі змішаним кольором райдужки, наприклад зелено-коричневим, жовто-коричневим або синьо/зелено-коричневим, і виникає через підвищений вміст меланіну у стромальних меланоцитах райдужної оболонки ока. Як правило, пігментація коричневого кольору навколо зіниці хворого ока поширюється концентрично до периферії, але і вся райдужна оболонка або її частина може бути забарвлена інтенсивніше у коричневий колір. У пацієнтів з очима однорідного синього, зеленого, сірого або коричневого кольору такі зміни спостерігалися рідко під час лікування латанопростом протягом 2 років у ході клінічних досліджень.

Зміна кольору райдужної оболонки ока відбувається повільно, та її можна не помічати протягом кількох місяців або років. Ця зміна не пов'язана із виникненням будь-яких симптомів або з розвитком патологічних змін.

Подальшого посилення забарвлення райдужної оболонки у коричневий колір після припинення лікування не спостерігалось, але зміни кольору, що виникли, можуть мати перманентний характер.

Повідомляли про потемніння шкіри повік, яке може бути оборотним, у зв'язку з застосуванням латанопросту.

Латанопрост може поступово змінювати вії та пушкове волосся навколо ока, яке лікується. Ці зміни включають збільшення довжини, товщини, пігментації та кількості вій або волосся, а також ріст вій у неправильному напрямку. Зміни вій є оборотними після припинення лікування.

Лікування не впливає на невуси або веснянки райдужної оболонки.

Накопичення пігменту у трабекулярній сітчастій системі або в іншому місці передньої камери ока не спостерігалось, але пацієнтів слід оглядати регулярно. Залежно від клінічної картини лікування може бути припинене, якщо спостерігається посилення пігментації райдужки.

Перед призначенням лікування пацієнта слід поінформувати про можливість розвитку змін кольору очей. При лікуванні одного ока може виникнути перманентна гетерохромія.

Немає підтвердженого досвіду застосування латанопросту при запальній, неоваскулярній, хронічній закритокутовій глаукомі, при відкритокутовій глаукомі у пацієнтів з артіфакією та при пігментній глаукомі. Латанопрост не впливає або впливає незначною мірою на зіницю ока, але немає підтвердженого досвіду застосування при гострій закритокутовій глаукомі. Тому, поки немає достатнього досвіду застосування, рекомендовано призначати латанопрост з обережністю при таких станах.

Латанопрост слід з обережністю застосовувати пацієнтам з герпетичним кератитом в анамнезі та уникати у разі активного кератиту, спричиненого вірусом простого герпесу, і пацієнтам з

рецидивуючим герпетичним кератитом в анамнезі, що пов'язаний із застосуванням аналогів простагландинів.

Повідомляли про розвиток макулярного набряку, включаючи кістозний макулярний набряк, при застосуванні латанопросту. Про такі випадки повідомляли у пацієнтів з афакією, у пацієнтів з артіфакією та відривом задньої капсули кришталика або у пацієнтів з відомими факторами ризику розвитку макулярного набряку. Ланотан® Т слід з обережністю призначати таким пацієнтам.

Використання контактних лінз

Ланотан® Т містить бензалконію хлорид, який часто застосовують як консервант у препаратах для застосування в офтальмології. Повідомляли, що бензалконію хлорид є причиною розвитку точкового кератиту та/або токсичної виразкової кератопатії, може спричиняти подразнення очей, а також відомо, що він змінює колір м'яких контактних лінз. При частому та тривалому застосуванні Ланотану® Т пацієнтам із сухістю слизової оболонки очей або при станах, що супроводжуються ураженням рогівки, необхідний ретельний нагляд. Контактні лінзи можуть абсорбувати бензалконію хлорид, тому лінзи необхідно зняти перед закапуванням Ланотану® Т; їх можна знову встановити через 15 хвилин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Латанопрост

Немає адекватних даних щодо застосування латанопросту вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий.

Тимолол

Адекватних даних щодо застосування тимололу вагітним жінкам не існує. У разі відсутності нагальної потреби застосування тимололу цей препарат не слід призначати у період вагітності. Шляхи зниження системної абсорбції див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

У ході епідеміологічних досліджень не було виявлено мальформативних ефектів, однак було показано, що існує ризик затримки внутрішньоутробного розвитку при внутрішньому застосуванні бета-блокаторів. Крім того, у новонароджених, матері яких приймали бета-блокатори у період вагітності, спостерігались ознаки та симптоми блокади бета-адренорецепторів (зокрема брадикардія, гіпотонія, респіраторний дистрес та гіпоглікемія). У разі застосування Ланотану® Т вагітним жінкам у III триместрі вагітності слід ретельно контролювати стан новонародженого протягом перших днів його життя.

Тому Ланотан® Т не слід застосовувати протягом періоду вагітності.

Період годування груддю

Бета-блокатори проникають у грудне молоко. Однак терапевтичних доз тимололу в очних краплях недостатньо для того, щоб та кількість, що проникла у грудне молоко, могла спричинити клінічні симптоми блокади бета-адренорецепторів у новонародженого. Шляхи зниження системної абсорбції див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Латанопрост та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко, тому Ланотан® Т не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність

У ході досліджень на тваринах не було виявлено здатності латанопросту або тимололу впливати на репродуктивну функцію самців або самок.

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

Ланотан® Т має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або під час роботи з іншими механізмами. Закапування очних крапель може спричинити короточасне порушення зору. Поки зір не нормалізується, не слід керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку.

Рекомендована доза – 1 крапля в уражене око (очі) 1 раз на добу.

Якщо дозу пропущено, лікування слід продовжувати наступною запланованою дозою. Доза не повинна перевищувати 1 краплю в уражене око/очі 1 раз на добу.

Контактні лінзи необхідно зняти перед закапуванням очних крапель. Лінзи можна одягати тільки через 15 хвилин після закапування крапель.

Якщо пацієнту призначено більше одного офтальмологічного лікарського засобу, препарати слід застосовувати як мінімум з 5-хвилинним проміжком.

При використанні пацієнтом оклюзії носослізного каналу або якщо пацієнт закриває повіки на 2 хвилини, системне поглинання препарату знижується. Це може призвести до зниження інтенсивності системних побічних ефектів та збільшення ефективності місцевої дії препарату.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Ланотан® Т у дітей не встановлені.

Передозування.

Немає даних щодо передозування латанопросту з тимололом у формі очних крапель у людини.

Симптоми

Симптоми при системному передозуванні тимололу: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, припинення серцевої діяльності. Окрім подразнення очей та гіперемії кон'юнктиви, інших побічних ефектів з боку органів зору при передозуванні латанопросту не спостерігалось.

Лікування

Якщо виникають симптоми передозування, слід проводити симптоматичну та підтримуючу терапію.

Наступна інформація буде корисною, якщо препарат випадково прийняли внутрішньо. Дослідження показали, що тимолол не виводиться повністю при діалізі. У разі необхідності проводити промивання шлунка. Латанопрост значною мірою метаболізується під час першого проходження через печінку. При внутрішньовенній інфузії у дозі 3 мкг/кг у здорових добровольців не виникало ніяких симптомів, але застосування дози 5,5-10 мкг/кг супроводжувалося нудотою, абдомінальним болем, запамороченням, втомлюваністю, припливами та підвищеною пітливістю. Ці прояви були від легких до помірних за тяжкістю та зникали без проведення лікування протягом 4 годин після завершення інфузії.

Побічні реакції.

При застосуванні латанопросту більшість побічних ефектів виникає з боку органів зору. Дані дослідження застосування комбінації латанопросту з тимололом для офтальмологічного застосування свідчать, що у 16-20 % пацієнтів виникло посилення пігментації райдужної оболонки, що може бути постійним.

У ході відкритого 5-річного дослідження безпеки застосування латанопросту у 33 % пацієнтів виникла пігментація райдужної оболонки. Інші побічні ефекти з боку органів зору, як правило, короточасні і залежать від введеної дози. При застосуванні тимололу найсерйозніші побічні ефекти є системними, включаючи брадикардію, аритмію, застійну серцеву недостатність, бронхоспазм та алергічні реакції.

Як і інші офтальмологічні препарати місцевої дії, тимолол абсорбується у системний кровообіг. Це може призвести до появи системних небажаних ефектів, аналогічних

тим, що виникають при застосуванні бета-блокаторів системної дії. Частота виникнення системних небажаних реакцій після місцевого застосування офтальмологічних препаратів нижча, ніж при системному введенні. Зазначені небажані реакції відповідають переліку реакцій, характерних для офтальмологічних препаратів бета-блокаторів.

Побічні ефекти, пов'язані з застосуванням комбінованого лікарського засобу для офтальмологічного застосування, до складу якого входить латанопрост та тимололу малеат, що спостерігались у ході клінічних досліджень, наведені нижче.

Побічні ефекти згруповані залежно від частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частоту не можна встановити з наявних даних).

Побічні реакції, які спостерігались при застосуванні комбінованого лікарського засобу для офтальмологічного застосування, до складу якого входить латанопрост та тимололу малеат у ході клінічних досліджень.

Таблиця 1

Клас системи органів	Дуже часто ($\geq 1/10$)	Часто $\geq 1/100 - < 1/10$	Нечасто $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$
З боку нервової системи			Головний біль
З боку органів зору	Посилення пігментації райдужної оболонки	Біль в очах, подразнення очей (включаючи печіння, запалення, свербіж, відчуття стороннього тіла)	Порушення стану рогівки, кон'юнктивіт, блефарит, гіперемія ока, нечіткість зору, посилення слъзовиділення
З боку шкіри та підшкірної клітковини			Висип, свербіж

Під час клінічних досліджень у спонтанних повідомленнях та літературі повідомляли про додаткові побічні ефекти, специфічні щодо окремих компонентів Ланотану[®] Т.

Побічні реакції, які спостерігались при застосуванні латанопросту у формі очних крапель у ході клінічних досліджень.

Таблиця 2

Клас системи органів	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Герпетичний кератит
З боку нервової системи	Запаморочення

З боку органів зору	Зміни з боку вій та пушкового волосся повік (збільшення довжини, товщини, посилення пігментації та кількості вій); точковий кератит, періорбітальний набряк; ірит; увеїт; макулярний набряк, у т. ч. кістозний макулярний набряк; сухість слизової оболонки очей; кератит; набряк рогівки; ерозії рогівки; трихіаз; кіста райдужної оболонки; світлобоязнь; зміни періорбіталі та очного віка як результат поглиблення очної борозни; набряк повік; локалізована шкірна реакція на повіках, псевдопемфігоїд кон'юнктиви ока*, потемніння шкіри повік
Серцеві захворювання	Стенокардія; нестабільна стенокардія; відчуття серцебиття
З боку органів дихання, грудної клітки і середостіння	Астма, загострення астми, задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто – нудота, блювання
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Міалгія, артралгія
Загальні розлади і стан на ділянці застосування	Біль у грудній клітці
* Може потенційно виникати через наявність консерванта бензалконію хлориду у складі лікарського засобу.	

Побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні тимололу малеату у формі очних крапель у ході клінічних досліджень.

Таблиця 3

Клас системи органів	Побічні реакції
З боку імунної системи	Системні алергічні реакції, включаючи анафілактичну реакцію, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, локалізовані та генералізовані висипання, свербіж
Порушення метаболізму	Гіпоглікемія
Психічні порушення	Втрата пам'яті, безсоння, депресія, кошмарні сновидіння
З боку нервової системи	Розлади мозкового кровообігу; ішемія головного мозку, запаморочення, посилення симптоматики та ознак міастенії гравіс, парестезія, головний біль, синкопе
З боку органів зору	Відшарування судинної оболонки очей після трабекулоектомії, ерозія рогівки ока, кератит, диплопія, зниження чутливості рогівки, симптоми та ознаки подразнення очей (наприклад пекучі відчуття, поколювання в очах, свербіж, слезотеча та почервоніння), сухість слизової оболонки очей, птоз, блефарит, затьмарення зору
З боку органів слуху і вестибулярного апарату	Шум у вухах
Серцеві захворювання	Припинення серцевої діяльності, серцева недостатність, атріовентрикулярна блокада, застійна серцева недостатність, біль у грудях, аритмія, брадикардія, набряки, відчуття серцебиття
Судинні порушення	Відчуття холоду у кистях та стопах, гіпотензія, феномен Рейно

З боку органів дихання, грудної клітки і середостіння	Бронхоспазм (переважно у пацієнтів з існуючою бронхоспастичною хворобою), кашель, задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі, блювання, діарея, сухість у роті, дисгевзія, диспепсія, нудота
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірні висипання, псоріазоподібні висипання, загострення псоріазу, алопеція
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Міалгія
З боку статеві системи та молочних залоз	Розлади статевої функції, зниження лібідо
Загальні розлади і стан на ділянці застосування	Астенія, втома

Повідомляли про поодинокі випадки кальцифікації рогівки при застосуванні очних крапель, що містять фосфат, у деяких пацієнтів зі значним пошкодженням рогівки.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після розкриття флакону 28 діб при температурі не вище 25 °С.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 2 до 8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 2,5 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.