

Склад

діюча речовина: латанопрост, тимолол;

1 мл розчину містить латанопросту 50 мкг та тимололу 5 мг (у вигляді тимололу малеату);

допоміжні речовини: натрію дигідрофосфат, дигідрат; натрію гідрофосфат, додекагідрат; натрію хлорид; 10 % м/м розчин бензалконію хлориду; 10 % м/о розчин натрію гідроксиду / 10 % м/о розчин кислоти фосфорної (для корекції рН); вода очищена.

Лікарська форма

Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: розчин прозорий, безбарвний, не більш забарвлений за воду Р, без видимих частинок.

Фармакотерапевтична група

Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протиглаукомні та міотичні засоби. Тимолол, комбінації. Код АТХ S01E D51.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії

До складу препарату Акістан Дуо входять два компоненти: латанопрост та тимололу малеат. Обидва компоненти знижують підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) за допомогою різних механізмів, а комбінований ефект призводить до більш вираженого зниження ВОТ, ніж при монотерапії кожним із них.

Латанопрост, аналог простагландину $F_{2\alpha'}$, – селективний агоніст простагландинових FP -рецепторів, що знижує ВОТ шляхом посилення відтоку водянистої вологи. Основний механізм дії полягає у підвищенні увеосклерального відтоку. Крім того, повідомлялося про дещо посилений відтік (зниження опору до відтоку в трабекулах) у чоловіків. Латанопрост не чинить суттєвого впливу на продукцію водянистої вологи, гематофтальмічний бар'єр або внутрішньоочну циркуляцію крові. Тривале застосування латанопросту тваринам, яким було проведено екстракапсулярну екстракцію кришталика, не впливало на судини сітківки ока, згідно з даними флуоресцентної ангиографії. При короткочасному застосуванні латанопрост не індукував витік флуоресцину в задньому сегменті ока у пацієнтів із псевдофакією.

Тимолол є неселективним блокатором бета-1- та бета-2-адренергічних рецепторів, що не чинить прямої симпатоміметичної дії, не має прямого пригнічувального впливу на міокард або мембраностабілізуючої активності. Тимолол знижує ВОТ шляхом зменшення утворення водянистої вологи циліарним епітелієм.

Точний механізм дії не встановлено, але ймовірним є пригнічення посиленого синтезу цАМФ, спричинене ендогенною стимуляцією адренергічних бета-рецепторів. Тимолол не має значного впливу на проникність гематофтальмічного бар'єру для білків плазми крові. У тварин тимолол не впливав на місцевий кровотік у оці після тривалого застосування.

Клінічна ефективність та безпека

У дослідженнях з визначення дози комбінована терапія латанопростом та тимололом призводила до значно більшого зниження середнього добового ВОТ порівняно з латанопростом та тимололом, що вводиться 1 раз на добу при монотерапії. У двох добре контрольованих, подвійних шестимісячних клінічних дослідженнях зниження ВОТ при комбінованій терапії порівнювалося з монотерапією латанопростом та тимололом у пацієнтів із ВОТ та становило не менше 25 мм рт.ст. Після 2-тижневого прийому тимололу (середнє зниження ВОТ на 5 мм рт.ст.)

додаткове зниження середнього добового ВОТ на 3,1, 2,0 та 0,6 мм рт.ст. спостерігалось після 6 місяців лікування комбінованою терапією, латанопростом і тимололом (2 рази на добу) відповідно. Ефект комбінованої терапії, що знижує ВОТ, зберігався протягом шестимісячного продовження цих досліджень.

Фармакокінетика.

Латанопрост. Латанопрост є пропрепаратом ізопропілового ефіру, що, по суті, неактивний, але після гідролізу ефірами у рогівці стає біологічно активною кислотою латанопросту. Препарат добре абсорбується через рогівку і, як усі препарати, що надходять у водянисту вологу, гідролізується при проходженні через рогівку. Максимальна концентрація водяної вологи (приблизно 15-30 нг/мл) досягається приблизно через 2 години після місцевого застосування латанопросту як монотерапії. 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 %.

Метаболізм кислоти латанопросту в оці майже 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 із сечею.

Тимолол. 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). Період напіввиведення тимололу із плазми крові

становить приблизно 6 годин. Тимолол екстенсивно метаболізується у печінці. Метаболіти екскретуються із сечею у вигляді незміненого тимололу.

Акістан Дуо. Фармакологічних взаємодій між латанопростом та тимололом не спостерігалось, незважаючи на підвищення концентрації кислоти латанопросту у водянистій волозі майже у 2 рази після застосування комбінованого препарату порівняно з монотерапією.

У процесі досліджень щодо підбору дози при застосуванні препарату виявлено значно більше зниження показника середньодобового ВОР, ніж при монотерапії латанопростом або тимололом при призначенні 1 раз на добу.

Доведено, що застосування препарату ввечері може бути більш ефективним щодо зниження ВОР, ніж застосування зранку. Однак при розгляді рекомендацій щодо застосування препарату вранці або ввечері потрібно враховувати спосіб життя пацієнта та його ймовірну згоду.

Слід пам'ятати, що у разі недостатньої ефективності комбінованого препарату може бути ефективним призначення окремо тимололу та латанопросту 1 раз на добу, про що свідчать дані досліджень.

Початок дії препарату настає протягом однієї години, а максимальний ефект триває від 6 до 8 годин. Адекватне зниження ВОР триває до 24 годин у разі тривалого лікування.

Показання

Зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) у пацієнтів із відкритокутовою глаукомою і підвищеним ВОТ при недостатній ефективності місцевого застосування препаратів групи бета-адреноблокаторів або аналогів простагландину місцевої дії.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Синдром підвищеної реактивності дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму у стадії загострення і перенесені епізоди в анамнезі, тяжкі хронічні обструктивні бронхо-легеневі (ХОБЛ) захворювання.
- Синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, синусо-аурикулярна блокада, атріовентрикулярна блокада II і III ступенів, що не піддається контролю за допомогою водія ритму, серцева недостатність, кардіогенний шок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Спеціальні дослідження взаємодії препарату Акістан Дуо з іншими препаратами не проводилися.

Повідомлялося про парадоксальне підвищення ВОТ після одночасного застосування двох препаратів-аналогів простагландину. Тому застосування двох або більше простагландинів, аналогів простагландину або похідних простагландину не рекомендоване.

Існує можливість адитивного ефекту, що призводить до розвитку артеріальної гіпотензії та/або вираженої брадикардії, коли бета-блокатори у формі очних крапель призначають одночасно з пероральними блокаторами кальцієвих каналів, катехоламін-виснажуючими лікарськими засобами або 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 ВОР або відомі ефекти при системній блокаді бета-рецепторів може посилюватися при одночасному застосуванні препарату Акістан Дуо пацієнтам, які вже застосовують пероральні бета-блокатори. Одночасно застосовувати два бета-блокатори місцевої дії не рекомендується.

Рідко повідомлялося про розвиток мідріазу, коли тимолол застосовували одночасно з адреналіном (епінефрином).

Реакція, що супроводжується артеріальною гіпертензією при раптовій відміні клонідину, може посилюватися при прийомі бета-блокаторів.

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

Особливості щодо застосування

Системний вплив

Як і для інших офтальмологічних засобів для місцевого застосування, для Акістан Дуо можлива системна абсорбція. Оскільки до складу препарату входить блокатор бета-адренорецепторів (тимолол), цей препарат може викликати такі ж побічні реакції з боку серцево-судинної та дихальної систем, як і системні бета-блокатори. Частота системних небажаних реакцій після місцевого застосування нижча, ніж після системного застосування препарату. Заходи для зниження системної абсорбції наведені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Розлади з боку серця

Слід ретельно оцінити необхідність застосування бета-блокаторів пацієнтам із захворюваннями серцево-судинної системи (наприклад, з ішемічною хворобою серця, стенокардією Принцметала та серцевою недостатністю), артеріальною гіпотензією 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 із блокадою серця I ступеня.

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

Розлади з боку судинної системи

Слід з обережністю застосовувати препарат для лікування пацієнтів із тяжкими розладами периферичного кровообігу (пацієнти з тяжкими формами хвороби Рейно або із синдромом Рейно).

Розлади з боку дихальної системи

При застосуванні деяких офтальмологічних бета-блокаторів були зафіксовані реакції з боку дихальної системи, у тому числі летальні випадки через бронхоспазм у пацієнтів з астмою. Слід з обережністю застосовувати препарат для лікування пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легенів (ХОЗЛ) легкої та помірної тяжкості та призначати препарат лише у випадках, коли очікувана користь від лікування перевищує потенційний ризик застосування препарату.

Гіпоглікемія/діабет

Бета-блокатори слід з обережністю призначати пацієнтам, схильним до спонтанної гіпоглікемії або пацієнтам із лабільним інсулінозалежним цукровим діабетом, оскільки вони можуть маскувати ознаки та симптоми гострої гіпоглікемії.

Бета-блокатори можуть також маскувати ознаки гіпертиреозу.

Захворювання рогівки

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

Інші бета-блокатори

Відомий вплив системних бета-блокаторів на ВОТ може посилюватися, якщо розчин Акістан Дуо застосовують пацієнтам, які вже отримують пероральні бета-блокатори. Такі пацієнти вимагають 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 atopією або тяжкими анафілактичними реакціями на різноманітні алергени в анамнезі можуть не відповідати на звичні дози адреналіну, що застосовуються для лікування анафілактичних реакцій.

Відшарування судинної оболонки ока

Про відшарування судинної оболонки повідомлялося при застосуванні водних супресантів (наприклад, тимололу, ацетазоламід) після процедур фільтрації.

Хірургічне знеболювання

Офтальмологічні препарати бета-блокаторів можуть блокувати системний вплив 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

Пацієнтам не слід одночасно застосовувати два місцеві бета-блокатори або два аналоги простагландинів.

Зміна пігментації райдужної оболонки

Латанопрост може поступово змінювати колір очей, збільшуючи кількість коричневого пігменту в райдужній оболонці ока. Подібно до даних щодо лікування очними краплями латанопрост, посилення пігментації райдужної оболонки (на основі фотографій) було відмічене у 16–20 % пацієнтів, яких лікували препаратом Акістан Дуо протягом терміну до одного року. Цей ефект спостерігається переважно у пацієнтів, які мають райдужні оболонки змішаного кольору, тобто зелено-коричневі, жовто-коричневі або коричнево-блакитні/зелені, через збільшення концентрації мелатоніну у стромальних меланоцитах райдужної оболонки. Зазвичай коричнева пігментація навколо зіниці поширюється концентрично до периферії райдужної оболонки ураженого ока, проте уся райдужна оболонка або її частини набувають більш виразного коричневого кольору. Як свідчать клінічні дослідження латанопросту, у пацієнтів з однотонними блакитними, сірими, зеленими або коричневими очима зміна відмічалася рідко і тільки після двох років лікування.

Зміна кольору райдужної оболонки відбувається повільно, може бути непомітною протягом періоду від кількох місяців до кількох років і не пов'язана з будь-якими симптомами або патологічними змінами.

Подальше посилення коричневої пігментації райдужної оболонки не спостерігалось після відміни лікування, але досягнута зміна кольору може залишитися постійною.

Ані невуси, ані веснянки на райдужній оболонці не змінювалися під впливом терапії.

Накопичення пігменту в трабекулярній сітці або у будь-якому іншому відділі передньої камери ока не спостерігалось, проте пацієнтів слід регулярно обстежувати та залежно від клінічної ситуації при подальшому посиленні пігментації лікування можна відмінити.

Перед початком лікування пацієнтів слід проінформувати про можливість зміни кольору очей. Лікування одного ока може призвести до постійної гетерохромії.

Зміни з боку повік та вій

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

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.

Глаукома

Задokumentованого досвіду застосування латанопросту для лікування запальної, неоваскулярної, хронічної закритокутової або вродженої глаукоми, відкритокутової глаукоми у пацієнтів із псевдофакією та пігментної глаукоми немає. Латанопрост не впливає або має незначний вплив на зіницю, проте досвіду його застосування при гострих нападах закритокутової глаукоми немає. Тому в таких ситуаціях рекомендується застосовувати Акістан Дуо з обережністю, поки не буде накопичено більше досвіду його застосування.

Герпетичний кератит

Латанопрост слід з обережністю застосовувати пацієнтам із герпетичним кератитом в анамнезі та уникати застосування пацієнтам з активним кератитом, спричиненим вірусом простого герпесу, та пацієнтам із рецидивуючим герпетичним кератитом в анамнезі, що пов'язаний із застосуванням аналогів простагландинів.

Макулярний набряк

Під час застосування латанопросту можливе виникнення набряку макули, в тому числі кистоподібного набряку макули. Такі випадки переважно траплялися у пацієнтів із псевдофакією та розривом задньої капсули кришталіка або у пацієнтів з відомим ризиком виникнення

набряку макули. Акістан Дуо таким пацієнтам слід застосовувати з обережністю.

Консервант

Акістан Дуо містить бензалконію хлорид, який часто застосовують як консервант у лікарських засобах для застосування в офтальмології. Повідомлялося, що бензалконію хлорид є причиною розвитку крапчастого 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 препарату Акістан Дуо, пацієнтам із сухістю слизової оболонки очей або при станах, що супроводжуються ураженням рогівки, необхідний ретельний нагляд.

Контактні лінзи

Контактні лінзи можуть абсорбувати бензалконію хлорид, тому лінзи необхідно зняти перед закапуванням препарату Акістан Дуо, їх можна знову одягти через 15 хвилин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

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 процесі 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 до народження дитини, спостерігались ознаки та симптоми блокади бета-адренорецепторів (наприклад, брадикардія, артеріальна гіпотензія, респіраторний дистрес та гіпоглікемія). При застосуванні препарату Акістан Дуо вагітною жінкою у період, що передує народженню дитини, слід ретельно контролювати стан новонародженого протягом перших днів його життя.

Враховуючи вищенаведене, препарат не слід застосовувати протягом вагітності.

Період годування груддю

Тимололу малеат був виявлений у людському молоці після перорального застосування та закапування в очі. Бета-блокатори проникають у грудне молоко. Однак терапевтичних доз тимололу в очних краплях недостатньо для того, щоб та кількість, що проникла у 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 Акістан Дуо не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність

У процесі 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.

Можливе короточасне погіршення зору після введення препарату, тому потрібно почекати до повного відновлення зору, перш ніж

приступити до керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Рекомендоване дозування для дорослих (включаючи пацієнтів літнього віку)

Рекомендоване лікування: одна крапля в кожне уражене око 1 раз на добу.

Якщо введення препарату пропущене один раз, препарат вводять наступного дня.

Доза не повинна перевищувати одну краплю в кожне уражене око 1 раз на добу, оскільки при частішому застосуванні спостерігається послаблення ефекту зниження ВОТ.

Спосіб застосування

Перед закапуванням очних крапель слід зняти контактні лінзи, одягнути їх можна лише через 15 хвилин після закапування.

У випадку призначення більш ніж одного місцевого офтальмологічного препарату препарат необхідно застосовувати з інтервалом не менше 5 хвилин.

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 дітям не визначні, тому даний лікарський засіб застосовувати дітям не рекомендується.

Передозування

Немає даних щодо передозування у людей під час застосування препарату Акістан Дуо.

Симптоми при передозуванні тимололу при системному застосуванні: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, зупинка серця. Якщо такі симптоми виникають, слід проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. Діаліз неефективний.

Окрім подразнення очей та гіперемії кон'юнктиви, жодних інших системних побічних ефектів латанопросту не спостерігалось.

При випадковому проковтуванні латанопросту

Лікування: за необхідності промити шлунок.

Симптоматичне лікування: латанопрост значною мірою метаболізується протягом першого проходження через печінку. При внутрішньовенній інфузії у дозі 3 мкг/кг у здорових добровольців не виникало жодних симптомів, але застосування дози 5,5-10 мкг/кг супроводжувалося нудотою, абдомінальним болем, запамороченням, втомлюваністю, припливами крові та підвищеною пітливістю. Ці прояви були від легких до помірних за тяжкістю та зникали без проведення лікування протягом 4 годин після завершення інфузії.

Побічні ефекти

При застосуванні латанопросту більшість побічних ефектів виникає з боку органів зору. Дані застосування препарату свідчать, що у 16-20 % пацієнтів виникло посилення пігментації райдужної оболонки, що може бути постійним. У процесі відкритого 5-річного дослідження безпеки застосування латанопросту у 33 % пацієнтів виникла пігментація райдужної оболонки (див. розділ «Особливості застосування»). Інші побічні ефекти з боку органів зору зазвичай короткочасні 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 виникнення 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 застосуванні. Перелічені небажані реакції відповідають переліку реакцій, характерних для офтальмологічних препаратів бета-блокаторів.

Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням препарату, наведені нижче.

Побічні ефекти згруповані залежно від частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити частоту виникнення за наявними даними).

З боку нервової системи: нечасто – головний біль.

З боку органів зору: дуже часто – посилення пігментації райдужної оболонки; часто – подразнення очей (включаючи печіння, запалення та свербіж), біль в очах; нечасто – почервоніння очей, кон'юнктивіт, нечіткість зору, посилення сльозовиділення, блефарит, порушення стану рогівки, кон'юнктивальні порушення, хибна рефракція.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання на шкірі, свербіж, гіпертрихоз, розлади шкіри.

Судинні розлади: гіпертензія.

Інфекції та інвазії: інфекції, синусит та інфекції верхніх дихальних шляхів.

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток: артрит.

Під час клінічних досліджень у спонтанних повідомленнях та літературі повідомлялося про окремі побічні ефекти, специфічні щодо окремих компонентів Акістан Дуо.

Для латанопросту.

Інфекції та інвазії: герпетичний кератит.

Шлунково-кишкові розлади:

Нечасто: нудота, блювання.

З боку нервової системи: запаморочення.

З боку органів зору: зміни повік та пушкового волосся (збільшення довжини, товщини, кількості та посилення пігментації); плямиста епітеліальна ерозія; періорбітальний набряк; ірит/увеїт; макулярний набряк (у пацієнтів з афакією, у пацієнтів з артіфакією та відривом задньої капсули кришталика або у пацієнтів з відомими факторами ризику розвитку макулярного набряку); сухість слизової оболонки очей; кератит, набряк рогівки та ерозії; неправильний напрямок вій, що може призвести до подразнення очей, кісти райдужної оболонки; світлобоязнь; зміни періорбіталі та очного віка як результат поглиблення очної борозди, відчуття стороннього тіла, піску в оці, псевдопемфігоїда очної кон'юнктиви¹; потемніння шкіри пальпебразу.

З боку серцево-судинної системи: погіршення перебігу стенокардії, відчуття серцебиття.

З боку дихальної системи, органів середостіння та грудної клітки: астма, загострення астми, задишка.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: потемніння шкіри ділянки повік та локалізована шкірна реакція на повіках.

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток: міалгія, артралгія.

Порушення загального стану: біль у грудній клітці.

¹Можливо потенційно пов'язані з консервантом бензалконію хлоридом.

Для тимололу.

З боку імунної системи: системні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку, локалізовані та генералізовані висипання, свербіж, анафілактичну реакцію.

Розлади метаболізму та травлення: гіпоглікемія.

З боку психіки: депресія, погіршення пам'яті, безсоння, жахливі сновидіння, галюцинації.

З боку нервової системи: розлади мозкового кровообігу, ішемія головного мозку, посилення симптоматики та ознак міастенії, запаморочення, парестезії, головний біль, синкопе.

З боку органів зору: симптоми та ознаки подразнення очей (пекучі відчуття, поколювання в очах, свербіж, слъзотеча, почервоніння), блефарит, кератит, затьмарення зору, а також відшарування судинної оболонки очей після трабекулоектомії (див. розділ «Особливості застосування»), зниження чутливості рогівки, сухість очей, ерозія рогівки, диплопія.

З боку органів слуху: шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: зупинка серця, серцева недостатність, атріовентрикулярна блокада, застійна серцева недостатність, біль у грудях, аритмія, брадикардія, набряки, відчуття серцебиття.

З боку судинної системи: артеріальна гіпотензія, феномен Рейно, відчуття холоду у кистях та стопах.

З боку респіраторної системи, органів середостіння та грудної клітки: бронхоспазм (переважно у пацієнтів з існуючою бронхоспастичною хворобою), задишка, кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі, блювання, діарея, сухість у роті, дисгевзія, диспепсія, нудота.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алопеція, псоріатичні висипання або загострення псоріазу, шкірні висипання.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучних тканин: міалгія.

З боку статевої системи та молочних залоз: розлади статевої функції, зниження лібідо.

Порушення загального стану та пов'язані зі способом застосування препарату: астенія/стомлюваність.

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

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморожувати.

Після першого відкриття флакон зберігати при температурі не вище 25 °С та використати протягом 4 тижнів.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 2,5 мл у флаконі з крапельницею та кришкою; по 1 або 3, або 6 флаконів в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Виробник, який відповідає за випуск серії:

Фармаселект Інтернешнл Бетелігангз ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ернст-Мелхіор-Гассе 20, 1020 Відень, Австрія.

Телефон/факс: +43 178603860/+43 1786038620

Електронна пошта: regulatory@pharmaselect.com