

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**КУЗИМОЛОЛ®**  
**(CUSIMOLOL®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 мл 0,5 % розчину містить 6,834 мг тимололу малеату, що еквівалентно 5 мг тимололу;

*допоміжні речовини:* бензалконію хлорид, натрію хлорид, натрію дигідрофосфат моногідрат, натрію гідрофосфат додекагідрат, вода очищена.

**Лікарська форма.** Краплі очні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний водний розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовуються в офтальмології.

Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Блокатори бета-адренорецепторів.

Код АТХ S01E D01.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Тимолол – це неселективний (бета<sub>1</sub> і бета<sub>2</sub>) бета-блокатор, який не має внутрішньої симпатоміметичної, безпосередньої пригнічувальної дії на міокард або місцевоанестезуючої активності.

Офтальмологічне застосування тимололу малеату ефективно знижує нормальний та підвищений внутрішньоочний тиск. Базуючись на результатах флюорометрії, тимололу малеат зменшує утворення внутрішньоочної рідини, не впливаючи значною мірою на відтік рідини. Клітинні механізми зниження продукування внутрішньоочної рідини у процесах, які відбуваються у циліарному тілі ока, поки що не зовсім зрозумілі.

На відміну від лікування міотичними засобами, тимолол зменшує внутрішньоочний тиск, не впливаючи на акомодацию або розмір зіниць, або гостроту зору; отже, нечіткість або затуманення зору, чи погіршення зору при яскравому світлі не виникають. Крім того, у пацієнтів з катарактою вдається уникнути порушень зору при звуженій зіниці, спричинених помутнінням кришталика.

*Фармакокінетика.*

Абсорбція

Після закапування розчину по 5 мг/мл тимолол може бути виявлений у внутрішньоочній рідині та плазмі крові. Після місцевого введення розчину тимололу по 5 мг/мл двічі на добу в очі обмеженій кількості осіб середні пікові концентрації в плазмі були в діапазоні від 0,35 до 0,46 нг/мл. Місцеве введення розчину по 2,5 або 5 мг/мл спричиняло зниження внутрішньоочного тиску зазвичай протягом 15–30 хвилин, досягаючи максимуму протягом 1–5 годин. Зниження внутрішньоочного тиску зберігається протягом 24 годин.

Розподіл

Тимолол зв'язується з білками плазми крові на 10–60 %, залежно від методу кількісного визначення.

Метаболізм

Близько 80 % тимололу метаболізується в печінці і перетворюється на неактивні метаболіти. Визначено, що метаболізм тимололу головним чином пов'язаний з ферментами цитохрому P450 CYP2D6.

Виведення

Період напіввиведення тимололу ( $t_{1/2}$ ) становить 3–4 години та значно не змінюється у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю. Препарат у незміненому вигляді, а також його метаболіти виводяться з сечею.

#### Доклінічні дані з безпеки

Відповідно до досліджень переносимості, що проводили на кролях із застосуванням однократних і багатократних доз, препарат переноситься добре.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Очна гіпертензія, хронічна відкритокутова глаукома і деякі випадки вторинної глаукоми.

##### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини (або до інших бета-блокаторів) або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу.

Захворювання, які супроводжуються гіперреактивністю дихальних шляхів, у тому числі бронхіальна астма або бронхіальна астма в анамнезі, тяжке хронічне обструктивне захворювання легень.

Синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, синоатріальна блокада серця, атріовентрикулярна блокада II або III ступеня, що не контролюється кардіостимулятором, виражена серцева недостатність або кардіогенний шок.

Тяжкий алергічний риніт.

Дистрофія рогівки.

##### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Досліджень щодо взаємодії тимололу з іншими лікарськими препаратами не проводилось. Повідомлялося про посилення дії системних бета-блокаторів (наприклад, зниження частоти серцевих скорочень, депресія) під час комбінованого лікування інгібіторами CYP2D6 (наприклад, хінідином, флуоксетином, пароксетином) та тимололом.

Можливий додатковий вплив, в результаті якого виникає гіпотензія та/або виражена брадикардія, коли бета-блокатор у вигляді очних крапель одночасно призначається з пероральними блокаторами кальцієвих каналів, бета-адреноблокаторами, антиаритмічними препаратами (включаючи аміодарон), глікозидами наперстянки, парасимпатоміметиками, гуанетидином.

Рідко повідомлялося про мідріаз, спричинений одночасним застосуванням бета-блокаторів у вигляді очних крапель і адреналіну (епінефрину).

Якщо місцево застосовувати більш ніж один офтальмологічний лікарський препарат, необхідно дотримуватися інтервалу принаймні 5 хвилин між їх закапуванням. Очні мазі слід застосовувати в останню чергу.

Тимолол може абсорбуватися на системному рівні і викликати такі ж взаємодії, як і пероральні бета-блокатори:

- Антагоністи кальцію: верапаміл і, меншою мірою, дилтіазем: негативний вплив на частоту серцевих скорочень та атріовентрикулярну провідність.
- Парасимпатоміметичні глікозиди наперстянки: асоціація з бета-блокаторами може мати адитивні ефекти при продовженні часу атріовентрикулярної провідності.
- Клонідин: бета-блокатори підвищують ризик розвитку рикошетної гіпертензії.
- Антиаритмічні препарати I класу (наприклад, дизопірамід, хінідин) та аміодарон:

можуть посилювати вплив на час атріовентрикулярної провідності і мати негативний інотропний ефект.

- Інсулін та пероральні антидіабетичні препарати: можуть збільшити гіпоглікемічний ефект, а бета-адренергічна блокада може маскувати появу ознак гіпоглікемії (тахікардії).

- Анестетики: послаблення рефлекторної тахікардії та підвищений ризик розвитку гіпотензії. Якщо пацієнту призначено тимолол, анестезіолог повинен бути проінформований про це.
- Циметидин, гідралазин та алкоголь: можуть викликати підвищення рівня тимололу в плазмі крові.

### **Особливості застосування.**

Лікарський засіб призначений тільки для офтальмологічного застосування.

Тимолол абсорбується системно, як і інші офтальмологічні препарати, які застосовуються місцево.

Через наявність бета-адреноблокуючого компонента при застосуванні тимололу в офтальмологічній практиці можуть виникати побічні реакції з боку серцево-судинної, дихальної та інших систем, схожі на ті, що спостерігалися при застосуванні системних бета-адреноблокаторів. Частота виникнення системних побічних реакцій після місцевого офтальмологічного застосування нижча, ніж при системному застосуванні. Для того щоб зменшити системну абсорбцію, див. інформацію, зазначену в розділі «Спосіб застосування та дози».

#### *Порушення з боку серця*

Доцільність супутньої гіпотензивної терапії β-блокаторами для пацієнтів із серцево-судинною патологією (наприклад, ішемічна хвороба серця, стенокардія Принцметала, серцева недостатність) слід критично оцінити і розглянути можливість використання інших лікарських засобів. Пацієнти із серцево-судинною патологією повинні бути уважними до появи ознак погіршення стану чи побічних реакцій при застосуванні лікарського засобу.

У зв'язку з негативним впливом на проведення імпульсу β-блокатори слід з обережністю призначати пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою I ступеня.

Необхідний адекватний контроль серцевої недостатності при застосуванні тимололу таким пацієнтам. За пацієнтами з тяжкими захворюваннями серця повинен спостерігати лікар, особливо щодо за прогресуванням серцевої недостатності, також потрібно контролювати пульс.

#### *Порушення з боку судин*

Пацієнтам з тяжкими порушеннями/захворюваннями периферичних судин (наприклад, синдром Рейно чи хвороба Рейно) слід з обережністю застосовувати лікарський засіб.

#### *Порушення з боку дихальної системи*

Після застосування деяких офтальмологічних бета-блокаторів повідомлялося про побічні реакції з боку дихальної системи, включаючи летальний наслідок через бронхоспазм у пацієнтів із астмою.

КУЗИМОЛОЛ® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень легкого або середнього ступеня тяжкості та лише у випадку, якщо потенційна користь перевищує потенційний ризик.

#### *Гіпоглікемія/цукровий діабет*

Оскільки бета-блокатори можуть маскувати ознаки та симптоми гострої гіпоглікемії, пацієнтам, схильним до спонтанної гіпоглікемії або пацієнтам з лабільним діабетом бета-блокатори призначати з обережністю.

#### *Гіпертиреоз*

Бета-блокатори можуть також маскувати ознаки гіпертиреозу. Будь-яка раптова відміна бета-блокаторів може спричинити погіршення перебігу цих симптомів. У пацієнтів з тяжкою недостатністю, яким проводиться гемодіаліз, лікування тимололом було пов'язано з вираженою гіпотензією.

#### *Слабкість м'язів*

Повідомлялося, що бета-адреноблокатори посилюють слабкість м'язів, що пов'язано з певними симптомами міастенії (наприклад, диплопія, птоз та загальна слабкість).

### *Захворювання рогівки*

Офтальмологічні бета-блокатори можуть спричинити сухість очей. Слід з обережністю призначати лікування пацієнтам із захворюваннями рогівки.

У пацієнтів із закритокутовою глаукомою першочергова мета лікування полягає у повторному відкриванні кута. Це вимагає звуження зіниці міотичним засобом. Оскільки тимолол не чинить впливу на зіницю або чинить незначний вплив, коли він використовується для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску при закритокутій глаукомі, його слід застосовувати разом із міотичним засобом, а не окремо.

Як і при будь-якому іншому лікуванні глаукоми, рекомендується регулярний контроль внутрішньоочного тиску та стану рогівки.

### *Інші бета-блокатори*

Вплив на внутрішньоочний тиск або відомі ефекти системних бета-блокаторів можуть посилюватися, коли тимолол призначати пацієнтам, які вже отримують системний бета-блокатор. Слід ретельно спостерігати за відповідною реакцією таких пацієнтів. Не рекомендується одночасне застосування двох місцевих бета-адреноблокаторів (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Анафілактичні реакції*

Під час прийому бета-блокаторів пацієнти з атопією в анамнезі або тяжкою анафілактичною реакцією на різні алергени можуть бути більш чутливими до повторного застосування таких алергенів і нечутливі до звичайних доз адреналіну, яким зазвичай лікують анафілактичні реакції.

### *Відшарування судинної оболонки*

Повідомлялося про відшарування судинної оболонки при застосуванні терапії, що пригнічує продукування внутрішньоочної рідини (наприклад, тимолол, ацетазоламід) після трабекулотомії.

### *Анестезія під час хірургічних втручань*

Офтальмологічні бета-блокатори можуть блокувати системну дію бета-агоністів, наприклад, адреналіну. Необхідно повідомити анестезіолога про те, що пацієнт отримує тимолол.

Слід уникати одночасного застосування інгібіторів моноаміноксидази.

Деякі пацієнти повідомляли про зменшення реакції на цей препарат після тривалої терапії. У деяких пацієнтів під час анестезії після лікування системними бета-блокаторами спостерігалася виражена тривала гіпотензія. Перед плановою операцією лікування слід припинити. Як і при застосуванні системних бета-блокаторів, якщо необхідно припинити терапію офтальмологічним тимололом у хворих на ішемічну хворобу, припинення лікування з використанням бета-блокаторів повинно бути поступовим.

### *Контактні лінзи*

Бензалконію хлорид може спричинити подразнення та, як відомо, знебарвлювати м'які контактні лінзи. Уникайте контакту з м'якими контактними лінзами. Пацієнтів слід попередити, що необхідно зняти контактні лінзи перед закапуванням лікарського засобу КУЗІМОЛОЛ® і зачекати принаймні 15 хвилин, після чого контактні лінзи можна знову одягти.

### *застереження щодо допоміжних речовин*

Цей лікарський засіб містить бензалконію хлорид, який може спричинити подразнення очей, особливо у пацієнтів, які страждають на синдром сухого ока або порушення рогівки (прозорої передньої частини ока).

### *Попередження для спортсменів*

Пацієнтів слід попередити, що цей лікарський засіб містить тимолол, який може спричинити позитивні результати допінг-тесту.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Репродуктивна функція.*

Дані стосовно впливу лікарського засобу КУЗІМОЛОЛ® на репродуктивну функцію відсутні.

#### *Вагітність*

Немає відповідних даних щодо застосування препарату КУЗІМОЛОЛ® вагітним жінкам. Епідеміологічні дослідження не виявили тератогенного впливу, але продемонстрували ризик затримки внутрішньоутробного розвитку при пероральному способі застосування бета-блокаторів. Крім того, спостерігалися ознаки та симптоми впливу бета-блокаторів у новонародженого (наприклад, брадикардія, гіпотензія, утруднене дихання та гіпоглікемія) при застосуванні бета-блокаторів до пологів. Тимолол не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли це безумовно необхідно. Однак, якщо КУЗІМОЛОЛ® застосовувати до пологів, новонароджений повинен перебувати під ретельним контролем лікаря протягом перших днів життя. Інформація щодо зниження системної абсорбції наведена у розділі «Спосіб застосування та дози».

#### *Годування груддю*

Бета-блокатори проникають у грудне молоко і здатні спричинити серйозні небажані ефекти у немовляти, що перебуває на грудному годуванні.

Після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик слід відмінити годування груддю або припинити застосування препарату КУЗІМОЛОЛ®, зважаючи на користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для жінки.

Тимололу малеат був виявлений в молоці людини після перорального та офтальмологічного введення препарату.

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

Кузімолोल® має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Як і при застосуванні інших очних крапель, можливе виникнення тимчасового затуманення зору або інших зорових розладів. Якщо при закапуванні виникає затуманення зору, пацієнт повинен зачекати доти, доки зір не стане ясним, перш ніж керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Кузімолोल також може викликати галюцинації, запаморочення, нервозність та/або втому (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується утриматись від керування автомобілем або іншими механізмами, якщо ці симптоми виникають.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

##### Дози

*Застосування дорослими пацієнтами, в т. ч. пацієнтами літнього віку*

Рекомендується починати лікування з найнижчої дози тимололу, яка становить – 1 краплю.

Якщо відповідь на лікування недостатня, дозу можна збільшити до 1 краплі розчину по 5 мг/мл в уражене око двічі на добу (вранці та ввечері).

Загалом, застосування доз, що перевищують 1 краплю розчину по 5 мг/мл двічі на добу, посилює зниження внутрішньоочного тиску. Якщо внутрішньоочний тиск не контролюється належним чином при застосуванні цієї дози, препарат слід призначати разом з міотиком, адреналіном та/або інгібіторами карбоангідрази.

У деяких пацієнтів зниження внутрішньоочного тиску у відповідь на лікування тимололом може вимагати певного часу до стабілізації тиску, тому будь-яка оцінка ефективності лікування має включати визначення внутрішньоочного тиску приблизно через 4 тижні. За умови, якщо внутрішньоочний тиск буде зберігатися на задовільному рівні, дозу можна знизити до підтримуючої дози 1 крапля в уражене око один раз на добу.

У разі заміни іншого бета-блокатора для офтальмологічного застосування на тимолол слід припинити застосування іншого засобу та розпочати застосовувати 1 краплю тимололу в

уражене око двічі на добу з наступного дня. Якщо клінічна відповідь на лікування недостатня, слід збільшити дозу до 1 краплі лікарського засобу КУЗІМОЛОЛ 5 мг/мл двічі на добу (вранці та ввечері).

При переході з одного антиглаукомного препарату, який не є бета-блокатором, на тимолол, в перший день слід продовжити попереднє лікування і додати 1 краплю лікарського засобу КУЗІМОЛОЛ в очі двічі на добу. Наступного дня слід припинити прийом антиглаукомного препарату, який використовувався раніше, та продовжити застосування тимололу. Якщо клінічна відповідь на лікування недостатня, слід збільшити дозу до 1 краплі препарату КУЗІМОЛОЛ 5 мг/мл двічі на добу (вранці та ввечері).

Якщо пацієнт одночасно застосовує декілька антиглаукомних препаратів, підхід до зміни схеми лікування повинен бути індивідуальним. Рекомендується її покрокова корекція з інтервалом не менше одного тижня і кожен раз відносно тільки одного з препаратів.

*Пацієнти з порушеннями функцій печінки та нирок*

Безпека та ефективність цього лікарського засобу для пацієнтів з порушеннями функцій печінки та нирок не встановлені

#### Спосіб застосування

Для офтальмологічного застосування. Краплі слід закапувати, відтягнувши нижню повіку донизу.

Системна абсорбція знижується після носо-сльозової оклюзії або закривання повік протягом 2 хвилин. Це може зменшити системні побічні ефекти і збільшити місцеву активність.

Щоб не забруднити кінчик крапельниці та вміст флакона, необхідно дотримуватись обережності та не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь кінчиком флакона-крапельниці. Флакон необхідно тримати закритим, коли пацієнт не користується препаратом.

#### *Діти*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу КУЗІМОЛОЛ® для дітей не встановлені.

#### ***Передозування.***

У випадку передозування лікарським засобом КУЗІМОЛОЛ® лікування повинно бути підтримуючим і симптоматичним. При випадковому проковтуванні вмісту флакона можуть виникати симптоми передозування бета-блокаторами, включаючи брадикардію, гіпотензію, серцеву недостатність і бронхоспазм.

#### ***Побічні реакції.***

Найчастішими побічними реакціями під час клінічних досліджень були почервоніння та подразнення очей, що виникали приблизно у 5 % і 2 % пацієнтів відповідно.

Під час клінічних досліджень лікарського засобу КУЗІМОЛОЛ® повідомлялося про побічні реакції, наведені нижче, які класифікуються таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), поодинокі ( $< 1/10000$ ), невідомо. У межах кожної групи побічні реакції за частотою виникнення зазначені в порядку зменшення їх тяжкості.

Додаткові побічні реакції, ідентифіковані у період післяреєстраційного спостереження, також включені у таблицю нижче. Виходячи з наявних даних, не можна оцінити частоту їх виникнення.

<i>Системи органів</i>	<i>Побічні реакції (відповідно до MedDRA (версія.15.1))</i>
З боку імунної системи	<i>Невідомо:</i> ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість, системний червоний вовчак
З боку обміну речовин і харчування	<i>Невідомо:</i> гіпоглікемія
Порушення психіки	<i>Рідко:</i> депресія

	<i>Невідомо:</i> галюцинації, безсоння, втрата пам'яті, кошмарні сновидіння
З боку нервової системи	<i>Нечасто:</i> головний біль <i>Рідко:</i> ішемія головного мозку, запаморочення, мігрень <i>Невідомо:</i> інсульт, непритомність, парестезія
З боку органів зору	<i>Часто:</i> затуманення зору, біль в оці, подразнення ока, дискомфорт в очах, гіперемія ока <i>Нечасто:</i> ерозія рогівки, точковий кератит, кератит, ірит, кон'юнктивіт, блефарит, зниження гостроти зору, світлобоязнь, сухість очей, підвищена сльозотеча, виділення з очей, свербіж очей, утворення лусочок по краях повік, запалення передньої камери ока, набряк повік, кон'юнктивальна гіперемія <i>Рідко:</i> увеїт, захворювання рогівки, диплопія, астенія, екзема повік, еритема повік, свербіж повік, набряк кон'юнктиви, пігментація рогівки <i>Невідомо:</i> відшарування судинної оболонки (після трабекулотомії), опущення повіки
З боку серця	<i>Нечасто:</i> брадикардія <i>Рідко:</i> інфаркт міокарда <i>Невідомо:</i> зупинка серця, атріовентрикулярна блокада (повна, неповна або погіршення протікання), застійна серцева недостатність (погіршення протікання), аритмія, прискорене серцевиття
З боку судин	<i>Нечасто:</i> артеріальна гіпотензія <i>Рідко:</i> підвищення артеріального тиску, периферичні набряки, похолодіння кінцівок <i>Невідомо:</i> хвороба Рейно, переміжна кульгавість
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	<i>Нечасто:</i> астма, бронхіт, диспное <i>Рідко:</i> хронічне обструктивне захворювання легень, бронхоспазм, кашель, стридорозне дихання, закладеність носа <i>Невідомо:</i> респіраторна недостатність
З боку шлунково-кишкового тракту	<i>Нечасто:</i> зміна смакових відчуттів <i>Рідко:</i> розлади травлення, неприємні відчуття у ділянці живота, сухість у роті <i>Невідомо:</i> блювання, діарея, нудота
З боку шкіри та підшкірних тканин	<i>Рідко:</i> набряк обличчя, почервоніння <i>Невідомо:</i> кропив'янка, псоріаз (погіршення протікання), висипання, випадання волосся
Порушення загального характеру і порушення, що виникають у місці введення	<i>Нечасто:</i> втома <i>Невідомо:</i> загальна слабкість, дискомфорт у ділянці грудної клітки
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	<i>Невідомо:</i> артропатія
З боку статевих органів і молочних залоз	<i>Невідомо:</i> статева дисфункція, хвороба Пейроні

#### Опис окремих побічних реакцій

Дуже рідко повідомлялось про випадки кальцифікації рогівки у зв'язку з використанням очних крапель, що містять фосфати, у деяких пацієнтів із значно ураженими рогівками. Як і при застосуванні інших місцевих офтальмологічних препаратів, тимолол абсорбується у системний кровообіг. Це може призвести до таких самих небажаних явищ, що спостерігаються при застосуванні системних бета-блокаторів. Частота виникнення системних побічних реакцій після місцевого офтальмологічного застосування нижча, ніж

після системного застосування. До перелічених побічних реакцій відносяться реакції, що спостерігаються у межах класу офтальмологічних бета-блокаторів. Додаткові побічні реакції спостерігаються при застосуванні офтальмологічних бета-блокаторів і можуть, імовірно, виникати при застосуванні лікарського засобу КУЗІМОЛОЛ® :

*Порушення з боку імунної системи:* системні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку; обмежені та генералізовані висипання, свербіж, анафілактична реакція.

*Психічні розлади:* втрата пам'яті.

*Порушення з боку нервової системи:* збільшення ознак і симптомів міастенії *gravis*.

*Порушення з боку органів зору:* зниження чутливості рогівки, сухість очей, диплопія.

*Порушення з боку серця:* біль у грудях, набряки, серцева недостатність.

*Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини:* міалгія.

*Порушення з боку статевих органів і молочної залози:* зниження лібідо.

**Термін придатності.** 3 роки.

Термін придатності після першого відкриття флакона – 4 тижні.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С в недоступному для дітей місці. Слід тримати флакон щільно закритим після застосування.

**Упаковка.** По 5 мл розчину у флаконах-крапельницях.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Алкон Кузі, С.А./ Alcon Cusi, S.A.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

К/Каміл Фабра, 58, 08320 Ель Масноу, Барселона, Іспанія/

С/Camil Fabra, 58, 08320 El Masnou, Barselona, Spain.