

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

**ТИМОЛОЛ-ДАРНИЦЯ**  
**(TIMOLOL-DARNITSA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* timolol;

1 мл препарату містить тимололу малеату у перерахуванні на тимолол 2,5 мг і 5 мг;

*допоміжні речовини:* бензалконію хлорид, натрію хлорид, натрію дигідрофосфату дигідрат, натрію гідрофосфату додекагідрат, динатрію едетат, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Краплі очні, розчин.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна рідина.

**Фармакотерапевтична група.**

Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів.

Код АТХ S01E D01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Тимолол – блокатор  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецепторів. При інстиляції в око знижує внутрішньоочний тиск, в основному за рахунок зменшення продукування внутрішньоочної рідини. Ефект пов'язаний з інгібуванням аденілатциклазної системи циліарної тканини, яка здійснює активне транспортування натрію з крові у внутрішньоочну рідину, що призводить до зниження інтенсивності процесу вологоутворення. Не впливає на акомодацию, рефракцію і розмір зіниці. При закапуванні в око знижує як підвищений, так і нормальний внутрішньоочний тиск. Зниження тиску здійснюється без істотного впливу на акомодацию, що є перевагою порівняно з антиглаукомними препаратами міотичної дії.

*Фармакокінетика.*

Дія препарату проявляється через 20 хвилин після закапування. Максимальний ефект настає через 1-2 години і триває від 8 до 24 годин. Після місцевого застосування рекомендованих доз препарат у плазмі крові практично не виявляється (менше 2 нг/мл).

Тимололу малеат і його метаболіти екскретуються переважно нирками.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Препарат застосовувати при очній гіпертензії, хронічній відкритокутовій глаукомі, деяких випадках вторинної глаукоми.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Декомпенсована або гостра серцева недостатність, деякі види серцевих аритмій (АV-блокада II або III ступеня, синусова брадикардія), кардіогенний шок.

Бронхіальна астма, хронічні обструктивні захворювання легень.

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

При одночасному застосуванні з Тимололом-Дарниця:

*Очні краплі, що містять пілокарпін та адреналін,* посилюють зниження внутрішньоочного тиску.

*Холіноміметики (пілокарпін), адреноміметики (епінефрин), інгібітори карбоангідрази, тауфон:* можна комбінувати з Тимололом-Дарниця для досягнення більш вираженого і тривалого зниження внутрішньоочного тиску.

*Очні краплі, що містять  $\beta$ -блокатори,* разом з Тимололом-Дарниця призначати не слід.

Одночасне застосування *епінефрину* з тимололом може спричинити розвиток мідріазу. *Антагоністи кальцію, резерпін та β-блокатори* можуть потенціювати зниження артеріального тиску та сповільнення серцевого ритму. *Серцеві глікозиди* спричиняють подовження часу атріовентрикулярної провідності, брадикардію, АВ-блокади.

*Інсулін, пероральні протидіабетичні засоби* сприяють гіпоглікемії.

Дія *міорелаксантів* посилюється, тому слід відмінити препарат за 48 годин до запланованого хірургічного втручання із застосуванням загального наркозу. Нейро-м'язова блокада, спричинена *тубокурарином*, може бути посилена β-блокаторами.

Ефект *β<sub>2</sub>-симпатоміметиків* може знижуватися, є ризик виникнення бронхоспазму.

*Хінідин* посилює β-блокаторну дію препарату за рахунок зниження активності ферментів P450, CYP2D6, що відповідають за метаболізм тимололу.

*Клоніди*. У разі одночасного застосування відміну клонідину проводити поступово і тільки через кілька діб після припинення застосування Тимололу-Дарниця. Повторне призначення препарату можливе лише через кілька діб після припинення дії клонідину.

*Нікардипін, дилтіазем*. При одночасному застосуванні перорально нікардипіну та дилтіазему з інстиляціями Тимололу-Дарниця не спостерігалось посилення ефектів останнього.

*Циметидин* може спричинити посилення дії Тимололу-Дарниця.

### **Особливості застосування.**

Тимолол не спричиняє та не впливає на мідріаз при застосуванні як монотерапія. Необхідно регулярно вимірювати внутрішньоочний тиск та проводити дослідження рогівки.

При переведенні хворих на лікування тимололом може знадобитися корекція рефракції після того, як зникнуть ефекти міотичних засобів, застосованих раніше.

У випадку оперативного втручання із застосуванням загальної анестезії необхідно відмінити препарат не менше ніж за 48 годин.

Слід з обережністю проводити відміну препарату пацієнтам, щодо яких є підозра у порушенні роботи щитовидної залози (наприклад, гіпертиреоз, тиреотоксикоз), для зменшення ризику посилення проявів таких порушень. Необхідно контролювати рівень глюкози у крові (особливо при цукровому діабеті). Потрібно контролювати сльозовиділення та стан рогової оболонки кожні 6 місяців.

Не слід застосовувати два місцевих офтальмологічних β-блокатори одночасно.

β-блокатори, які застосовують місцево, можуть системно абсорбуватися. Таким чином, при місцевому застосуванні препарату можуть виникати такі ж побічні реакції, як і при системному застосуванні β-блокаторів. Повідомлялося про серйозні реакції з боку дихальної та серцево-судинної систем, у тому числі і про летальні випадки внаслідок бронхоспазму у пацієнтів із астмою та, у поодиноких випадках, у зв'язку із серцевою недостатністю після застосування тимололу малеату.

Через можливий вплив β-блокаторів на артеріальний тиск та пульс ці препарати слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які страждають на недостатність мозкового кровообігу. Якщо після початку терапії із застосуванням тимололу розвиваються ознаки або симптоми зниження мозкового кровообігу, слід застосувати альтернативний вид терапії.

Є повідомлення, що β-блокатори спричиняють слабкість м'язів. Це пов'язано з певними симптомами міастенії (наприклад, диплопія, птоз та загальна слабкість); тимолол спричиняє слабкість м'язів у деяких пацієнтів з міастенією *gravis* або симптомами міастенії. Головною проблемою лікування пацієнтів із закритокутовою глаукомою є необхідність відкриття кута. Для цього потрібно звузити зіницю за допомогою міотичних засобів. Тимолол практично не впливає на зіницю. Якщо тимолол застосовувати для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску при закритокутовій глаукомі, його слід призначати разом з міотиком. Як і при застосуванні інших протиглаукомних препаратів, у деяких пацієнтів спостерігалось зниження чутливості до препарату після довготривалої терапії. Однак не було відзначено будь-якої значущої різниці у середніх показниках внутрішньоочного тиску після початкової стабілізації.

Перед загальною анестезією слід поступово припинити застосування  $\beta$ -блокаторів, оскільки вони знижують здатність серця реагувати на стимуляцію  $\beta$ -адренорецепторів. Тимолол не слід застосовувати під час носіння контактних лінз, оскільки консервант бензалконію хлорид може абсорбуватися м'якими контактними лінзами, знебарвлювати їх або спричиняти подразнення очей. Пацієнтів слід попередити, що необхідно зняти контактні лінзи перед закапуванням препарату і зачекати 15 хвилин перед тим, як знову їх одягнути.

Якщо додатково застосовуватися інші очні засоби, необхідно зробити перерву 15 хвилин між їх закапуванням.

Ризик виникнення анафілактичних реакцій: пацієнти з atopією або які мали тяжкі патологічні реакції на численні алергени в анамнезі, можуть реагувати більш гостро на повторні випадкові, діагностичні або терапевтичні дози цих алергенів у випадку, якщо вони отримували  $\beta$ -блокатори. Такі пацієнти можуть не відреагувати на звичайну дозу адреналіну, яка призначається у разі анафілактичних реакцій.

Після оперативного лікування глаукоми і при застосуванні препаратів, що знижують секрецію внутрішньоочної вологи, спостерігалися випадки відшарування судинної оболонки ока. Такі випадки були описані у зв'язку із застосуванням тимололу та ацетазоламиду.

При застосуванні препарату може бути виявлено позитивний результат під час допінг-контролю.

Слід зазначити, що під час стабілізації внутрішньоочного тиску початкове зниження може становити до 50 %, після чого ефективність препарату може зменшитися (тахіфілаксія). У період з 3-го по 12-й місяць зниження тиску стабілізується. Тому важливо здійснювати регулярний контроль тиску під час перших 5 днів з моменту призначення очних крапель тимололу.

При застосуванні  $\beta$ -блокаторів перорально можливе зниження внутрішньоочного тиску. У такому випадку слід зважувати, чи потрібне місцеве застосування очних крапель тимололу. Якщо  $\beta$ -блокатори уже застосовували системно, додатковий ефект від препаратів для місцевого застосування зазвичай нижчий. Слід проводити регулярний моніторинг пацієнтів, які додатково отримують  $\beta$ -блокатори перорально або для яких показане обмежене застосування  $\beta$ -блокаторів.

У пацієнтів зі значно пігментованою райдужною оболонкою зниження тиску може спостерігатися з запізненням і нижчою мірою.

Після припинення лікування ефект препарату може тривати протягом кількох днів. Якщо лікування тимололом припинене після тривалого застосування, його дія щодо зниження внутрішньоочного тиску може тривати 2-4 тижні.

При закапуванні лише в одне око  $\beta$ -блокатори можуть чинити дію щодо зниження внутрішньоочного тиску і на неліковане око.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Через відсутність достатнього досвіду застосування Тимололу-Дарниця у період вагітності або годування груддю препарат можна призначати лише у тому випадку, коли очікуваний терапевтичний ефект для матері значно перевищує потенційний ризик для плода/дитини.

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

Препарат знижує чіткість зору і впливає на швидкість реакції, тому слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами на період лікування.

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

Флакони захищені контролем розкриття. При першому застосуванні необхідно повернути ковпачок, відокремивши його від захисного кільця.

Флакони мають спеціальну конфігурацію, завдяки чому при натисканні на дно відбувається дозоване виділення розчину за принципом «одне натискання – одна крапля». Твердість

стінок флакона значно зменшує можливість струминного виділення препарату – найчастішу причину передозування очних крапель.

Тимолол-Дарниця слід закапувати у кон'юнктивальний мішок ураженого ока шляхом легкого натискання на дно флакона. Одразу після застосування препарату слід закрити очі та злегка натиснути пальцем на внутрішній кут ока (біля носа) на 1-2 хвилини, щоб запобігти потраплянню розчину до слізозових каналців і знизити можливу системну побічну дію препарату.

На початку терапії слід призначати по 1 краплі 0,25 % розчину 2 рази на добу, при недостатній ефективності – по 1 краплі 0,5 % розчину 2 рази на добу. Після нормалізації внутрішньоочного тиску підтримуюча доза – 1 крапля 0,25 % розчину 1 раз на добу.

Тривалість курсу лікування лікар призначає індивідуально.

Якщо внутрішньоочний тиск не контролюється адекватно, можна розпочати супутню терапію із застосуванням міотичних засобів, епінефрину, системних інгібіторів карбоангідази.

*Увага! При користуванні контактними лінзами необхідно зняти їх перед застосуванням Тимололу-Дарниця. Одягнути їх знову можна не раніше ніж через 15 хвилин.*

### ***Діти.***

Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлені.

### ***Передозування.***

Спеціальна конфігурація флакона робить малоімовірним випадкове передозування препарату. Передозування можливе у випадку недотримання зазначених в інструкції разових доз і частоти застосування.

*Симптоми:* запаморочення, головний біль, аритмія, зниження артеріального тиску, розвиток серцевої недостатності, кардіогенний шок, брадикардія, бронхоспазм, нудота, блювання, сплутаність свідомості та судоми; при випадковому застосуванні препарату внутрішньо (залежно від кількості) - порушення серцевого ритму, задишка, синюшність нігтів, запаморочення, слабкість, нудота, блювання, діарея.

*Лікування:* негайне промивання ока водою або фізіологічним розчином. При виражених симптомах передозування слід використовувати антидоти: атропін 0,5-2 мг внутрішньовенно; глюкагон спочатку 1-10 мг внутрішньовенно, після чого 2-2,5 мг/годину у вигляді інфузій.

При випадковому застосуванні препарату внутрішньо – симптоматична терапія.

### ***Побічні реакції.***

*Місцеві реакції:* дискомфорт в оці, слабкий або помірний біль, печіння та свербіж в очах, сухість, почервоніння, гіпотонія, зниження чутливості рогівки ока, помірна кератопатія, поверхневий плямистий кератит, погіршення чіткості зображення, відчуття стороннього тіла, посилення світлочутливості ока, ерозія рогівки, кон'юнктивіт, алергічний кон'юнктивіт та блефарокон'юнктивіт, об'єктивна та суб'єктивна симптоматика подразнення очей, блефарит, слізотеча, світлобоязнь, набряк епітелію та гіперемія рогівки, кон'юнктивальна метаплазія, гіперемія кон'юнктиви, дискові геморагії, нечіткість зору, очний пемфігоїд, відшарування судинної оболонки, контактний дерматит повік, крововилив у сітківку ока, кератит, блефароптоз, порушення зору (у тому числі рефракції), диплопія, птоз.

*З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини:* підвищена чутливість, анафілактичний шок, кропив'янка, екзема, генералізовані та локалізовані висипання, гіпопигментація, облісіння, погіршення стану нігтів, стоматит, псоріаз, червоний плесканий лишай, алергічний контактний дерматит, еритродерміт, синдром Лайєлла.

*З боку серцево-судинної системи:* серцева недостатність, брадикардія, значне зниження частоти пульсу, аритмія, артеріальна гіпотензія, застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, стенокардія, артеріальна гіпертензія, порушення серцевої діяльності, церебральний інфаркт (минулі порушення мозкового кровообігу), синкопе, відчуття

серцебиття, біль у грудях (у тому числі біль у ділянці серця), асистолія, атріовентрикулярна або синоартеріальна блокада, брадиаритмія, колапс, зупинка серця, інсульт, ішемія судин головного мозку.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* задишка, астматичні напади, бронхоспазм (особливо у пацієнтів з раніше існуючими захворюваннями легень), порушення/зупинка дихання, респіраторний дистрес-синдром (дихальна недостатність), зниження життєвого об'єму легень, сильний кашель, посилення бронхореї, ціаноз, інтерстиціальна пневмопатія, диспное, закладеність носа.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, слабкість, розлад чутливості, відчуття страху, галюцинації, нервово-м'язові розлади, астенія, депресія (у тому числі меланхолічна), втомлюваність, зниження статевого потягу, психоз, сонливість, погане самопочуття, психічні розлади, жакливі сновидіння, недостатність мозкового кровообігу (у тому числі цереброваскулярні розлади, різке зниження артеріального тиску), апатія, посилення об'єктивної та суб'єктивної симптоматики міастенії gravis, парестезії.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, діарея, біль в животі, диспепсія.

*З боку ендокринної системи:* значне зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛВЩ) або співвідношення холестерин/ЛВЩ, маскування симптоматики гіпоглікемії у хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, збільшення маси тіла, тяжка гіперглікемія.

Побічні реакції, причинний взаємозв'язок яких із застосуванням тимололу не був встановлений.

*Погіршення загального характеру та стани, пов'язані з місцем введення:* втомлюваність.

*З боку серцево-судинної системи:* артеріальна гіпертензія, набряк легень, стенокардія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* диспепсія, анорексія, сухість у роті.

*Порушення психіки:* порушення поведінки, включаючи збентеження, галюцинації, тривожність, дезорієнтацію, збудження, сонливість та інші психічні розлади.

*З боку органів зору:* цистоїдний макулярний набряк рогівки.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* ретроперитонеальний фіброз, імпотенція.

Побічні реакції, зафіксовані у клінічній практиці при пероральному застосуванні тимололу малеату, які можуть виникнути при офтальмологічному застосуванні тимололу малеату.

*Порушення загального характеру та стани, пов'язані з місцем введення:* біль у кінцівках, зниження рівня фізичних навантажень, втрата маси тіла.

*З боку серцево-судинної системи:* набряк, погіршення артеріальної недостатності, хвороба Рейно, вазодилатація.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* біль у ділянці шлунка або кишечника, гепатомегалія, блювання.

*З боку крові та лімфатичної системи:* проста пурпура.

*З боку ендокринної системи:* гіперглікемія, гіпоглікемія.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* свербіж, подразнення шкіри, підвищення пігментації шкіри, підвищення потовиділення, відчуття холоду у кінцівках.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучних тканин:* артралгія, кульгання.

*З боку нервової системи:* запаморочення, слабкість, зниження статевого потягу, нічні кошмари, безсоння, погіршення концентрації уваги.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* хрипи, бронхіальна обструкція.

*З боку органів слуху:* шум у вухах.

*З боку органів зору:* сухість очей.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* утруднене сечовипускання.

Побічні реакції, зафіксовані при застосуванні інших  $\beta$ -блокаторів, які можуть виникнути при офтальмологічному застосуванні тимололу малеату.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* мезентеріальний артеріальний тромбоз, ішемічний коліт.

*З боку крові та лімфатичної системи:* агранулоцитоз, тромбоцитопенічна пурпура.

*З боку нервової системи:* реверсивна депресія, що прогресує у кататонію; гострий реверсійний синдром, що характеризується дезорієнтацією у часі та просторі;

короткострокова втрата пам'яті, емоційна лабільність, незначна сплутаність свідомості, зниження показників нейропсихометрії.

*З боку імунної системи:* еритематозні висипання; пропасниця, що супроводжується болем та запаленням горла; ларингоспазм із дихальною недостатністю.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* хвороба Пейроні.

Надходили повідомлення про виникнення синдрому, що включає у себе псоріазоподібні висипання на шкірі, сухий кон'юнктивіт, отит та склерозуючий серозит, пов'язані із застосуванням β-блокаторів, практололу. Про виникнення цього синдрому при застосуванні тимолову малеату не повідомлялося.

**Термін придатності.** 2 роки.

Після розкриття флакона препарат зберігати не більше 28 діб.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 5 мл або 10 мл у флаконі; по 1 флакону у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

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

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.