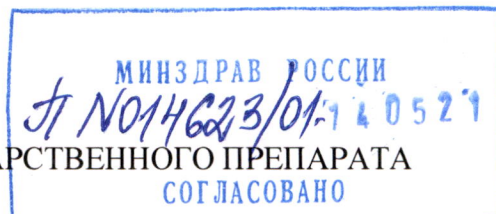


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРУТИМОЛ



Регистрационный номер: П N014623/01

Торговое наименование: Арутимол

Международное непатентованное наименование (МНН): тимолол

Лекарственная форма: капли глазные

Состав

На 1 мл раствора:

Действующее вещество:

Тимолола малеат — 3,42 мг (в пересчете на тимолол 2,50 мг)/6,83 мг (в пересчете на тимолол 5,00 мг).

Вспомогательные вещества:

Бензалкония хлорид, повидон К 30, натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат, динатрия эдетат, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный, бесцветный или желтоватый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоглаукомное средство — бета-адреноблокатор.

Код АТХ: S01ED01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тимолол является неселективным блокатором бета-1 и бета-2 адренорецепторов без симпатомиметической активности. Не обладает значимой внутренней симпатомиметической, прямо угнетающей миокарди местной анестезирующей (мембраностабилизирующей) активностью.

Блокада бета-адренорецепторов в бронхах и бронхиолах повышает сопротивляемость дыхательных путей, обусловленную отсутствием антагонизма к парасимпатомиметической активности. Такой эффект у пациентов с бронхиальной астмой или иными бронхоспастическими состояниями может представлять потенциальную опасность.

Блокада бета-адренорецепторов снижает сердечный выброс как у здоровых субъектов, так и пациентов с заболеваниями сердца. У пациентов с тяжелым нарушением функции миокарда блокада бета-адренорецепторов может ослаблять стимулирующее влияние симпатической нервной системы, необходимое для поддержания адекватной функции сердца.

При местном применении в виде глазных капель снижает как нормальное, так и повышенное внутриглазное давление за счет уменьшения образования внутриглазной жидкости. Повышенное внутриглазное давление является основным фактором риска в

патогенезе развития характерных для глаукомы поражения зрительного нерва и сужения границ полей зрения. Не оказывает влияния на размер зрачка и аккомодацию.

Точный механизм снижения внутриглазного давления, обусловленного тимололом, не известен. Согласно данным тонографии и флуорометрии у человека, тимолол при местном применении понижает внутриглазное давление за счет уменьшения образования водянистой влаги и небольшого увеличения ее оттока. Снижая внутриглазное давление, не влияет на аккомодацию и размер зрачка, поэтому не происходит ухудшения остроты зрения; не снижает качество ночного зрения.

Действие препарата проявляется через 20 минут после закапывания в конъюнктивальную полость. Максимальное снижение внутриглазного давления наступает через 1-2 часа и сохраняется в течение 24 часов.

Фармакокинетика

При местном применении тимолол быстро проникает через роговицу в ткани глаза. После инстилляций глазных капель максимальная концентрация (C_{max}) тимолола в водянистой влаге передней камеры глаза достигается через 1-2 часа.

Максимальная изученная концентрация тимолола в плазме крови составила 9,6 нг/мл после введения 2 капель 2 раза в сутки. Максимальная концентрация была достигнута через 30–90 минут.

Незначительное количество тимолола, применяемого в виде глазных капель, попадает в системный кровоток путем абсорбции через сосуды конъюнктивы, слизистой оболочки носа и слезного тракта. Метаболизм тимолола осуществляется изоферментом CYP2D6. Выведение метаболитов тимолола осуществляется преимущественно почками.

У новорождённых и маленьких детей концентрация тимолола, как активного вещества, существенно превышает его максимальную концентрацию (C_{max}) в плазме крови взрослых.

Показания к применению

- Повышенное внутриглазное давление (офтальмогипертензия);
- Открытоугольная глаукома;
- Афакическая глаукома и другие виды вторичной глаукомы;
- В качестве дополнительного средства для снижения внутриглазного давления при закрытоугольной глаукоме (в комбинации с миотиками);
- Врожденная глаукома (при неэффективности других средств).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к тимололу (или любому другому компоненту, входящему в состав препарата);
- Бронхиальная астма или тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких;
- Синусовая брадикардия;
- Синдром слабости синусового узла;
- Кардиогенный шок;
- Атриовентрикулярная блокада II - III степени без кардиостимулятора;
- Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность;

С осторожностью

Тяжелая цереброваскулярная недостаточность, артериальная гипотензия, сахарный диабет, гипогликемия, легочная недостаточность, тиреотоксикоз, миастения, синоатриальная блокада, нарушение периферического кровообращения (в т.ч. синдром Рейно), атрофический ринит, беременность, одновременное назначение других бета-адреноблокаторов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Если препарат применялся непосредственно перед родами, то новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением в течение нескольких дней после рождения.

Надлежащие и хорошо контролируемые исследования применения тимолола у беременных женщин не проводились. По результатам эпидемиологических исследований риск возникновения аномалий внутриутробного развития не обнаружен, однако необходимо учитывать, что бета-адреноблокаторы при приеме внутрь могут замедлять внутриутробное развитие плода. Кроме того, у новорожденных могут наблюдаться брадикардия, артериальная гипотензия, дыхательная недостаточность и гипогликемия при применении препарата матерью перед родами.

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Для местного применения.

Глазные капли закапывают в нижний конъюнктивальный мешок.

Возможность системного всасывания можно снизить посредством надавливания пальцем на слезный канал или закрытия век примерно на 2 минуты после закапывания капель. Это может способствовать снижению системных нежелательных реакций и усилению местного эффекта.

В начале лечения по 1-2 капли в пораженный глаз 2 раза в день.

Если внутриглазное давление при регулярном применении нормализуется, следует снизить дозу до 1 капли 1 раз в день утром. Дозы, превышающие 1 каплю 0,5 % раствора тимолола 2 раза в сутки, не приводят к дополнительному снижению внутриглазного давления. Если при применении тимолола не удается достигнуть необходимого уровня внутриглазного давления, необходимо рассмотреть вопрос о применении дополнительных гипотензивных препаратов. Одновременное применение двух бета-адреноблокаторов для местного применения невозможно. У пациентов со значительно пигментированной радужной оболочкой, может отмечаться менее выраженное снижение внутриглазного давления, а также более длительный период достижения компенсации внутриглазного давления. После прекращения лечения гипотензивный эффект тимолола может сохраняться в течение нескольких дней, а в случае длительного предшествующего лечения остаточный гипотензивный эффект может сохраняться от 2 до 4 недель. При проведении терапии тимололом только в отношении одного глаза может отмечаться гипотензивный эффект и в отношении контралатерального глаза.

Контроль эффективности препарата рекомендуется проводить примерно через 3-4 недели после начала терапии (не ранее, чем через 1-2 недели). При длительном применении тимолола возможно ослабление эффекта.

Переход с другой гипотензивной терапии:

При переходе с терапии одним бета-адреноблокатором на терапию другим препаратом из группы бета-адреноблокаторов рекомендуется завершить полный день терапии ранее применявшимся гипотензивным агентом, а на следующий день начать инстилляцию тимолола 0,25 % в каждый пораженный глаз по 1 капле 2 раза в день.

При отсутствии адекватного ответа на терапию доза может быть увеличена до одной капли 0,5 % раствора тимолола в каждый пораженный глаз два раза в день.

При переходе на терапию гипотензивным препаратом из другой группы, кроме бетаадреноблокаторов, продолжают инстилляцию ранее назначенного препарата с добавлением инстилляций одной капли 0,25 % раствора тимолола в каждый пораженный глаз дважды в день. На следующий день производится отмена ранее применяемого лечения и продолжается терапия тимололом.

Применение в педиатрической популяции

Согласно ограниченным данным, тимолол может быть рекомендован для снижения внутриглазного давления при инфантильной и ювенильной врожденной глаукоме в предоперационном периоде или в случае неэффективности проведенного хирургического лечения. Перед применением препарата необходимо тщательно оценить риски и преимущества применения тимолола в педиатрической популяции путем тщательного сбора анамнеза в отношении системных нарушений.

В случае, если польза перевешивает риск, рекомендуется использовать тимолол в максимально низкой доступной концентрации по 1 капле 1 раз в день. При недостаточном контроле внутриглазного давления необходимо перейти на применение 2 раза в день по 1 капле с интервалом между инстилляциями 12 ч. Необходим контроль глазных и системных побочных явлений в течение 1-2 часов после первой инстилляции, особенно у новорожденных и детей до 3 лет, в связи с возможностью развития апноэ и дыхания по типу Чейн-Стокса. Необходимо предупредить родителей ребенка, получающего лечение тимололом, что препарат необходимо отменить в случае развития у ребенка побочных явлений со стороны дыхательной системы, в частности кашля и чихания.

Лечение тимололом проводится, как правило, в течение продолжительного времени. Перерыв в лечении или изменение дозировки препарата осуществляются только по предписанию лечащего врача.

Побочное действие

Нежелательные реакции, возникшие после приема внутрь тимолола и других бета-адреноблокаторов, могут расцениваться как потенциальные побочные реакции и для препаратов тимолола в лекарственной форме капли глазные.

Ниже перечислены нежелательные реакции, сведения о которых были получены в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом наблюдении лекарственных препаратов тимолола в лекарственной форме капли глазные.

Частота возникновения побочных реакций классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ):

очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), иногда ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить по доступным данным).

Общие реакции:

Частота неизвестна: головная боль, астения/усталость, боль в груди.

Со стороны органа зрения

Часто: затуманивание зрения, боль в глазах, жжение и зуд в глазах, дискомфорт в глазу, конъюнктивальная инъекция.

Нечасто: блефарит, точечный кератит, кератит, конъюнктивит, ирит, диплопия, эрозия роговицы, язва роговицы, слезотечение или уменьшение слезоотделения, светобоязнь, ощущение «песка» в глазах, отек век, отек конъюнктивы, птоз.

Редко: увеит, двоение в глазах, пигментация роговицы, эритема век.

Очень редко: развитие кальцификации роговицы при значительном ее повреждении в связи с наличием фосфатов в составе капель.

Частота неизвестна: снижение чувствительности роговицы, отслойка сосудистой оболочки в послеоперационном периоде антиглаукоматозной хирургии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: брадикардия, гипотония.

Редко: инфаркт миокарда, снижение или повышение артериального давления, перемежающаяся хромота.

Частота неизвестна: остановка сердца, атриовентрикулярный блок, аритмия, учащенное сердцебиение, застойная сердечная недостаточность, феномен Рейно.

Со стороны пищеварительной системы

Нечасто: дисгевзия.

Редко: диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, боли в животе.

Частота неизвестна: тошнота, рвота, диарея.

Со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: системная красная волчанка.

Психические расстройства

Редко: депрессия.

Частота неизвестна: бессонница, потеря памяти, кошмарные сновидения.

Со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль.

Редко: ишемия головного мозга, головокружение, мигрень.

Частота неизвестна: нарушение мозгового кровообращения, обморок, парестезии, головокружение, усугубление течения миастении gravis.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: отек лица, эритема.

Частота неизвестна: псориаз или ухудшение течения псориаза, локализованная сыпь, алопеция.

Со стороны соединительной ткани

Частота неизвестна: артропатия, боль в мышцах.

Аллергические реакции

Частота неизвестна: системные аллергические реакции, включая анафилаксию, ангионевротический отек, крапивницу, местную или генерализованную сыпь, зуд.

Со стороны дыхательной системы и органов средостения

Нечасто: дыхательная недостаточность, одышка, бронхит.

Редко: бронхоспазм (преимущественно у пациентов с уже имеющимися бронхоспастическими состояниями), кашель, заложенность носа, инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны эндокринной системы

Частота неизвестна: субклиническое течение гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны мочеполовой системы

Частота неизвестна: ретроперитонеальный фиброз, сексуальная дисфункция (включая импотенцию), снижение либидо, болезнь Пейрони.

Со стороны ЛОР-органов

Частота неизвестна: звон в ушах.

Ниже описаны нежелательные реакции, возникавшие после приема тимолола или других бета-адреноблокаторов внутрь.

Аллергические реакции: эритематозная сыпь, лихорадка, сопровождающаяся болью в горле, ларингоспазм, сопровождающийся дистресс-синдромом.

Общие реакции и реакции в месте введения: боль в конечностях, снижение толерантности к физической нагрузке, снижение массы тела.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: усугубление артериальной недостаточности, вазодилатация.

Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечная боль, гепатомегалия, рвота, тромбоз мезентериальных артерий, ишемический колит.

Со стороны крови и лимфатической системы: нетромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия, гипогликемия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, раздражение кожи, повышенная пигментация, потливость.

Со стороны скелетно-мышечной системы: артралгия.

Со стороны нервной системы/психические нарушения: вертиго, снижение концентрации внимания, обратимое угнетение ментальных функций, прогрессирующее до кататонии, острый обратимый синдром, характеризующийся нарушением ориентации во времени и

пространстве, эмоциональной лабильностью, некоторые затруднением восприятия и сниженной способностью выполнять нейропсихические тесты.

Со стороны дыхательной системы: хрипы, бронхиальная обструкция.

Со стороны мочеполовой системы: затруднение мочеиспускания.

Передозировка

Имеются сообщения о непреднамеренной передозировке тимолола с развитием системных реакций, характерных как при системном применении бета-адреноблокаторов: головокружение, головная боль, аритмия, брадикардия, бронхоспазм, тошнота и рвота, потеря сознания, гипотония, одышка, генерализованные судороги, кардиогенный шок, острая сердечно-сосудистая недостаточность, остановка сердца.

При передозировке необходимо проведение следующих мероприятий:

1. При случайном приеме тимолола внутрь необходимо промывание желудка и прием активированного угля. Показано, что препарат не может быть удален из организма путем гемодиализа.
2. При развитии брадикардии и брадиаритмии (при атриовентрикулярной блокаде II и III степени) рекомендовано внутривенное введение атропина сульфата в дозе от 0,25 до 2 мг; после частичного купирования брадикардии показано введение изопrenalина. При труднокупируемой брадикардии следует рассмотреть вопрос об установке кардиостимулятора.
3. При артериальной гипотонии рекомендован прием симпатомиметиков, таких, как допамин, добутамин, норадреналин. При отсутствии эффекта — введение глюкагона.
4. При бронхоспазме: введение изопrenalина гидрохлорида. Может быть рассмотрена сопутствующая терапия аминофиллином.
5. При развитии острой сердечной недостаточности рекомендовано применение препаратов наперстянки и диуретиков, а также кислородотерапия, при неэффективности — внутривенное введение аминофиллина. Затем, при необходимости, возможно введение глюкагона (показана его эффективность).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не проводилось исследований лекарственного взаимодействия тимолола с другими препаратами. Существует возможность аддитивного эффекта, проявляющегося в гипотензии и/или выраженной брадикардии при совместном применении офтальмологических бета-адреноблокаторов и пероральных форм блокаторов кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, антиаритмических средств (включая амиодарон), гликозидов наперстянки, алкалоидов раувольфии, парасимпатомиметиков, гуанетидина.

Эпинефрин и пилокарпин усиливают гипотензивное действие тимолола. Одновременное назначение глазных капель, содержащих эпинефрин, может вызвать расширение зрачка (мидриаз).

Сопутствующее применение с ингибиторами изофермента CYP2D6 (амиодарон, хинидин, галоперидол, пароксетин, флуоксетин, циталопрам, сертралин, тербинафин, кетоконазол, ритонавир, циметидин) может спровоцировать появление симптомов передозировки тимолола, в том числе выраженную брадикардию (вплоть до частоты сердечных сокращений менее 40 в мин), в отдельных случаях - и глубокую летаргию.

Усиливает действие миорелаксантов и общих анестетиков (за несколько дней перед проведением общей анестезии хлороформом или эфиром диэтиловым или с применением периферических миорелаксантов необходимо прекратить закапывание препарата).

На фоне лечения препаратом следует избегать внутривенного введения верапамила, дилтиазема (возможно угнетение атриовентрикулярной проводимости развитие брадикардии и снижение артериального давления).

Пероральные бета-адреноблокаторы могут утяжелять течение рикошетной гипертензии на фоне отмены клонидина. Требуется тщательный мониторинг пациентов в случае совместного применения бета-блокатора и симпатолитиков (таких как резерпин) в связи с

возможностью развития аддитивного эффекта и гипотензии и/или выраженной брадикардии, которые в свою очередь могут стать причиной вертиго, обморока или ортостатической гипотензии.

Блокаторы кальциевых каналов для перорального применения могут применяться в комбинации с бета-адреноблокаторами только при нормальном функциональном состоянии сердца, в то время как при нарушениях работы сердца их применения следует избегать, т.к. при добавлении к схеме терапии бета-блокаторами блокатора кальциевых каналов возможно развитие гипотензии, нарушения атриовентрикулярного проведения, левожелудочковой сердечной недостаточности. Природа нарушений со стороны сердечнососудистой системы зависит от типа блокатора кальциевых каналов, применяемого в терапии.

Производные дигидропиридина, такие как нифедипин, могут приводить к развитию гипотензии, в то время как верапамил и дилтиазем способствуют нарушению атриовентрикулярного проведения и развитию левожелудочковой сердечной недостаточности при совместном применении с бета-блокаторами.

Следует с осторожностью применять бета-адреноблокаторы при сопутствующей терапии блокаторами кальциевых каналов для внутривенного введения.

Совместное применение бета-адреноблокаторов, препаратов дигиталиса и дилтиазема или верапамила может привести к более выраженному замедлению атриовентрикулярного проведения.

Особые указания

В послеоперационном периоде антиглаукоматозных операций и при применении препаратов, снижающих секрецию внутриглазной жидкости, возможно развитие отслойки сосудистой оболочки глаза.

Применение тимолола пациентами с атопией или тяжелыми патологическими реакциями на различные аллергены в анамнезе может спровоцировать более тяжелые реакции в ответ на случайное, диагностическое или терапевтическое введение аллергенов. Такие пациенты могут слабо реагировать на введение обычных доз эпинефрина для купирования анафилактических реакций.

Бета-адреноблокаторы способны маскировать ряд клинических симптомов гипертиреоза (в частности тахикардию). Требуется осторожность при применении бетаадреноблокаторов у пациентов с возможностью развития тиреотоксикоза.

У пациентов без сердечной недостаточности в анамнезе длительное угнетение миокарда в некоторых случаях может приводить к развитию сердечной недостаточности. При возникновении первых признаков сердечной недостаточности тимолол необходимо отменить.

Необходима осторожность при назначении тимолола пациентам с атриовентрикулярной блокадой I степени, стенокардией Принцметала и периферическими нарушениями кровообращения (феномен Рейно).

Основным патогенетическим аспектом лечения закрытоугольной глаукомы является необходимость открытия угла передней камеры, что достигается путем сужения зрачка с помощью миотиков. В связи с отсутствием влияния тимолола на диаметр зрачка в терапии закрытоугольной глаукомы препарат может применяться только в сочетании с миотиками. Из-за возможного влияния блокаторов бета-адренорецепторов на артериальное давление и число сердечных сокращений эти средства следует с осторожностью применять у пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения. Если после начала терапии тимололом развиваются признаки или симптомы снижения мозгового кровообращения, следует пересмотреть необходимость терапии местными бета-адреноблокаторами.

Применение тимолола может усиливать мышечную слабость при миастении (например, вызывать усиление диплопии, птоза и общей слабости). У некоторых пациентов с миастенией gravis и другими миастеническими заболеваниями отмечено повышение мышечной слабости при применении тимолола.

При одновременном применении с другими лекарственными средствами необходимо соблюдать интервал между инстилляциями не менее 15 минут.

При применении необходимо контролировать функцию слезовыделения, состояние роговой оболочки и оценивать величину полей зрения не реже 1 раза в 6 мес.

Препарат содержит консервант бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение глаз, абсорбироваться мягкими контактными линзами, вызывая изменение их цвета и оказывать неблагоприятное воздействие на ткани глаза. Контактные линзы следует снять перед применением препарата и при необходимости одеть их снова не ранее, чем через 15 минут после инстилляций.

При длительном применении препарата возможно токсическое влияние консерванта бензалкония хлорида на эпителий роговицы (развитие точечной кератопатии и/или токсической язвенной кератопатии).

Отмечены случаи развития бактериального кератита у пациентов, применявших тимолол в контейнерах для многократного дозирования офтальмологических лекарственных препаратов. Эти контейнеры непреднамеренно контаминировались пациентами с сопутствующими заболеваниями роговицы.

При переводе пациентов на лечение тимололом может потребоваться коррекция изменений рефракции, вызванных применявшимися ранее миотиками.

Препарат, подобно другим бета-адреноблокаторам, может скрыть возможные симптомы гипогликемии в крови у больных сахарным диабетом.

В случае предстоящего оперативного вмешательства под общей анестезией, необходимо отменить препарат за 48 часов до операции, так как он усиливает действие миорелаксантов и общих анестетиков.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с профилем побочных явлений (в частности, со стороны органа зрения и нервной системы).

Форма выпуска

Капли глазные 2,5 мг/мл и 5 мг/мл.

По 5 мл во флакон из полиэтилена низкой плотности, снабженный насадкой-капельницей из полиэтилена низкой плотности и навинчивающейся крышкой из полиэтилена высокой плотности с контрольным кольцом первого вскрытия.

Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2,5 года. 6 недель с момента вскрытия флакона.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр.5, Россия.

Производитель

«Др. Герхард Манн, Химико-Фармацевтическое предприятие ГмбХ», Брунсбюттелер
Дамм 165/173, 13581 Берлин, Германия.

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия.
Тел./факс: +7 (495) 510-28-79

Директор департамента по регистрации
по России и странам СНГ ООО «Бауш Хелс»



Т.В. Козлова