

## **ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування препарату**

### **НОРМАТИН**

**(NORMATIN)**

#### ***Склад:***

*діюча речовина:* тимолол (timolol);

1 мл розчину містить тимололу малеату 6,83 мг, що еквівалентно тимололу 5 мг;

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

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

#### **Фармакотерапевтична група.**

Протиглаукомні препарати та міотичні засоби.  $\beta$ -адреноблокатори.

Код АТХ S01E D01.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

- Підвищений внутрішньоочний тиск різного походження (відкритокутова глаукома, афакічна глаукома, вторинна глаукома);
- закритокутова глаукома у комбінації з міотичними засобами;
- очна гіпертензія.

***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, тяжкий алергічний риніт або дистрофічні розлади рогівки, бронхіальна гіперчутливість; бронхіальна астма або бронхіальна астма в анамнезі; тяжкі хронічні обструктивні захворювання дихальних шляхів; синусова брадикардія (частота серцевих скорочень менше 45-50 уд./хв); синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада II та III ступеня; синдром слабкості синусного вузла, гостра та хронічна серцева недостатність; кардіогенний шок.

***Спосіб застосування та дози.***

Якщо пацієнт користується контактними лінзами, слід зняти їх перед застосуванням препарату. Встановлювати їх знову можливо не раніше, ніж через 15 хвилин після інстиляції.

Для застосування препарату слід повернути ковпачок проти годинникової стрілки, відхилити голову назад, погляд направити вгору і злегка відтягнути нижню повіку від ока. Тримаючи флакон-крапельницю отвором вниз, натиснути на нього та закапати краплі на кон'юнктиву нижньої повіки. Для запобігання забруднення розчину отвір флакона-крапельниці не повинен контактувати з оком. Одразу після закапування треба злегка натиснути на внутрішній кут ока (біля носа), щоб запобігти потраплянню розчину до слезових каналців і таким чином зменшити можливу системну побічну дію препарату. Після використання флакон-крапельницю щільно закрити ковпачком.

Початкову дозу препарату – 1 крапля 0,25 % розчину препарату – 2 рази на добу вводити у кон'юнктивальний мішок ураженого ока (застосовувати у відповідному дозуванні). Якщо результат незадовільний, слід застосовувати 0,5 % розчин.

Якщо очний тиск при регулярному застосуванні встановлюється на бажаному рівні, дозу можна зменшити до 1 краплі 0,25 % розчину або, відповідно, 0,5 % розчину 1 раз на добу.

Оскільки стабілізація внутрішньоочного тиску після початку застосування тимололу відбувається протягом кількох тижнів, оцінка ефекту лікування проводиться через 4 тижні.

Як правило, лікування препаратом дає результати після досить тривалого періоду застосування. Переривання курсу або зміна дозування допустимі лише за рекомендацією лікаря. Якщо Ви пропустили вчасний прийом

препарату, закапайте чергову дозу як тільки пригадали. Не подвоюйте наступну дозу.

### ***Побічні реакції.***

Можливі побічні реакції при застосуванні тимололу наведені нижче.

*Порушення загального характеру та стани, пов'язані з місцем введення:* головний біль, астенія, біль у грудях.

*З боку серцево-судинної системи:* брадикардія, аритмія, серцева блокада, включаючи атріовентрикулярну блокаду, інсульт, ішемія судин головного мозку, застійна серцева недостатність, прискорене серцебиття, зупинка серця.

*Судинні розлади:* артеріальна гіпотензія, синкопе, колапс.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* діарея, нудота.

*З боку нервової системи:* запаморочення, посилення об'єктивної та суб'єктивної симптоматики міастенії *gravis*, парестезія.

*Психічні порушення:* депресія.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* підвищена чутливість, включаючи генералізовані та локалізовані висипи, кропив'янка, алопеція, екзема.

*З боку дихальних шляхів, торакальні та медіастинальні порушення:* бронхоспазм (особливо у пацієнтів з раніше існуючими захворюваннями легень), дихальна недостатність, диспное, закладеність носа, кашель.

*Ендокринні порушення:* приховані симптоми гіпоглікемії у пацієнтів, хворих на інсулін-залежний цукровий діабет.

*Офтальмологічні порушення:* об'єктивна та суб'єктивна симптоматика подразнення очей, включаючи кон'юнктивіт, гіперемія кон'юнктиви ока, блефарит, кератит, блефароптоз, сльозотеча, світлобоязнь, набряк епітелію та гіперемія рогівки, зниження чутливості рогівки, порушення зору, включаючи зміни рефракції (у деяких випадках через припинення терапії із застосуванням міотичних засобів), сухість очей, диплопія, птоз.

Нижче наведені побічні реакції, про які надходили повідомлення, але причинний взаємозв'язок із застосуванням тимололу не був встановлений.

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

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

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

*З боку нервової системи/психічні порушення:* порушення поведінки, включаючи збентеження, галюцинації, тривогу, дезорієнтацію, збудження, сонливість та інші психічні розлади.

*Офтальмологічні порушення:* дистойдний макулярний набряк.

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

Наступні побічні реакції були зафіксовані у клінічній практиці при пероральному застосуванні тимололу малеату і можуть виникати при офтальмологічному застосуванні тимололу малеату.

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

*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:* пурпура.

*Ендокринні порушення:* гіперглікемія, гіпоглікемія.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* свербіж, подразнення шкіри, підвищена пігментація шкіри, потіння, замерзання кінцівок.

*З боку м'язово-скелетної системи та сполучної тканини:* артралгія, кульгання.

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

*З боку дихальних шляхів, торакальні та медіастинальні порушення:* хрипи, бронхіальна обструкція.

*З боку органів слуху:* шум у вухах.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* затруднене сечовиділення.

Наступні побічні реакції класифіковані як «можливі» та були зафіксовані при застосуванні інших β-блокаторів і 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:* реверсійна депресія, що прогресує у кататонію; гострий реверсійний синдром, який характеризується дезорієнтацією у часі та просторі, короткострокова втрата пам'яті, емоційна лабільність, незначне затьмарення свідомості та знижені показники нейропсихометрії.

*Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини:* еритематозні висипи.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи пропасницю, що супроводжується болем та запаленням горла, ларингоспазм з дихальною недостатністю.

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

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

### ***Передозування.***

При застосуванні препарату відповідно до інструкції практично виключається можливість токсичної побічної дії. Ознаками передозування є значне зниження артеріального тиску, розвиток серцевої недостатності, кардіогенний шок, тяжка брадикардія навіть до зупинки серця. Крім того, можуть розвинути дихальні порушення, бронхоспазм, шлунково-кишкові розлади, сплутаність свідомості та судоми або інші симптоми, описані у розділі «Побічні ефекти».

### ***Лікування.***

В умовах інтенсивного медичного догляду, окрім загальної терапії, слід проводити моніторинг життєвих показників. У випадку передозування можна призначати такі антидоти:

- атропін: 0,5-2 мг внутрішньовенного введення;

- глюкагон: спочатку 1-10 мг внутрішньовенно, потім 2-2,5 мг щогодини як тривала інфузія;
- β-симпатоміметики залежно від маси тіла та ефекту: добутамін, ізопреналін, орципреналін або адреналін.

При резистентній брадикардії слід розглянути лікування за допомогою кардіостимуляторів. При бронхоспазмі можуть призначатися β<sub>2</sub>-симпатоміметики (у вигляді аерозолю або, при необхідності, внутрішньовенно) або амінофілін внутрішньовенно. При судомах рекомендується повільне внутрішньовенне введення діазепаму.

Наведені вище заходи адаптуються до кожного окремого випадку.

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

Норматин, краплі очні не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю.

### ***Діти.***

Не застосовувати дітям.

### ***Особливості застосування.***

Необхідно регулярно відвідувати лікаря для вимірювання внутрішньоочного тиску та обстеження рогівки.

При переведенні хворих на лікування препаратом Норматин може виникнути необхідність у корекції рефракції після ефектів, спричинених міотиками, що застосовувалися раніше.

β-блокатори, що застосовуються місцево, можуть системно абсорбуватися. Таким чином, при місцевому застосуванні препарату можуть виникати такі ж самі побічні реакції, як і при системному застосуванні блокаторів β-адренергічних рецепторів. Наприклад, після застосування тимололу повідомлялося про серйозні реакції з боку дихальної та серцево-судинної систем, у тому числі і про летальні випадки внаслідок бронхоспазму у пацієнтів, хворих на бронхіальну астму та, у поодиноких випадках, у зв'язку із серцевою недостатністю.

Було отримано повідомлення, що блокатори β-адренорецепторів викликають слабкість м'язів, що пов'язано з певними симптомами міастенії

(наприклад, диплопія, птоз та загальна слабкість). Також інколи надходили повідомлення, що тимолол викликає слабкість м'язів у деяких пацієнтів з міастенією *gravis* або із симптомами міастенії.

Головною проблемою лікування у 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 застосовується для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску при закритокутовій глаукомі, його слід застосовувати разом із міотиком.

Як і при застосуванні інших протиглаукомних препаратів, у деяких пацієнтів спостерігалось зниження чутливості до тимололу після довготривалої терапії.

Перед загальною анестезією препарат Норматин слід відмінити за 48 годин до проведення хірургічного втручання під загальним наркозом, оскільки блокатори  $\beta$ -адренорецепторів знижують здатність серця реагувати на стимуляцію рецепторів симпатичної системи  $\beta$ -адренорецепторами.

Якщо додатково застосовувати інші очні засоби, необхідно зачекати 15 хвилин між їх застосуванням.

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 блокатори  $\beta$ -рецепторів. Такі пацієнти можуть не відреагувати на звичайну дозу адреналіну, яка призначається у разі анафілактичних реакцій.

Під час лікування за допомогою препарату Норматин, краплі очні слід регулярно проводити вимірювання внутрішньоочного тиску та обстеження рогівки ока.

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 ацетазоламідру.

Через можливий вплив блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів на артеріальний тиск та пульс ці засоби 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.

При застосуванні препарату Норматин, краплі очні може бути виявлено позитивний результат під час допінг-контролю.

Бензалконію хлорид може спричиняти подразнення ока, тому слід уникати контакту препарату з м'якими контактними лінзами. Бензалконію хлорид може призводити до зміни кольору м'яких контактних лінз. Контактні лінзи необхідно зняти перед закапуванням і одягнути знову не раніше ніж через 15 хвилин.

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

Пацієнтам не слід застосовувати два місцевих офтальмологічних блокатори  $\beta$ -адренорецепторів одночасно.

У пацієнтів зі значно пігментованою райдужною оболонкою зниження тиску може спостерігатися із запізненням і меншою мірою.

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

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

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

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



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

При одночасному застосуванні очних крапель, що містять адреналін, можливе розширення зіниці.

Одночасне застосування очних крапель, що містять адреналін або пілокарпін, посилює дію тимололу щодо зниження внутрішньоочного тиску.

При одночасному застосуванні блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів можливе посилення дії на очі (зниження внутрішньоочного тиску) і на серцево-судинну систему.

Якщо Норматин, краплі очні застосовувати одночасно із засобами для зниження артеріального тиску або для лікування захворювань серця (наприклад, антагоністи кальцію, резерпін або блокатори  $\beta$ -рецепторів), підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії та/або брадикардії. При одночасному застосуванні  $\beta$ -блокаторів з дигоксином і з дилтіаземом чи верапамілом може подовжуватися час атріовентрикулярної провідності.

Нейром'язова блокада, спричинена тубокурарином, може бути посилена блокатором  $\beta$ -адренорецепторів.

Кардіодепресивна дія може підвищуватися у випадку одночасного застосування протиаритмічних препаратів з хінідинподібною дією.

Негативна хронотропна і дромотропна дія може підвищуватися у випадку одночасного застосування серцевих глікозидів.

При одночасному застосуванні блокаторів  $\beta$ -рецепторів і  $\beta_2$ -симпатоміметиків ефект останніх може знижуватися і може виникнути бронхоспазм.

Одночасне застосування інсуліну або інших протидіабетичних засобів, особливо на тлі стресу або фізичного навантаження (гіпоглікемія), може спричинити або підвищити недостатність глюкози у крові, симптоми якої можуть бути масковані.

**Фармакологічні властивості.*****Фармакодинаміка.***

Тимолол є неселективним блокатором  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів. При місцевому застосуванні препарат знижує як нормальний, так і підвищений внутрішньоочний тиск. Зниження внутрішньоочного тиску починається через 30 хвилин після одноразового закапування препарату.

Максимальний ефект спостерігається через 1-2 години, а тривалість дії становить 24 години.

Механізм гіпотензивної дії тимололу точно не встановлений. Результати досліджень показують, що насамперед ця дія зумовлена зменшенням утворення водянистої вологи. Однак у деяких випадках спостерігалось невелике поліпшення відтоку внутрішньоочної рідини. На відміну від міотиків, тимолол знижує внутрішньоочний тиск, практично не впливаючи на акомодацию і розмір зіниці. Таким чином, порушення гостроти зору внаслідок зміни акомодации зустрічається рідко, а нечіткість або затуманеність зору і нічна сліпота, що спричиняються міотиками, не розвиваються. До того ж, у пацієнтів із катарактою не відбувається погіршення зору внаслідок звуження зіниці.

#### *Фармакокінетика.*

При місцевому застосуванні тимололу малеат швидко проникає через рогівку. У незначній кількості потрапляє у системний кровотік шляхом абсорбції через судини кон'юнктиви, слизової носа та слізного тракту. Виведення метаболітів тимололу здійснюється переважно нирками.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозора рідина, від безбарвного до світло-жовтого кольору, з дуже слабким характерним запахом.

#### **Термін придатності.**

2 роки. Після першого розкриття флакона препарат можна використовувати лише протягом 1 місяця.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

5 мл розчину у пластиковому флаконі-крапельниці з ковпачком із гвинтовою різьбою.

1 флакон-крапельниця у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

«Е.І.П.І.Ко.», Єгипет/«E.I.P.I.Co.», Egypt.

**Місцезнаходження.**

Тенс ов Рамадан Сіті, Перша Промислова Зона, В1, а/я 149 Тенс,  
Єгипет/Tenth of Ramadan City, First Industrial Area B1, P.O. box:  
149 Tenth, Egypt.

**Заявник.**

УОРЛД МЕДИЦИН ОФТАЛЬМІКС ЛІМІТЕД, Велика  
Британія/WORLD MEDICINE OPHTHALMICS LIMITED, United Kingdom.