

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тимолол-лонг, раствор (капли глазные), 5 мг/мл.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит *действующее вещество*: тимолол (в виде тимолола малеата) – 25,0 мг. Одна капля соответствует 0,042 мл лекарственного средства (0,21 мг тимолола малеата в одной капле).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать: бензалкония хлорид (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор (капли глазные).

Прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат применяют для снижения внутриглазного давления у пациентов с глазной гипертензией, хронической открытоугольной глаукомой (в том числе у пациентов с афакией), вторичной глаукомой.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По 1 капле 1 раз в сутки. При необходимости допускается применение по 1 капле каждые 12 часов. Если внутриглазное давление при регулярном применении нормализуется, следует ограничить дозировку до 1-го раза в день по 1-й капле утром. Лечение проводится, как правило, в течение продолжительного времени. Продолжительность курса лечения зависит от течения заболевания и определяется врачом. Перерыв в применении препарата или изменение дозировки проводятся только по предписанию лечащего врача.

Рекомендуют окклюзию носослезного протока или закрытие век на 2 минуты для ограничения системной абсорбции лекарственного средства. В результате снижается риск развития системных нежелательных реакций и повышается местная активность.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Способ применения

Препарат применяют в виде инстилляций в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза.

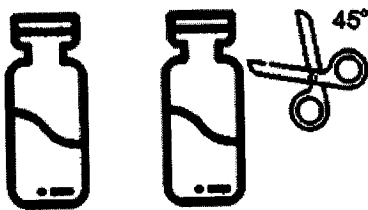
Перед применением внимательно прочитайте этот раздел и последовательно выполните операции, представленные ниже в тексте и на рисунках 1-6.

1. Достать из упаковки флакон.

2. Если флакон укупорен колпачком алюминиевым: расположить ножницы под углом 45 градусов к крышке, подцепив её нижний край, движением, направленным вверх, снять алюминиевый колпачок вместе с резиновой крышкой (рис. А 1-2).

3. Если флакон укупорен колпачком алюминиевым с пластиковой накладкой. С усилием потянуть за пластиковую накладку со стороны надрезов, поднимая ее вертикально, затем резко потянуть вниз вдоль флакона для нарушения целостности колпачка. Снять алюминиевый колпачок и резиновую пробку (рис. Б 1-2).
4. Достать капельницу из упаковки и плотно надеть ее на флакон (рис. 3).
5. Перевернуть флакон строго вертикально для удаления воздушного пузырька и подождать несколько секунд. В случае большого пузырька вернуть флакон в исходное положение, а затем медленно повторить действие, аккуратно постучав по дну флакона (рис. 4).
6. Закапать капли, нажимая указательным и большим пальцем на пипетку (рис. 5). Нельзя прикасаться пипеткой к глазу или другим поверхностям – это может привести к инфицированию раствора.
7. Перевернув флакон, закрыть пипетку специальной пробкой (рис. 6).

А



Б

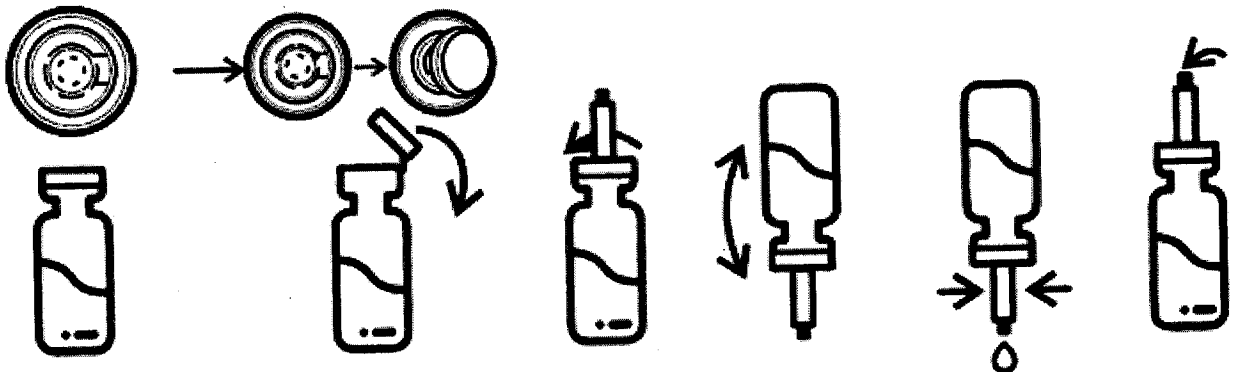


Рис. 1

Рис. 2

Рис. 3

Рис. 4

Рис. 5

Рис. 6

Рекомендуется окклюзия носослезного протока или закрытие век на 2 минуты для ограничения системной абсорбции лекарственного средства. В результате снижается риск развития системных нежелательных реакций и повышается местная активность. Для предотвращения загрязнения препарата следует избегать прикосновения кончиком пипетки к каким-либо поверхностям. Следует предупредить пациентов о том, что несоблюдение мер предосторожности при использовании глазных капель может привести к инфицированию раствора, что, в свою очередь, может приводить к серьезным повреждениям глаза и утрате зрения.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата (см. раздел 6.1)
- хронические заболевания дыхательных путей или бронхиальная астма, тяжелые обструктивные заболевания дыхательных путей в анамнезе
- синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синусно-предсердная блокада, атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени, не контролируемая водителем ритма сердца; выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок

– детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Как и другие лекарственные средства местного применения, офтальмологические капли, содержащие тимолол, абсорбируются системно. Бета-блокаторы местного применения вызывают развитие нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой, легочной и других систем, как и при системном применении бета-адреноблокаторов. Частота развития системных нежелательных реакций после применения глазных капель ниже, чем при системном применении бета-блокаторов. Для уменьшения системной абсорбции см. раздел 4.2.

Сердечные заболевания

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (такими как ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала, сердечная недостаточность) и низким артериальным давлением следует тщательно взвесить необходимость назначения бета-блокаторов и рассмотреть возможность применения альтернативных лекарственных средств. Пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо наблюдать на наличие ухудшения симптомов этих заболеваний и нежелательных реакций.

Из-за негативного влияния на время проведения возбуждения бета-блокаторы следует назначать с осторожностью пациентам с первой степенью блокады сердца.

Тимолол-лонг не следует применять пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе необходимо наблюдать на появление признаков сердечной недостаточности и контролировать частоту пульса.

Сосудистые заболевания

Пациентов с периферическими циркуляторными нарушениями/заболеваниями (тяжелая форма болезни Рейно или синдрома Рейно) следует лечить с осторожностью.

Нарушение дыхательных функций

Получены сообщения о развитии респираторных реакций, включая смерть вследствие бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой, при применении глазных капель, содержащих бета-блокаторы.

Тимолол-лонг необходимо с осторожностью применять у пациентов с легкой и средней степенью хронической обструктивной болезни легких и только в случае, если потенциальная польза превышает риск.

Гипогликемия/диабет

Бета-блокаторы следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных развитию спонтанной гипогликемии, или у пациентов с нестабильным диабетом, так как бета-блокаторы могут маскировать признаки и симптомы острой гипогликемии. Бета-блокаторы могут маскировать симптомы гипертиреоза.

Заболевания роговицы

Офтальмологические бета-блокаторы могут вызвать сухость глаз. Пациентов с заболеваниями роговицы следует лечить с осторожностью.

Другие бета-блокаторы

Влияние на внутриглазное давление или известный системный эффект бета-блокаторов может потенцироваться, когда пациент уже применяет системные бета-блокаторы. Ответ на прием этих лекарственных средств необходимо тщательно наблюдать. Не рекомендуется применение двух бета-адреноблокаторов для местного применения (см. раздел 4.5).

Имеются сообщения о возникновении сыпи на коже и/или сухости глаз на фоне терапии бета-блокаторами. Частота этих реакций невелика, и в большинстве случаев симптомы исчезли после прекращения терапии. Следует прекратить прием препарата, если такую реакцию нельзя объяснить иным образом. Прекращение терапии бета-

блокаторами должно быть постепенным.

У пациентов с закрытоугольной глаукомой непосредственной целью лечения является открытие угла. Это требует применения миотического средства для сужения зрачка. Тимолол-лонг практически не влияет на зрачок. Когда Тимолол-лонг применяется для снижения повышенного внутриглазного давления при закрытоугольной глаукоме, его следует применять в сочетании с миотиком.

Отслойка сосудистой оболочки глаза

Описаны случаи отслойки сосудистой оболочки глаза при применении лекарственных средств, препятствующих образованию внутриглазной жидкости (таких как тимолол, ацетазоламид) после фильтрующих операций.

Анестезия хирургическая

Офтальмологические бета-блокаторы могут блокировать системное действие бета-агонистов, например, адреналина. Следует проинформировать анестезиолога, если пациент получает тимолол.

Анафилактические реакции

Принимая местные бета-блокаторы, пациенты, у которых в анамнезе атопические или тяжелые анафилактические реакции на разные аллергены, могут быть более реактивными на повторное введение аллергенов и не отвечать на обычную дозу адреналина при лечении анафилактической реакции.

После инстилляций препарата возможно преходящее нарушение четкости зрения, обычно продолжающееся от 30 секунд до 5 минут, в редких случаях — до 30 минут и более.

Следует проинформировать пациентов о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае развития интеркуррентных состояний (таких как травма, хирургическое вмешательство на глазах или инфекция) и проконсультироваться о возможности дальнейшего использования флакона с препаратом (см. раздел 4.2).

Имеются сообщения о развитии бактериального кератита при использовании местных офтальмологических препаратов в многодозовой упаковке. Эти контейнеры были случайно загрязнены пациентами, которые в большинстве случаев имели сопутствующее заболевание роговицы или нарушение поверхности эпителия глаза.

Тимолол-лонг содержит консервант бензалкония хлорид, который может вызывать 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 надеть их снова не ранее, чем через 15 минут после инстилляций.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальные исследования по изучению взаимодействия тимолола с другими лекарственными средствами не проводились.

Возможно аддитивное взаимодействие, приводящее к гипотонии и/или выраженной брадикардии, когда раствор бета-блокаторов для местного применения используют совместно с оральными формами блокаторов кальциевых каналов (антагонистами ионов кальция), бета-адренергическими блокаторами, антиаритмическими лекарственными средствами (включая амиодарон), гликозидами наперстянки, парасимпатомиметиками, гуанетидином.

Несмотря на то, что Тимолол-лонг практически не оказывает влияния на размер зрачка, были получены сообщения о развитии мидриаза (расширения зрачков) при совместном применении адреналина (эпинефрина) и глазных капель, содержащих бета-блокаторы. Рекомендуется тщательное наблюдение при назначении бета-адреноблокатора пациентам, получающим препараты, снижающие уровень катехоламинов, таких как

резерпин, из-за возможных аддитивных эффектов и возникновения гипотензии и/или выраженной брадикардии, которая может вызывать головокружение, обморок или ортостатическую гипотензию.

При добавлении перорального блокатора кальциевых каналов в схему лечения пациентов, получающих бета-блокаторы, возможно развитие гипотонии, нарушений атриовентрикулярной проводимости и недостаточности левого желудочка. Характер нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, как правило, зависит от типа используемого блокатора кальциевых каналов. При одновременном применении с бета-блокатором производные дигидропиридина, такие как нифедипин, могут приводить к гипотонии, тогда как верапамил или дилтиазем чаще приводят к нарушениям атриовентрикулярной проводимости или недостаточности левого желудочка.

Одновременное использование бета-блокаторов и препаратов наперстянки с дилтиаземом или верапамилом может оказывать аддитивный эффект на величину атриовентрикулярной задержки.

Пероральные антагонисты кальциевых каналов можно использовать в сочетании с бета-блокаторами при нормальной функции сердца, однако следует избегать их одновременного применения у пациентов с нарушениями функции сердца.

У пациентов, получающих бета-блокаторы, внутривенные блокаторы кальциевых каналов следует использовать с осторожностью.

Были получены сообщения об увеличении риска развития системных нежелательных реакций (снижение частоты сердечных сокращений, депрессия) при одновременном использовании тимолола с ингибиторами P450 CYP2D6 (такими как хинидин, флуоксетин, пароксетин).

Пероральные бета-блокаторы могут усугубить «рикошетную» гипертензию, которая может возникать после отмены клонидина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет достаточных данных о применении тимолола у беременных женщин. Не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда это действительно необходимо. Для уменьшения системного эффекта см. раздел 4.2.

Эпидемиологические исследования не выявили влияние бета-блокаторов на развитие врожденных пороков развития у плода (тератогенный эффект), однако показали внутриутробную задержку роста при пероральном применении. Признаки и симптомы бета-блокады (брадикардия, гипотензия, респираторный дистресс-синдром, гипогликемия) наблюдались у новорожденных, если бета-блокаторы применяли до родов. Необходимо тщательно мониторировать новорожденных в течение первых дней жизни, если тимолол применяли до родов.

Лактация

Тимолол выделяется с грудным молоком. В зависимости от того, насколько применение тимолола является необходимым для матери, следует либо отменить терапию тимололом, либо прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

После применения препарата возможно преходящее нарушение четкости зрения, обычно продолжающееся от 30 секунд до 5 минут, в редких случаях – до 30 минут и более. После применения препарата возможны временные зрительные расстройства, нарушения рефракции, диплопия, птоз, нечеткость зрения и слабость, которые могут нарушать способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

При местном применении офтальмологические бета-адреноблокаторы абсорбируются в кровяное русло, что может привести к развитию нежелательных реакций, таких как при системном применении. Риск развития системных нежелательных реакций при местном применении ниже, чем при системном применении. В клинических исследованиях наиболее частой нежелательной реакцией было преходящее нарушение четкости зрения (6,0%) продолжительностью от 30 секунд до 5 минут после введения препарата.

В параллельных клинических исследованиях с активным контролем следующие нежелательные реакции, возможно, вероятно или достоверно связанные с применением препарата, наблюдались с частотой более 1%:

При местном применении: покалывание и жжение, выделения, ощущение инородного тела, зуд.

Приведенные ниже нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях тимолола и в пострегистрационном периоде, также могут возникать при применении препарата Тимолол-лонг. Дополнительно приведены нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях при системном применении тимолола и при местном применении других бета-блокаторов, которые также могут развиваться в ответ на терапию препаратом Тимолол-лонг.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

При системном применении: нетромбоцитопеническая пурпура.

Нарушения со стороны иммунной системы

При местном применении: системная красная волчанка, зуд.

При системном применении: аллергические реакции, включая анафилаксию, ангионевротический отек, крапивницу, локализованную и генерализованную сыпь, зуд, анафилактические реакции.

Нарушения метаболизма и питания

При местном применении: гипогликемия.

При системном применении: гипергликемия.

Психические нарушения

При местном применении: депрессия, бессонница, ночные кошмары, потеря памяти.

При системном применении: снижение концентрации, увеличение сновидений.

Нарушения со стороны нервной системы

При местном применении: обморок, цереброваскулярные осложнения, церебральная ишемия, головная боль, головокружение, усиление проявления признаков и симптомов миастении, парестезии.

При системном применении: головокружение, местная слабость.

Нарушения со стороны органа зрения

При местном применении: признаки и симптомы раздражения глаза (жжение, покалывание, зуд, слезотечение, покраснение), конъюнктивит, блефарит, кератит, сухость глаза, снижение чувствительности роговицы, эрозия роговицы. Расстройства зрения, включая изменения рефракции (в некоторых случаях по причине отмены миотического средства), диплопия, птоз, отслойка сосудистой оболочки глаза после операции фильтрации (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

При местном применении: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

При местном применении: брадикардия, боль в груди, аритмия, блокада сердца, застойная сердечная недостаточность, пальпитация, остановка сердца, атриовентрикулярная блокада, сердечная недостаточность, учащенное сердцебиение, отек.



При системном применении: атриовентрикулярная блокада (второй или третьей степени), синоатриальная блокада, отек легких, прогрессирование артериальной недостаточности, прогрессирование стенокардии, вазодилатация.

Нарушения со стороны сосудов

При местном применении: нарушения кровообращения, гипотензия, синдром Рейно, холодные руки и ноги.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

При местном применении: бронхоспазм (преимущественно у пациентов с бронхоспастической болезнью в анамнезе), дыхательная недостаточность, одышка, кашель.

При системном применении: хрипы.

Желудочно-кишечные нарушения

При местном применении: тошнота, диарея, диспепсия, сухость во рту, извращение вкуса, боль в животе, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

При местном применении: алопеция, кожная сыпь, псориазоподобная сыпь, обострение псориаза.

При системном применении: потливость, эксфолиативный дерматит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

При местном применении: миалгия.

При системном применении: артралгия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

При местном применении: снижение либидо, болезнь Пейрони, сексуальные дисфункции, такие как импотенция.

При системном применении: затруднение мочеиспускания.

Общие нарушения и реакции в месте введения

При местном применении: астения, слабость.

При системном применении: боль в конечностях, снижение толерантности к физической нагрузке.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

4.9. Передозировка

Имеются сообщения о случаях непреднамеренной передозировки тимолола, при которых наблюдалось развитие системных эффектов, характерных для бета-адреноблокаторов: головокружение, головная боль, одышка, брадикардия, бронхоспазм, остановка сердца, острая сердечно-сосудистая недостаточность и гипотензия (см. раздел 4.8).

В случае передозировки необходимо принять следующие меры:

1. *Симптоматическая брадикардия:* следует внутривенно ввести от 0,25 до 2 мг атропина сульфата для того, чтобы вызвать блокаду блуждающего нерва. Если брадикардия сохраняется, следует осторожно внутривенно ввести изопrenalина гидрохлорид. В случае невосприимчивости возможно использование кардиостимулятора.
2. *Гипотензия:* следует применить симпатомиметический вазопрессор, такой как

дофамин, добутамин или норадреналин. В случае их неэффективности возможно использование глюкагона.

3. *Бронхоспазм*: следует использовать изопrenalина гидрохлорид. Дополнительно можно использовать аминофиллин.
4. *Острая сердечная недостаточность*: следует немедленно начать стандартную терапию препаратами наперстянки, диуретиками и кислородом. В случае их неэффективности рекомендуется внутривенное введение аминофиллина. После этого при необходимости можно ввести глюкагон.
5. *Сердечная блокада (второй или третьей степени)*: следует использовать изопrenalина гидрохлорид или кардиостимулятор.

Тимолол не выводится при диализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Лекарственные средства, применяемые в офтальмологии. Противоглаукомные средства и миотики. Бета-адреноблокаторы.
Код АТХ: S01ED01.

Механизм действия

Тимолол является неселективным блокатором бета-адренорецепторов. Он не обладает существенной симпатомиметической или мембраностабилизирующей активностью и не оказывает прямого угнетающего действия на миокард.

При местном применении в виде глазных капель тимолол снижает как нормальное, так и повышенное внутриглазное давление за счет уменьшения образования внутриглазной жидкости. Не оказывает влияния на размер зрачка и аккомодацию.

Фармакодинамика

Действие препарата проявляется через 20 минут после закапывания. Максимальное снижение внутриглазного давления наблюдается через 2-4 часа. Продолжительность действия – 24 часа.

Клиническая эффективность и безопасность

В отличие от миотиков, тимолол снижает внутриглазное давление, практически не влияя на аккомодацию или размер зрачка. Таким образом, изменения остроты зрения вследствие увеличения аккомодации встречаются редко и отсутствуют нечеткость зрения и ночная слепота, вызываемые миотиками. Кроме того, применение тимолола у пациентов с катарактой позволяет избежать образования слепой зоны вокруг помутнения хрусталика, возникающей при сужении зрачка миотиками. При переводе пациентов с миотиков на Тимолол-лонг может потребоваться коррекция изменений рефракции, вызванных применявшимися ранее миотиками.

Как и в случае других препаратов для лечения глаукомы, у некоторых пациентов отмечалось снижение чувствительности к тимололу после продолжительной терапии. Тем не менее, в клинических исследованиях, в которых 164 пациента наблюдались не менее трех лет, не было отмечено значительной разницы в среднем внутриглазном давлении после начальной стабилизации. Это указывает на то, что тимолол сохраняет свою эффективность в отношении снижения внутриглазного давления.

5.2. Фармакокинетические свойства

80% тимолола, применяемого в виде глазных капель, попадает в системный кровоток путем абсорбции через сосуды конъюнктивы, слизистой носа и слезного тракта. Выведение метаболитов тимолола осуществляется преимущественно почками.

Системное воздействие тимолола было меньше, когда здоровые добровольцы один раз в день получали 0,5% тимолола пролонгированного действия, чем когда они два раза в день получали 0,5% тимолола короткого действия.

5.3 Данные доклинической безопасности

При местном применении препарата тимолола пролонгированного действия в течение 12 месяцев у обезьян и в течение 1 месяца у кроликов нежелательных реакций не наблюдалось. LD₅₀ тимолола при пероральном введении составляет 1190 мг/кг у самок мышей и 900 мг/кг у самок крыс.

В двухлетнем исследовании на крысах при пероральном введении тимолола малеата наблюдалось статистически значимое ($p \leq 0,05$) увеличение частоты феохромоцитом надпочечников у крыс-самцов, получавших дозу 300 мг/кг/сутки (в 300 раз больше максимальной рекомендуемой пероральной дозы для человека*). У крыс, которым препарат вводили в дозах, в 25 или 100 раз превышающих максимальную рекомендуемую пероральную дозу для человека, значимых различий в частоте развития феохромоцитом не было выявлено.

При пероральном введении тимолола мышам в течение всей жизни было выявлено статистически значимое ($p \leq 0,05$) увеличение частоты возникновения доброкачественных и злокачественных опухолей легких, доброкачественных полипов матки и аденокарциномы молочной железы у самок при дозе 500 мг/кг/сутки (в 500 раз больше рекомендуемой максимальной дозы для человека), но не при дозах 5 и 50 мг/кг/сутки. В последующем исследовании на самках мышей, в котором при аутопсии исследовали только матку и легкие, также наблюдалось статистически значимое увеличение частоты опухолей легких при дозе 500 мг/кг/сутки.

Повышенная частота возникновения аденокарциномы молочной железы была связана с повышением уровня пролактина в сыворотке, которое наблюдалось у самок мышей, получавших тимолол в дозе 500 мг/кг/сутки, но не в дозах 5 или 50 мг/кг/сутки. Увеличение частоты аденокарциномы молочных желез у грызунов наблюдалось и при введении некоторых других препаратов, повышающих уровень пролактина в сыворотке, но корреляции между уровнями пролактина в сыворотке и опухолями молочной железы у человека не установлено. Кроме того, у взрослых женщин, получавших тимолол перорально в дозах до 60 мг (максимально рекомендуемая пероральная доза для человека), клинически значимых изменений уровня пролактина в сыворотке крови не наблюдалось.

Тимолола малеат не продемонстрировал мутагенного эффекта *in vivo* (на мышах) в микроядерном тесте и цитогенетическом анализе (дозы до 800 мг/кг) и *in vitro* в тесте на опухолевую трансформацию (до 100 мкг/мл). В тесте Эймса при максимальных использованных концентрациях тимолола, 5 000 или 10 000 мкг/плашку, наблюдалось статистически значимое ($p \leq 0,05$) увеличение частоты ревертантов в тестовом штамме TA100 (в семи повторных анализах), но не в остальных трех штаммах. В тестах с использованием штамма TA100 не наблюдалось последовательной зависимости доза-ответ, и отношение количества ревертантов к контролю не достигало 2. Результат теста Эймса обычно считается положительным, когда это отношение равно двум или более.

* Максимальная рекомендуемая суточная пероральная доза тимолола составляет 60 мг. Одна капля препарата Тимолол-лонг содержит 0,21 мг тимолола малеата, что составляет около 1/300 этой дозы.

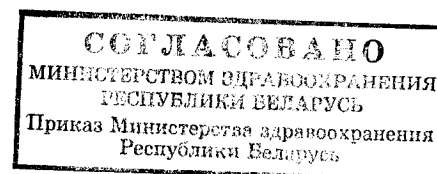
6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия фосфат дигидрат, натрия дигидрофосфат дигидрат, натрия хлорид, динатрия эдетат, бензалкония хлорид, повидон, гипромеллоза (Метоцел Е4М Премиум), вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Не применимо.



6.3. Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в оригинальной упаковке.

Вскрытый флакон хранить в защищенном от света месте при температуре от 15°C до 25°C в течение 28 дней.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флаконы стеклянные, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками. Флакон вместе с крышкой-капельницей и листком-вкладышем помещен в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Специальные требования отсутствуют.

Неиспользованный препарат и другие отходы необходимо утилизировать в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА