МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006683-110121
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДОРЗОЛАМИД+ТИМОЛОЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Дорзоламид+Тимолол

Международное непатентованное или группировочное наименование: дорзоламид+тимолол

Лекарственная форма: капли глазные

Состав

1 мл раствора содержит:

Действующие вещества:

дорзоламида гидрохлорид – 22,26 мг (в пересчете на дорзоламид основание – 20,00 мг), тимолола малеат – 6,83 мг (в пересчете на тимолол – 5,00 мг)

Вспомогательные вещества:

бензалкония хлорид 50 % раствор – 0,15 мг (эквивалентный 0,075 мг бензалкония хлорида), маннитол – 16,00 мг, гиэтеллоза (гидроксиэтилцеллюлоза) – 4,75 мг, натрия цитрат – 2,94 мг, натрия гидроксида раствор 1 М – до pH 5,0-6,0, вода для инъекций – до 1 мл

Описание:

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоглаукомное средство комбинированное (карбоангидразы ингибитор + бета-адреноблокатор).

Код АТХ: S01ED51

Фармакологические свойства

Препарат содержит два активных компонента: дорзоламид и тимолол, каждый из которых уменьшает повышенное внутриглазное давление за счет снижения секреции внутриглазной жидкости. Совместное действие этих веществ в составе комбинированного препарата приводит к более выраженному снижению внутриглазного давления.

Дорзоламид является селективным ингибитором карбоангидразы II типа. Ингибирование карбоангидразы цилиарного тела приводит к снижению секреции внутриглазной жидкости, предположительно за счет уменьшения образования гидрокарбонат-ионов, что в свою очередь приводит к замедлению транспорта натрия и жидкости.

Тимолол является неселективным бета-адреноблокатором. Хотя точный механизм действия тимолола малеата в снижении внутриглазного давления до сих пор не установлен, ряд исследований показали преимущественное снижение образования внутриглазной жидкости, а также незначительное усиление ее оттока.

Фармакокинетика

Дорзоламид

При местном применении дорзоламид проникает в системный кровоток. При длительном применении дорзоламид накапливается в эритроцитах в результате селективного связывания с карбоангидразой II типа, поддерживая чрезвычайно низкие концентрации свободного препарата в плазме. В результате метаболизма дорзоламида образуется единственный N-дезэтильный метаболит, который менее выраженно блокирует карбоангидразу II типа по сравнению с начальной его формой, однако в то же время ингибирует карбоангидразу I типа – менее активный изоэнзим. Метаболит также накапливается в эритроцитах, где связывается главным образом с карбоангидразой I типа. Около 33 % дорзоламида связывается с белками плазмы крови. Дорзоламид выводится с мочой в неизменном виде и в виде метаболита. После прекращения применения препарата дорзоламид нелинейно вымывается из эритроцитов, что сначала приводит к быстрому снижению его концентрации, а затем элиминация замедляется. $T_{1/2}$ составляет около 4 месяцев.

При приеме дорзоламида внутрь, с целью моделирования максимального системного воздействия во время его местного применения, стабильного состояния удалось достичь через 13 недель. При этом в плазме фактически не было обнаружено свободного препарата или его метаболитов. Ингибирование карбоангидразы эритроцитов было недостаточным для того, чтобы достичь фармакологического эффекта на функцию почек и дыхания. Схожие фармакокинетические результаты наблюдались при длительном местном применении дорзоламида. Тем не менее, у некоторых пожилых пациентов с почечной недостаточностью (клиренсом креатинина 30-60 мл/мин) были выявлены более высокие концентрации метаболита в эритроцитах, однако это не имело клинического значения.

Тимолол

При местном применении тимолол проникает в системный кровоток. Концентрация тимолола в плазме изучалась у 6 пациентов при местном применении глазных капель тимолола 0,5 % дважды в день. Средняя пиковая концентрация после утренней дозировки составила 0,46 нг/мл, после дневной дозировки – 0,35 нг/мл. Гипотензивный эффект

наступает через 20 минут после инстилляции, достигает максимума через 2 часа и продолжается не менее 24 часов.

Показания к применению

Препарат применяется для лечения повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и псевдоэксфолиативной глаукоме при недостаточной эффективности монотерапии или офтальмогипертензии при недостаточном ответе на лечение бета-адреноблокаторами.

Противопоказания

– гиперреактивность дыхательных путей, бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких;

– синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, антриовентрикулярная блокада II-III степени без кардиостимулятора, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок;

– тяжелая почечная недостаточность (КК меньше 30 мл/мин) или гиперхлоремический ацидоз;

– дистрофические процессы в роговице;

– беременность и период кормления грудью;

– повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;

– детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточной изученностью эффективности и безопасности).

С осторожностью

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата ***обязательно проконсультируйтесь с врачом.***

Как и другие офтальмологические препараты, используемые местно, препарат может абсорбироваться в системный кровоток. Поскольку входящий в состав препарата тимолол является бета-адреноблокатором, побочные реакции, развивающиеся при системном применении бета-адреноблокаторов, могут отмечаться при местном применении препарата.

Реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, включая сердечную недостаточность, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет появления признаков ухудшения этих заболеваний. У таких пациентов необходимо контролировать пульс.

Пациентам с блокадой сердца I степени следует назначать бета-адреноблокаторы с осторожностью, вследствие их способности замедлять проведение импульса. Зарегистрированы сообщения о случаях бронхоспазма с летальным исходом у пациентов с бронхиальной астмой и случаях сердечной недостаточности с летальным исходом на фоне применения глазных капель тимолола.

Пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легкой и средней степени тяжести препарат должен назначаться с осторожностью и только в случае, если предполагаемая польза от лечения превышает потенциальный риск.

Препарат должен с осторожностью назначаться пациентам с тяжелыми нарушениями периферического кровообращения (тяжелые формы болезни Рейно или синдрома Рейно).

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом

Бета-адреноблокаторы должны назначаться с осторожностью пациентам, предрасположенным к спонтанной гипогликемии или пациентам с сахарным диабетом (особенно лабильным течением сахарного диабета), на фоне приема инсулина или пероральных гипогликемических препаратов. Бета-адреноблокаторы могут маскировать признаки и симптомы острой гипогликемии.

Тиреотоксикоз

Бета-адреноблокаторы могут маскировать некоторые клинические признаки гипертиреоза (например, тахикардию). При подозрении на развитие тиреотоксикоза пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Необходимо избегать резкой отмены бета-адреноблокаторов из-за риска развития тиреотоксического криза.

Анестезия в хирургии

Бета-адреноблокаторы, входящие в состав офтальмологических препаратов могут блокировать системные эффекты бета-агонистов, в частности адреналина. Если пациент применяет тимолол, следует информировать об этом анестезиолога.

Нарушение функции печени

Не проводилось исследований применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью, в связи с чем препарат у таких пациентов должен применяться с осторожностью.

Аллергия и гиперчувствительность

Как и другие офтальмологические препараты для местного применения, препарат может проникать в системный кровоток. Входящий в состав препарата дорзоламид является сульфаниламидом. Таким образом, побочные реакции, выявленные при системном

применении сульфаниламидов, могут отмечаться при местном применении препарата (синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). При появлении признаков серьезных реакций гиперчувствительности прием препарата следует прекратить.

При лечении бета-адреноблокаторами у пациентов с атопией или тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе возможно усиление ответа при повторном контакте с этими аллергенами. В этой группе пациентов прием эпинефрина в стандартной терапевтической дозе, применяемой для купирования аллергических реакций, может оказаться неэффективным.

Сопутствующая терапия

При использовании препарата пациентами, которые принимают системные бета-адреноблокаторы, необходимо учитывать возможное взаимное усиление фармакологического действия препаратов как в отношении известных системных эффектов бета-адреноблокаторов, так и в отношении снижения внутриглазного давления. Совместное применение препарата с другими бета-адреноблокаторами не рекомендуется.

Прекращение лечения

При необходимости отмены местного применения тимолола, как и в случае с системными бета-адреноблокаторами, прекращение терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца следует проводить постепенно.

Нарушения со стороны роговицы

Применяемые в офтальмологии бета-адреноблокаторы могут вызывать сухость глаза. На фоне применения дорзоламида были зарегистрированы случаи отека роговицы и необратимое нарушение функции роговицы у пациентов с хроническими заболеваниями роговицы и/или предшествующим внутриглазным оперативным вмешательством. Пациенты с низким количеством эндотелиальных клеток имеют повышенный риск развития отека роговицы. Пациентам с нарушениями со стороны роговицы препарат должен назначаться с осторожностью.

При применении препаратов, снижающих образование внутриглазной жидкости (например, тимолол, ацентазоламид), были зарегистрированы случаи отслойки хориоидеи.

Как и при использовании других антиглаукомных препаратов, у некоторых пациентов отмечалось снижение чувствительности к тимололу малеату при его офтальмологическом применении в течение длительного времени. Однако в клинических исследованиях, в которых проводили наблюдение 164 пациентов в течение не менее трех лет, значительной

разницы в среднем внутриглазном давлении после его первоначальной стабилизации не наблюдалось.

Мочекаменная болезнь

Применение системных ингибиторов карбоангидразы может приводить к нарушению кислотно-щелочного равновесия и сопровождаться уролитиазом, особенно у пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе. Во время применения препарата подобных нарушений не наблюдалось, сообщения об уролитиазе были редкими. Так как в состав препарата входит ингибитор карбоангидразы, который при местном применении может абсорбироваться и проникать в системный кровоток, то риск развития уролитиаза у пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе может повышаться при лечении препаратом.

Разное

Пациентам с острой закрытоугольной глаукомой помимо назначения средств, снижающих внутриглазное давление, требуется проведение других терапевтических мероприятий. Исследования действия препарата у пациентов с острой закрытоугольной глаукомой не проводились.

Применение у лиц пожилого возраста

49 % пациентов в клинических исследованиях препарата были в возрасте 65 лет и старше, 13 % пациентов – в возрасте 75 лет и старше. Разницы в эффективности и безопасности препарата в этих возрастных группах по сравнению с более молодыми пациентами не было. Тем не менее, не следует исключать возможности более высокой чувствительности к препарату у некоторых пожилых пациентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Не следует принимать препарат в период беременности и грудного вскармливания.

Дорзоламид

Информации о применении дорзоламида у беременных женщин недостаточно. Неизвестно, проникает ли дорзоламид в грудное молоко кормящих женщин.

В исследованиях на крысах выявлено тератогенное действие дорзоламида в дозах, токсичных для беременных самок. У детенышей лактирующих самок крыс, получавших дорзоламид, обнаружено уменьшение прироста массы тела.

Тимолол

Информации о применении тимолола у беременных женщин недостаточно. Тимолол не следует принимать во время беременности, кроме случаев, когда применение тимолола является жизненно необходимым.

В эпидемиологических исследованиях не обнаружено влияния пероральных бета-адреноблокаторов на развитие врожденных пороков, но выявлен риск задержки внутриутробного роста. Кроме того, у новорожденных были обнаружены признаки и симптомы блокады бета-адренорецепторов (брадикардия, гипотензия, дыхательная недостаточность и гипогликемия) в случае, когда бета-адреноблокаторы применялись до родов. Если препарат применялся до родов, следует тщательно наблюдать за состоянием новорожденных в первые дни жизни.

Бета-адреноблокаторы проникают в грудное молоко. Лечащий врач должен принимать решение о необходимости прекращения грудного вскармливания или прекращения приема препарата, учитывая потенциальные серьезные побочные эффекты в отношении ребенка, находящегося на грудном вскармливании, и пользу препарата для матери.

Способ применения и дозы

Препарат назначается по ОДНОЙ капле в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (или обоих глаз) дважды в день.

В случае если препарат назначается в качестве замены другого офтальмологического препарата для лечения глаукомы, последний следует отменить за день до начала терапии препаратом.

В случае совместного использования с любыми другими глазными каплями, препараты следует применять с интервалом не менее 10 минут.

При носослезной окклюзии (закрывании век) на 2 минуты после закапывания препарата происходит снижении его системной абсорбции, что может привести к усилению местного действия.

Препарат представляет собой стерильный раствор и при неправильном использовании флакон может инфицироваться и стать причиной серьезных инфекционных поражений глаза и последующего снижения или потери зрения. Поэтому пациенты должны правильно пользоваться флаконом и НЕ КАСАТЬСЯ ПОВЕРХНОСТИ ГЛАЗА ИЛИ ВЕКА НАКОНЕЧНИКОМ ФЛАКОНА.

Побочное действие

Препарат в целом хорошо переносится. В клинических исследования побочных эффектов, свойственных исключительно этому комбинированному препарату, не наблюдалось. Побочные реакции ограничивались уже известными побочными эффектами дорзоламида и/или тимолола. В целом системные побочные эффекты были слабо выражены и не приводили к отмене препарата.

В клинических исследованиях препарат назначался 1035 пациентам. Около 2,4 % пациентов препарат был отменен в связи с местными побочными реакциями со стороны глаза. Приблизительно у 1,2 % пациентов препарат был отменен из-за местных аллергических реакций. Среди наиболее частых побочных эффектов имели место чувство жжения или зуда в глазу, искажение вкуса, эрозии роговицы, инъекции конъюнктивы, нечеткость зрения, слезотечение.

В пострегистрационный период наблюдения отмечались следующие нежелательные явления: одышка, дыхательная недостаточность, контактный дерматит, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, отслойка хориоидальной оболочки глаза, тошнота, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Зарегистрированы случаи отека и необратимого разрушения роговицы у пациентов с хроническими дефектами роговицы и/или перенесших внутриглазную хирургическую операцию.

Известны следующие возможные побочные эффекты компонентов препарата:

Дорзоламид:

Головная боль, воспаление века, раздражение и шелушение века, астения/усталость, иридоциклит, сыпь, головокружение, парестезии, точечный кератит, транзиторная миопия (проходящая после отмены препарата), системные аллергические реакции, включающие ангиоотек, бронхоспазм, уртикарную сыпь и зуд, носовое кровотечение, раздражение глотки, сухость во рту.

Тимолол (местное применение):

Со стороны глаз отмечались конъюнктивит, блефарит, кератит, снижение чувствительности роговицы, сухость; расстройства зрения, включающие изменения преломляющей способности глаза (в ряде случаев из-за отмены миотиков), диплопия, птоз; звон в ушах, аритмия, гипотензия, обморок, сердечно-сосудистые нарушения, нарушения ритма, остановка сердца, отеки, хромота, парестезии, феномен Рейно, снижение температуры рук и ног, бронхоспазм (преимущественно у пациентов с предшествующей бронхообструктивной патологией), кашель, головная боль, астения, усталость, боль в груди, алопеция, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза; признаки и симптомы аллергической реакции, включающие анафилаксию, ангиоотек, уртикарную сыпь, локальные или генерализованные высыпания; головокружение; депрессия, бессонница, ночные кошмары, снижение памяти, нарастание симптомов миастении, диарея, диспепсия, сухость во рту, боль в животе, снижение либидо, болезнь Пейрони, сексуальная дисфункция, системная красная волчанка, миалгия.

Тимолол (системное применение):

Боль в конечностях, снижение толерантности к физическим нагрузкам, атриовентрикулярная блокада II и III степени, синоаурикулярная блокада, отек легких, ухудшение артериальной недостаточности, ухудшение стенокардии, вазодилатация, рвота, гипергликемия, гипогликемия, зуд кожи, повышенное потоотделение, эксфолиативный дерматит, артралгия, головокружение, слабость, снижение концентрации внимания, повышенная сонливость, нетромбоцитопеническая пурпура, хрипы, импотенция, нарушения мочеиспускания.

При системном применении тимолола малеата клинически значимые изменения стандартных лабораторных показателей отмечались крайне редко. Описаны легкое повышение остаточного азота, калия, мочевой кислоты и триглицеридов плазмы крови; легкое снижение гемоглобина, гематокрита, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), однако указанные изменения не прогрессировали и клинически не проявлялись.

Применение бета-адреноблокаторов может вызвать обострение псевдопаралитической миастении.

Передозировка

Данные по случайной или преднамеренной передозировке препарата отсутствуют.

Описаны случаи неумышленной передозировки глазных капель тимолола с развитием системных эффектов передозировки бета-адреноблокаторов системного использования: головокружение, головная боль, одышка, брадикардия, бронхоспазм, остановка сердца. Наиболее ожидаемыми симптомами передозировки дорзоламида являются нарушение электролитного баланса, развитие ацидоза, возможные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы.

Лечение передозировки симптоматическое и поддерживающее. Следует контролировать уровень электролитов (прежде всего калия) и pH плазмы крови. Тимолол не выводится при помощи диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специфических исследований взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводилось. Тем не менее, существует возможность усиления гипотензивного эффекта и/или выраженной брадикардии при совместном применении офтальмологического раствора тимолола и системных блокаторов кальциевых каналов, катехоламин-истощающих средств, бета-адреноблокаторов, антиаритмических средств (включая амиодарон), гликозидов наперстянки, парасимпатомиметиков, опиоидных анальгетиков и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО).

При совместном применении тимолола и ингибиторов изофермента CYP2D6 (например, хинидин или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) сообщалось о потенцированном эффекте системной блокады бета-адренорецепторов (например, снижение частоты сердечных сокращений, депрессия).

Несмотря на то, что входящий в состав препарата ингибитор карбоангидразы дорзоламид используется местно, он может проникать в системный кровоток. В клинических исследованиях офтальмологического раствора дорзоламида не было выявлено расстройств кислотно-основного равновесия. Тем не менее, эти расстройства известны при системном использовании ингибиторов карбоангидразы и в ряде случаев могут сказываться на взаимодействии с другими лекарственными средствами (например, токсичность, связанная с терапией салицилатами в больших дозах). Вследствие этого возможность подобных взаимодействий должна приниматься во внимание у пациентов, получающих препарат.

Системные бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемический эффект противодиабетических препаратов и гипертензию, являющуюся эффектом отмены клонидина (клофелина).

Несмотря на то, что при монотерапии препаратом эффект на зрачок минимален или отсутствует, существуют единичные описания развития мидриаза при совместном применении тимолола и адреналина.

Существует вероятность усиления известных системных эффектов ингибирования карбоангидразы при комбинированном применении местных и системных ингибиторов карбоангидразы. Так как данные о применении подобной комбинации отсутствуют, совместное применение препарата и системных ингибиторов карбоангидразы не рекомендуется.

Особые указания

При появлении первых признаков или симптомов сердечной недостаточности использование препарата следует прекратить.

Использование контактных линз

В состав препарата входит консервант бензалкония хлорид, который может быть причиной возникновения раздражения глаза. Перед применением препарата линзы необходимо снять и вновь надеть их не ранее, чем через 15 минут после закапывания препарата. Бензалкония хлорид способен обесцвечивать мягкие контактные линзы.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами

При использовании препарата возможно развитие побочных эффектов (см. Побочное действие), которые у некоторых пациентов могут затруднять управление автомобилем или работу со сложными механизмами.

Форма выпуска

Капли глазные, 20 мг/мл+5 мг/мл

По 5 мл во флакон-капельницы из полиэтилена высокого давления низкой плотности с навинчиваемыми крышками или колпачками из полипропилена.

1 флакон-капельницу вместе с инструкцией по применению препарата в пачку из картона. На пачку наносят текст и графическое изображение (пиктограммы) инструкции по применению флакон-капельницы.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Срок годности препарата после первого вскрытия – 1 месяц.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Производство готовой лекарственной формы:

г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 2

Выпускающий контроль качества:

г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Владелец регистрационного удостоверения/наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителя:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25

Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10

http://www.endopharm.ru

Первый заместитель Генерального директора

ФГУП «Московский эндокринный завод» Е.А. Ежова