ЛП-№(005361)-(РГ-RU) от 03.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тизоптан, 0,3 мг/мл + 5 мг/мл, капли глазные

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: биматопрост + тимолол.

Каждый мл препарата содержит 0,3 мг биматопроста и 6,83 мг тимолола малеата, эквивалентно 5 мг тимолола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачный, от бесцветного до слегка желтоватого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тизоптан показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет для снижения внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией при недостаточной эффективности местного применения препаратов группы бета-адреноблокаторов или аналогов простагландина.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Одна капля закапывается в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 1 раз в сутки утром или вечером. Препарат следует применять ежедневно в одно и то же время.

В имеющихся литературных данных для комбинации биматопрост + тимолол предполагается, что применение вечерней дозы может быть более эффективно для снижения ВГД, чем применение утренней дозы. Тем не менее, следует учитывать возможность следования выбранному режиму.

Если введение препарата пропущено однократно, препарат вводится на следующий день. Не рекомендуется превышать дозу – 1 введение 1 раз в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Исследований безопасности препарата Тизоптан у пациентов с заболеваниями почек или печени не проводили. Использование препарата Тизоптан у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью должно проводиться с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тизоптан у детей в возрасте от 0 до 18 лет не подтверждена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Инстилляция в конъюнктивальный мешок.

При применении нескольких препаратов для местной терапии в офтальмологии необходимо соблюдать интервал между инстилляциями не менее 5 минут.

При нажатии на область носослезного канала или при закрытии век на 2 минуты системная абсорбция уменьшается, что может привести к уменьшению побочных эффектов и увеличению местного воздействия.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к биматопросту, тимололу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Синдром повышенной реактивности дыхательных путей, включая бронхиальную астму в стадии обострения и перенесенные эпизоды в анамнезе, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоаурикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада II или III степени без имплантированного искусственного водителя ритма сердца, клинически выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок;
- Возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Так же, как и другие офтальмологические лекарственные препараты, комбинация биматопрост + тимолол может проникать в системный кровоток. Из-за присутствия тимолола, бета-адренергического компонента, могут наблюдаться различные типы нежелательных реакций (со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы и других систем), как при применении системных бета-адреноблокаторов. Частота возникновения нежелательных реакций при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

местном назначении препарата ниже, чем при системном применении.

Сердечно-сосудистая система

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (такими как ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала и сердечная недостаточность) и при гипотензивной терапии бета-адреноблокаторами должны быть критически оценены и следует рассмотреть применение других препаратов. Необходим контроль состояния пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями для наблюдения за признаками ухудшения этих болезней и нежелательных реакций.

Пациентам с тяжелыми периферическими расстройствами кровообращения (например, тяжелые формы болезни Рейно или синдрома Рейно) препарат следует применять с осторожностью.

Респираторная система

Сообщалось о реакциях со стороны органов дыхания, включая смертельные исходы вследствие бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой, после применения некоторых офтальмологических бета-адреноблокаторов. Комбинацию биматопрост + тимолол следует с осторожностью использовать у пациентов с легкой/средней тяжести хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и применять его только тогда, когда возможная польза превосходит возможный риск.

Эндокринная система

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии, гипертиреоза.

Другие бета-адреноблокаторы

Тимолол может оказать влияние на внутриглазное давление или усилить действие системных бета-адреноблокаторов у пациентов, уже получающих системный бета-адреноблокатор. Рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами. Также применение двух местных бета-адреноблокаторов не рекомендуется.

Анафилактические реакции

У пациентов с атопическими проявлениями в анамнезе и тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены дозы эпинефрина (адреналина), которые обычно используются для купирования анафилактических реакций, на фоне применения бета-адреноблокаторов могут быть неэффективны.

Отслойка хориоидеи

Имеются сообщения о случаях отслойки хориоидеи при применении препаратов, уменьшающих выработку внутриглазной жидкости (например, тимолола, ацетазоламида) после операций по улучшению оттока внутриглазной жидкости.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Хирургическая анестезия

Офтальмологические препараты с бета-адреноблокирующим действием могут подавлять системные эффекты бета-агонистов, например адреналина. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении пациентом тимолола.

Функция печени

У пациентов с заболеванием печени легкого течения или исходно повышенной активностью ферментов печени – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или общего билирубина, биматопрост не оказывал влияния на функцию печени в течение периода изучения продолжительностью более 24 месяцев. Данные о нежелательных реакциях вследствие влияния тимолола на функцию печени отсутствуют.

Орган зрения

Комбинацию биматопрост + тимолол следует с осторожностью использовать у пациентов с острым внутриглазным воспалением (например, увеитом), поскольку воспаление может усиливаться.

При применении комбинации биматопрост + тимолол отмечалось возникновение макулярного отека, в том числе кистозного макулярного отека. Следует с осторожностью применять комбинацию биматопрост + тимолол у пациентов с афакией, псевдофакией, повреждением задней капсулы хрусталика, а также у пациентов с высоким риском развития макулярного отека (например, в послеоперационном периоде глазных хирургических вмешательств, при окклюзии вены сетчатки, воспалительных заболеваниях глаз и диабетической ретинопатии).

До начала лечения пациентов необходимо информировать о возможном *росте ресниц, усилении пигментации кожи век и пигментации радужной оболочки глаз*, поскольку эти побочные эффекты установлены в ходе исследований биматопроста и комбинации биматопрост + тимолол. Некоторые изменения могут оказаться постоянными и могут сопровождаться возникновением различий между глазами, если инстилляции препарата проводили только в один глаз. После отмены комбинации биматопрост + тимолол пигментация радужной оболочки может остаться постоянной. Через 12 месяцев лечения комбинацией биматопрост + тимолол пигментация радужной оболочки отмечена у 0,2% пациентов. А через 12 месяцев лечения только биматопростом в виде глазных капель – у 1,5%, дальнейшего увеличения частоты данного эффекта не наблюдалось в течение терапии продолжительностью 3 года. Усиление пигментации радужной оболочки глаза обусловлено усилением выработки меланина меланоцитами, а не просто увеличением количества меланоцитов. Длительность развития эффекта усиления пигментации радужной оболочки неизвестна. Изменение цвета радужной оболочки глаза, наблюдаемое при применении биматопроста, может быть невыраженным в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

период от нескольких месяцев до нескольких лет. Применение препарата не оказывает влияния на невусы или отложения пигмента на радужной оболочке глаза. Сообщалось, что пигментация периорбитальной области у некоторых пациентов носит обратимый характер.

Кожа

Возможен рост волос на тех участках кожи, на которые случайно наносился препарат. Важно применять комбинацию биматопрост + тимолол строго в соответствии с листком-вкладышем и не допускать попадания комбинации биматопрост + тимолол на кожу.

Вспомогательные вещества

Вспомогательное вещество бензалкония хлорид, входящее в состав препарата Тизоптан, может вызвать раздражение слизистой оболочки глаз и изменение цвета мягких контактных линз. Контактные линзы необходимо снять до введения препарата, надеть их можно через 15 минут после инстилляции. Бензалкония хлорид может вызывать точечную/язвенную токсическую кератопатию. В связи с этим необходимо наблюдение за состоянием пациента при частом или продолжительном лечении комбинацией биматопрост + тимолол у лиц с синдромом сухого глаза и при изменениях роговицы.

Хранение препарата Тизоптан

После вскрытия флакона нельзя исключить возможность микробной контаминации его содержимого, что может привести к воспалительным поражениям глаз. Срок годности препарата после первого вскрытия флакона составляет 28 суток. После истечения указанного времени флакон следует выбросить, даже если раствор полностью не использован.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия фиксированной комбинации биматопрост + тимолол не проводилось.

Возможно потенцирование эффектов совместного применения офтальмологических растворов бета-блокаторов и принимаемых внутрь блокаторов «медленных» кальциевых каналов, гуанетидина, бета-адреноблокаторов, парасимпатомиметиков, антиаритмических препаратов (включая амиодарон) и сердечных гликозидов, что проявлялось снижением артериального давления и/или выраженной брадикардией.

Сообщалось о потенцировании системных эффектов бета-блокаторов (например, снижение частоты сердечных сокращений [ЧСС], депрессия) при совместном применении тимолола с ингибиторами CYP2D6 (хинидином, флуоксетином, пароксетином).

Периодически сообщалось о случаях мидриаза при одновременном применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

офтальмологических бета-блокаторов и адреналина (эпинефрина).

В исследованиях биматопроста 0,3 мг/мл у пациентов с глаукомой или глазной гипертензией было показано, что воздействие на глаз дозы биматопроста чаще одного раза в день может уменьшить эффект снижения ВГД.

Пациенты, применяющие комбинацию биматопрост + тимолол с другими аналогами простагландинов, должны находиться под наблюдением для контроля изменения внутриглазного давления.

Очень редко сообщалось о случаях кальцификации роговицы при совместном применении с фосфатсодержащими глазными каплями у некоторых пациентов со значительными повреждениями роговицы.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватные данные по использованию фиксированной комбинации биматопрост + тимолол у беременных женщин отсутствуют. Препарат Тизоптан при беременности следует применять только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Биматопрост

Адекватных и строго контролируемых исследований комбинации биматопрост + тимолол у беременных женщин не проводилось. В исследованиях на животных получены данные по репродуктивной токсичности при высоких дозах биматопроста.

Тимолол

Эпидемиологические исследования не выявили врожденных пороков развития плода, но установили риск задержки внутриутробного развития плода при приеме внутрь препаратов группы бета-адреноблокаторов. В тех случаях, когда пациентки принимали бета-адреноблокатор до момента родоразрешения, у новорожденных отмечались характерные для этой группы препаратов клинические симптомы (например, брадикардия, гипотензия, респираторный дистресс-синдром и гипогликемия). В случае применения комбинации биматопрост + тимолол вплоть до родов, необходимо наблюдение за состоянием новорожденного в течение первых дней жизни. В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность тимолола при использовании доз, значительно превышающих назначаемые в клинической практике.

Лактация

Биматопрост

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Неизвестно, проникает ли биматопрост в грудное молоко у человека, но установлено, что он содержится в молоке лактирующих крыс. Препарат Тизоптан не следует применять у женщин в период грудного вскармливания.

Тимолол

Бета-блокаторы проникают в грудное молоко. Однако, при применении тимолола в виде глазных капель в терапевтических дозах маловероятно развитие клинических симптомов у детей, ввиду отсутствия достаточного количества препарата в грудном молоке.

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

Препарат Тизоптан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Как и в случае применения любых других офтальмологических препаратов, если после закапывания наблюдается преходящее нечеткое зрение, перед тем как садиться за руль или начинать работу с механизмами, пациенту следует подождать, пока зрение вернется к норме.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований комбинации биматопрост + тимолол, ограничивались ранее отмеченными при отдельном применении активных веществ биматопроста и тимолола.

Большая часть нежелательных реакций, наблюдавшихся при проведении клинических исследований, представляла собой реакции со стороны органа зрения легкой степени тяжести и ни одна из них не являлась серьезной. По данным 12-месячного клинического исследования, наиболее частой нежелательной реакцией являлась гиперемия конъюнктивы (в большинстве случаев легкой степени и не воспалительной природы), которая наблюдалась приблизительно у 26% пациентов, а также являлась причиной прекращения лечения у 1,5% пациентов.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены ниже в соответствии с вовлеченностью органов, систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Следующие нежелательные реакции наблюдались в ходе клинического исследования или по результатам пострегистрационного опыта применения препарата

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности, включая признаки или симптомы аллергического дерматита, ангионевротический отек, аллергические реакции глаз
Психические нарушения	Частота неизвестна	Бессонница, ночные кошмары
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Частота неизвестна	Головокружение, дисгевзия
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Гиперемия конъюнктивы
	Часто	Точечный кератит, эрозия роговицы, ощущение жжения, зуд в глазах, ощущения покалывания в глазах, ощущение инородного тела, сухость глаз, покраснение век, боль в глазах, фотофобия, выделения из глаз, нарушение зрения, зуд кожи век, снижение остроты зрения, блефарит, отек век, раздражение слизистой оболочки глаз, повышенное слезоотделение, рост ресниц
	Нечасто	Ирит, отек конъюнктивы, болезненность век, астенопия, трихиаз, гиперпигментация радужки, периорбитальные изменения и изменения век, ассоциированные с атрофией жировой ткани и уплотнением кожи периорбитальной области, приводящие к углублению складки века, птозу века, энофтальму и ретракции века
	Частота неизвестна	Кистоидный макулярный отек, отек глаз, затуманивание зрения, дискомфорт в глазах
Нарушения со стороны сердца	Частота неизвестна	Брадикардия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Ринит
	Нечасто	Диспноэ
	Частота неизвестна	Бронхоспазм (преимущественно у пациентов с существующим бронхоспастическим заболеванием), астма
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Пигментация кожи век, гирсутизм, гиперпигментация кожи (периокулярная)
	Частота неизвестна	Алопеция, изменение цвета кожи (периокулярное)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Частота неизвестна	Утомление

Как и другие местно применяемые офтальмологические препараты, комбинация биматопрост + тимолол всасывается в системный кровоток. Всасывание тимолола может вызывать нежелательные эффекты, похожие на эффекты для системных бета-блокирующих агентов. Количество системных нежелательных реакций после местного применения ниже, чем после системного применения.

Другие нежелательные реакции, которые наблюдались при применении каждого из компонентов препарата (биматопроста или тимолола) и потенциально возможные в период лечения комбинацией биматопрост + тимолол:

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны иммунной системы	Системные аллергические реакции, включая анафилаксию[1]
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия[1]
Психические нарушения	Депрессия[1], потеря памяти[1], галлюцинации[1]
Нарушения со стороны нервной системы	Обмороки[1], острое нарушение мозгового кровообращения[1], усиление признаков и симптомов миастении *gravis*[1], парестезия[1], ишемия головного мозга[1]
Нарушения со стороны органа зрения	Снижение чувствительности роговицы[1], диплопия[1], птоз[1], отслойка сосудистой оболочки (после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	оперативного лечения глаукомы)[1], кератит[1], блефароспазм[2], кровоизлияние в сетчатку[2], увеит[2]
Нарушения со стороны сердца	Атриовентрикулярная блокада[1], остановка сердца[1], нарушения ритма сердца[1], сердечная недостаточность[1], застойная сердечная недостаточность[1], боль в грудной клетке[1], ощущение сердцебиения[1], отеки[1]
Нарушения со стороны сосудов	Снижение артериального давления[1], синдром Рейно[1], похолодание конечностей[1]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Обострение астмы[2], обострение ХОБЛ[2], кашель[1]
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота[1,2], диарея[1], диспепсия[1], сухость слизистой оболочки полости рта[1], боль в животе[1], рвота[1]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Псориазоподобные высыпания[1] или обострение псориаза[1], кожная сыпь[1]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в мышцах[1]
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Половая дисфункция[1], снижение либидо[1]
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения[1,2]
Лабораторные и инструментальные данные	Изменения активности ферментов печени[2]

[1]нежелательные реакции, отмеченные при терапии тимололом

[2]нежелательные реакции, отмеченные при терапии биматопростом

Нежелательные реакции на фосфатсодержащие глазные капли

Очень редко сообщалось о случаях кальцификации роговицы при совместном применении с фосфатсодержащими глазными каплями у некоторых пациентов со значительными повреждениями роговицы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. Амангелді Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235–135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: http://www.ndda.kz/

4.9. Передозировка

При введении комбинации биматопрост + тимолол передозировка маловероятна или может быть связана с токсическим воздействием.

Симптомы

Биматопрост

При непреднамеренном приеме комбинации биматопрост + тимолол внутрь может быть полезна следующая информация: не отмечено симптомов токсического воздействия биматопроста в дозах до 100 мг/кг/сут в ходе 2-недельного перорального введения в эксперименте на крысах и мышах. Применяемая в исследовании доза, выраженная в мг/м^2, превышает в 70 раз возможную дозу биматопроста при случайном приеме внутрь содержимого флакона комбинации биматопрост + тимолол ребенком с массой тела 10 кг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тимолол

При передозировке тимолола могут наблюдаться следующие симптомы: брадикардия, снижение артериального давления, бронхоспазм, головная боль, головокружение, одышка, остановка сердца. В исследованиях показано, что тимолол полностью не выводится при гемодиализе.

Лечение

В случае передозировки требуется проведение симптоматической и поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в офтальмологии; противоглаукомные препараты и миотические средства; бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: S01ED51.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Тизоптан – комбинированный лекарственный препарат, входящие в его состав биматопрост и тимолол снижают ВГД за счет сочетанного взаимодействия, приводя к значительно более выраженному гипотензивному эффекту по сравнению с эффектом каждого из компонентов в отдельности.

Биматопрост относится к синтетическим простамидам, по химической структуре сходен с простагландином F2α. Биматопрост не оказывает влияния ни на один из известных типов рецепторов простагландина. Гипотензивное действие биматопроста осуществляется за счет усиления оттока внутриглазной жидкости через трабекулу и по увеосклеральному пути глаза.

Тимолол – неселективный бета-адреноблокатор, не обладает внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью.

Тимолол снижает ВГД за счет уменьшения образования внутриглазной жидкости. Точный механизм действия не установлен, возможно, он связан с угнетением синтеза циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ) и вызывается эндогенной стимуляцией бета-адренергических рецепторов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Системная абсорбция препарата минимальна, не отличается как при комбинированном лечении, так и при инстилляции каждого из компонентов препарата в отдельности.

В двух исследованиях продолжительностью 12 месяцев не отмечено системной кумуляции ни

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

одного из действующих веществ.

Абсорбция

Биматопрост

В исследованиях *in vitro* показано, что биматопрост всасывается через роговицу глаза и склеру. При инстилляции 0,03% раствора биматопроста по 1 капле в оба глаза один раз в сутки в течение 2 недель максимальная концентрация (C_{max}) биматопроста в плазме крови достигается в течение 10 минут после применения, и в течение 1,5 ч его концентрация в плазме крови снижается до нижнего предела определения (0,025 нг/мл). Средние значения C_{max} и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 24 ч ($AUC_{(0-24)}$) биматопроста были близки на 7 и 14 день применения, и составляли 0,08 нг/мл и 0,09 нг·ч/мл соответственно, указывая на то, что равновесная концентрация биматопроста достигается в течение первой недели применения.

Тимолол

У пациентов, которым проводилось хирургическое лечение катаракты, после инстилляции глазных капель в виде 0,5% раствора, C_{max} тимолола во внутриглазной жидкости через 1 ч составила 898 нг/мл. Некоторое количество препарата попадает в системный кровоток.

Распределение

Биматопрост

Биматопрост умеренно распределяется в тканях, и системный объем распределения при достижении равновесной концентрации препарата составляет 0,67 л/кг. Биматопрост находится преимущественно в плазме крови. Связь биматопроста с белками плазмы крови составляет приблизительно 88%.

Тимолол

Тимолол в незначительной степени связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Биматопрост

Биматопрост подвергается окислению, N-деэтилированию и глюкуронированию с образованием различных метаболитов.

Тимолол

Тимолол, попавший в системный кровоток, подвергается метаболизму в печени.

Элиминация

Биматопрост

Биматопрост выводится преимущественно почками. Около 67% препарата, введенного внутривенно здоровым добровольцам, выводилось с мочой, а 25% – через желудочно-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

кишечный тракт (ЖКТ). Период полувыведения ($t_{1/2}$) биматопроста, определенный после его внутривенного введения, составил приблизительно 45 минут; а общий клиренс – 1,5 л/ч/кг.

Тимолол

У тимолола $t_{1/2}$ составляет около 4–6 ч. Часть тимолола, подвергшегося метаболизму в печени, выводится через желудочно-кишечный тракт, а другая его часть и метаболиты выводятся почками.

Лица пожилого возраста

При применении биматопроста 2 раза в день среднее значение $AUC_{(0-24)}$ у пожилых пациентов составляет 0,0634 нг·ч/мл, что существенно превышает значение данного показателя у здоровых молодых лиц – 0,0218 нг·ч/мл.

Тем не менее, клинической значимости данное отличие не имеет, поскольку системная экспозиция биматопроста при его местном применении у пожилых пациентов и здоровых молодых лиц остается очень низкой. Кумуляции биматопроста в системной циркуляции не наблюдается, профиль безопасности не отличается у пожилых пациентов и лиц молодого возраста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензалкония хлорид.

Лимонной кислоты моногидрат.

Натрия гидрофосфата гептагидрат.

Натрия хлорид.

Натрия гидроксид.

Хлористоводородная кислота.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После первого вскрытия

После первого вскрытия флакона хранить при температуре не выше 25 °С не более 28 дней.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл в полиэтиленовом флаконе вместимостью 5 мл с пробкой-капельницей и завинчивающимся колпачком синего цвета с контролем первого вскрытия. По 1 или 3 флакона с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Сентисс Фарма Пвт. Лтд.

212, Аширвад Коммершиал Комплекс, Д-1, Грин Парк, Нью-Дели, 110016.

Тел.: +91 11 26863503.

Факс: +91 11 26968517.

Электронная почта: information@sentisspharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Сентисс Рус»

115432, Москва, 4062-й Проектируемый проезд, д. 6, строение 16, к. 12.

Тел.: +7 (495) 229–76–63.

Факс: +7 (495) 229–76–64.

Электронная почта: sentiss@sentiss.ru

Республика Казахстан

ТОО «Sentiss Kazakhstan» (Сентисс Казахстан)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.04.2024 № 8572
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

050062, г. Алматы, Ауэзовский район, ул. Кабдолова 16, корпус №1, Бизнес центр «NGDEM», 5-й этаж, помещение №505/3.

Телефон/факс: +7 (7272) 76–83–57.

Электронная почта: sentiss_kz@sentisspharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тизоптан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.