

ДОРЗОТИМОЛ®

(RU)

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДОРЗОТИМОЛ®

Регистрационный номер: ЛП-008552	Детский возраст до 18 лет, так как имеющиеся данные не позволяют сделать вывод о возможности применения препарата в педиатрической популяции до 18 лет. Вышеизложенное основано на данных об активных компонентах в отдельности и не является уникальным для их комбинации.	
Торговое наименование Дорзотимол®		
Международное непатентованое или группировочное наименование Дорзоламид + Тимолол		
Лекарственная форма Капли глазные		
Состав 1 мл препарата содержит: <i> Действующие вещества:</i> дорзоламид гидрохлорид - 22,25 мг (в пересчете на дорзоламид - 20 мг); тимолола малеат - 6,84 мг (в пересчете на тимолол - 5 мг). <i> Вспомогательные вещества:</i> гидроксизилцеллюлоза, маннитол, натрия цитрат, натрия гидроксид, бензалкония хлорид раствор 50%, вода очищенная.		
Описание	Прозрачный бесцветный или почти бесцветный, слегка вязкий раствор.	
Фармакотерапевтическая группа Противоглаукомный препарат комбинированный (карбоангидразы ингибитор+β-адреноблокатор).		
Код АТХ S01ED51		
Фармакологические свойства <i> Фармакодинамика</i>		
<i> Механизм действия</i>	Лекарственный препарат Дорзотимол® содержит два действующих вещества: дорзоламид гидрохлорид и тимолола малеат. Каждый из этих двух компонентов снижает повышенное внутриглазное давление (ВГД) за счет снижения секреции внутриглазной жидкости, но посредством различных механизмов действия. Дорзоламид гидрохлорид – селективный ингибитор карбоангидразы-II человека. Ингибирование карбоангидразы II цитлярного тела приводит к снижению секреции внутриглазной жидкости, предположительно за счет уменьшения образования гидрокарбонат-ионов, что в свою очередь приводит к замедлению транспорта натрия (Na ⁺) и жидкости. Тимолола малеат - неселективный бета-адренероблокатор. Точный механизм действия тимолола малеата по снижению ВГД в настоящее время четко не установлен, хотя исследования с флуоресцеином и тонографические исследования показывают, что действие преимущественно может иметь отношение к снижению секреции внутриглазной жидкости. Однако, в некоторых исследованиях наблюдалось небольшое увеличение активации оттока внутриглазной жидкости. Комбинированный эффект этих двух активных веществ приводит к дополнительному снижению ВГД по сравнению с эффектом каждого вещества, применяемого отдельно.	
После местного применения препарата Дорзотимол® повышенное ВГД снижается независимо от того, связано оно с глаукомой или нет. Повышенное ВГД является основным фактором риска в патогенезе повреждения зрительного нерва и глаукоматозного сужения полей зрения. В отличие от миотических препаратов, Дорзотимол® снижает ВГД без таких побочных эффектов, как никотипалоз, спазм аккомодации и сужение зрачков.		
<i> Клинические эффекты</i>	Клинические исследования продолжительностью до 15 месяцев проводились для сравнения влияния дорзоламида в комбинации с тимололом на снижение ВГД при приеме два раза в день (утром и перед сном) с одновременным и раздельным применением 0,5 % тимолола и 2,0 % дорзоламида у пациентов с глаукомой или офальмогипертензией, для которых подходила комбинированная терапия. Исследование включало как ранее не леченных пациентов, так и пациентов, у которых монотерапия тимололом была не эффективна. Большинство пациентов до включения в исследование лечились местными бета-адренероблокаторами. При анализе комбинированных исследований эффект на ВГД при применении дорзоламида в комбинации с тимололом два раза в день был более выражен, чем гипотензивный эффект монотерапии 2 % дорзоламидом три раза в день или 0,5 % тимололом два раза в день. Снижение ВГД при применении дорзоламида в комбинации с тимололом два раза в день было эквивалентно комбинированной терапии дорзоламидом два раза в день и тимололом два раза в день. Такой же эффект был продемонстрирован при применении дорзоламида в комбинации с тимололом два раза в день при измерении в различные моменты времени в течение суток, и этот эффект сохранялся при продолжительном применении.	
<i> Дети</i>	3-месячное контролируемое исследование было проведено с основной целью - документально зафиксировать безопасность 2 % офальмологического раствора дорзоламида гидрохлорида у детей в возрасте до 6 лет. В этом исследовании 30 пациентов в возрасте от 2 до 6 лет, у которых не удалось достичь снижения внутриглазного давления с помощью монотерапии дорзоламидом или тимололом, получали дорзоламид в комбинации с тимололом на этапе открытого исследования. Эффективность у этих пациентов не была установлена. В этой небольшой группе пациентов дорзоламид в комбинации с тимололом два раза в день обычно хорошо переносился, 19 пациентов завершили лечение, 11 пациентов прекратили его вследствие хирургического вмешательства, смены терапии или по другим причинам.	
<i> Фармакокинетика</i>		
<i> Дорзоламида гидрохлорид</i>	В отличие от пероральных ингибиторов карбоангидразы при местном применении дорзоламид оказывает действие непосредственно в глазном яблоке в существенно более низких дозах, что приводит к меньшему системному воздействию на организм. В клинических исследованиях дорзоламид уменьшал ВГД без нарушения кислотно-щелочного баланса и/или изменений показателей электролитов, которые характерны для пероральных ингибиторов карбоангидразы. При местном применении дорзоламид попадает в системный кровоток. Для оценки потенциала системного ингибирования карбоангидразы после местного введения измеряли концентрации дорзоламида и его метаболита в эритроцитах (RBC) и в плазме, а также ингибирование карбоангидразы в эритроцитах. При длительном применении дорзоламид накапливается в эритроцитах в результате селективного связывания с карбоангидразой-I (CA-II), в то время как в плазме сохраняются чрезвычайно низкие концентрации свободного дорзоламида. Дорзоламид образует метаболит N-деэтил, который ингибирует CA-II в меньшей степени, чем исходное активное вещество, но также ингибирует менее активный изофермент CA-I. Метаболит также накапливается в эритроцитах, где он связывается преимущественно с CA-I. Дорзоламид умеренно связывается с белками плазмы (приблизительно 33 %) и выводится с мочой преимущественно в неизменном виде; метаболит также выводится с мочой. После прекращения применения препарата происходит нелинейное вымывание дорзоламида, что сначала приводит к быстрому снижению концентрации дорзоламида, после чего наступает медленная фаза выведения с периодом полураспада около четырех месяцев. Когда дорзоламид вводили перорально для имитации максимального системного воздействия после длительного местного введения, устойчивое состояние достигалось в течение 13 недель. В устойчивом состоянии в плазме практически отсутствовал свободный дорзоламид или его метаболит; ингибирование СА в эритроцитах было менее существенным, чем ожидалось для необходимого фармакологического воздействия на функцию почек или дыхания. Аналогичные фармакокинетические результаты наблюдались после продолжительного местного применения дорзоламида гидрохлорида. Тем не менее, у некоторых пожилых пациентов с почечной недостаточностью (установленный клиренс креатинина 30–60 мг/мин) были отмечены более высокие концентрации метаболитов в эритроцитах, но никаких значимых различий в ингибировании карбоангидразы и никаких клинически значимых системных побочных эффектов не было связано с этим направлю.	
<i> Тимолола малеат</i>	Концентрация тимолола в плазме изучалась у 6 пациентов при местном применении глазных капель тимолола малеата 0,5 % дважды в день. Средняя пиковая концентрация в плазме после утреннего применения составляла 0,46 нг/мл, а после применения днем она составляла 0,35 нг/мл.	
Показания к применению	Для лечения повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и псевдоэкзофиальной глаукоме при недостаточной эффективности монотерапии или офальмогипертензии при недостаточном ответе на лечение бета-адреноблокаторами.	
Противопоказания	Гиперреактивность дыхательных путей, бронхиальная астма (в том числе, в анамнезе), тяжелая хроническая obstructивная болезнь легких. Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриоventрикулярная блокада II-III степени без кардиостимулятора, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатина меньше 30 мл/мин) или гиперхлоремический ацидоз. Дистрофические процессы в роговице. Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Беременность в период грудного вскармливания.	

*Частота неизвестна***; учащенное сердцебиение.

Тимолола малеат, капли глазные, раствор:

Нечасто: брадикардия*.

Редко: боль в груди*, сердцебиение*, отек*, аритмия*, стойкая сердечная недостаточность*, остановка сердца*, блокада сердца.

*Частота неизвестна***; атривентрикулярная блокада, сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов:

Тимолола малеат, капли глазные, раствор:

Редко: гипотония*, хромота, синдром Рейно*, холодопадение кистей рук и ног*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Комбинация тимолола малеата и дорзоламида гидрохлорида, капли глазные, раствор:

Часто: синусит.

Редко: одышка, дыхательная недостаточность, ринит, бронхоспазм.

Дорзоламид гидрохлорид, капли глазные, раствор:

Редко: носовое кровотечение*.

*Частота неизвестна***; одышка.

Тимолола малеат, капли глазные, раствор:

Нечасто: одышка*.

Редко: бронхоспазм (преимущественно у пациентов с ранее существовавшим бронхоспастическим заболеванием**), дыхательная недостаточность, кашель*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Комбинация тимолола малеата и дорзоламида гидрохлорида, капли глазные, раствор:

Очень часто: дисгезия.

Дорзоламид гидрохлорид, капли глазные, раствор:

Часто: тошнота*.

Редко: раздражение в горле, сухость во рту*.

Тимолола малеат, капли глазные, раствор:

Нечасто: тошнота, диспепсия*.

Редко: диарея, сухость во рту*.

*Частота неизвестна***; дисгезия, боли в животе, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани:

Комбинация тимолола малеата и дорзоламида гидрохлорида, капли глазные, раствор:

Редко: контактный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз.

Дорзоламида гидрохлорид, капли глазные, раствор:

Редко: сыпь*.

Тимолола малеат, капли глазные, раствор:

Редко: алопеция*, псориазообразная сыпь или обострение псориаза*.

*Частота неизвестна***; кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Тимолола малеат, капли глазные, раствор:

Редко: системная красная волчанка.

*Частота неизвестна***; миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Комбинация тимолола малеата и дорзоламида гидрохлорида, капли глазные, раствор:

Нечасто: уrolитиаз.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Тимолола малеат, капли глазные, раствор:

Редко: Болезнь Пейрони*, снижение либидо.

*Частота неизвестна***; половая дисфункция.

Общие расстройства и реакции в месте введения:

Дорзоламида гидрохлорид, капли глазные, раствор:

Часто: астеня/усталость*.

Тимолола малеат, капли глазные, раствор:

Нечасто: астеня/усталость*.

*Как показано постмаркетинговое наблюдение, указанные выше побочные реакции наблюдались также и при применении дорзоламида гидрохлорида в комбинации с тимолола малеатом.

**Дополнительные побочные реакции были отмечены в случае совместного применения с глазными каплями, содержащими бета-адреноблокаторы. Такие побочные реакции потенциально могут возникать и при применении препарата Дорзотимол®.

Сообщение о потенциальных побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после применения лекарственного препарата. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Специалисты здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений о побочных реакциях.

Передозировка

Отсутствуют данные относительно передозировки у человека при случайном или преднамеренном проглатывании глазных капель, содержащих дорзоламид в комбинации с тимололом.

Симптомы

Описаны случаи неумиленной передозировки глазных капель тимолола малеата с развитием системных эффектов, сходных с эффектами, возникающими при передозировке бета-адреноблокаторов системного действия, таких как головокружение, головная боль, одышка, брадикардия, бронхоспазм, остановка сердца. Наиболее ожидаемыми симптомами передозировки дорзоламида являются нарушение электролитного баланса, развитие ацидоза, и возможно, нарушения со стороны центральной нервной системы.

Доступна только ограниченная информация о передозировке у человека при случайном или преднамеренном приеме дорзоламида гидрохлорида. Сообщалось о сонливости при пероральном приеме. При местном применении сообщалось о следующих симптомах: тошнота, головокружение, головная боль, усталость, нарушения сна и дисфагия.

Лечение

Лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Необходимо контролировать уровень электролитов в сыворотке (в частности, калия) и уровень рН крови. Исследования показали, что тимолол с трудом выводится с помощью диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специфических исследований взаимодействия препарата дорзоламид в комбинации с тимололом с другими лекарственными средствами не проводилось. В клиническом иследовании глазных капель, содержащих дорзоламид 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл, раствор применялся одновременно со следующими препаратами системного действия без признаков нежелательных взаимодействий: ингибиторами АПФ, антагонистами кальция, диуретиками, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами, включая ацетилсалициловую кислоту и гормоны (например, эстроген, инсулин, тироксин). Существует возможное аддитивных эффектов, приводящих к гипотензии и/или выраженной брадикардии, при применении офальмологических препаратов, содержащих бета-адреноблокаторы, одновременно с приемом внутрь ингибиторов кальциевых каналовцев, бета-адреноблокаторов, противоритмических препаратов (включая амиодарон), гликозидов наперстянки, парасимпатомиметиков, канетидина, наркотических средств и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО). Сообщалось, что при одновременном приеме ингибиторов CYP2D6 (например, хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолола может наблюдаться усиление системной блокады бета-адренорецепторов (например, брадикардия, депрессия). Несмотря на то, что при монотерапии дорзоламидом в комбинации с тимололом эффект на размер зрачка минимален или отсутствует, имеются единичные случаи развития мидриаза при совместном использовании бета-адреноблокаторов для офальмологического применения и адреналина (эпинефрина).

Бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемический эффект антидиабетических средств.

Бета-адреноблокаторы для перорального применения могут усугубить артериальную гипертонию, которая может быть вызвана отменой клоидина.
 Особые указания

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы

Как и другие офальмологические препараты, тимолол хорошо абсорбируется в системный кровоток. Тимолол для местного применения, являющийся бета-адреноблокатором, может вызвать те же типы сердце-о-сосудистых, легочных и других побочных реакций, наблюдаемых при применении бета-адреноблокаторов системного действия. Частота системных побочных реакций после офальмологического применения бета-адреноблокаторов ниже, чем при их системном применении. Меры по снижению системной абсорбции указаны в разделе «Способ применения и дозы».

Нарушения со стороны сердца

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала, сердечная недостаточность и гипотония следует критически оценивать целесообразность применения бета-адреноблокаторов; должна быть рассмотрена возможность применения других препаратов. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления признаков ухудшения состояния и возникновения побочных реакций. Из-за негативного влияния на время проведения возбуждения по волокнам проводящей системы сердца, пациентам с блокадой сердца 1 степени бета-адреноблокаторы следует назначать с осторожностью.

Нарушения со стороны сосудистой системы

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

Нарушения со стороны дыхательной системы

Зарегистрированы сообщения о случаях бронхоспазма с летальным исходом у пациентов с бронхиальной астмой после применения некоторых офальмологических бета-адреноблокаторов. Пациентам с хронической obstructивной 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.

Нарушение функции печени

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

Аллергия и гиперчувствительность

Как и другие офальмологические препараты для местного применения, Дорзотимол® может проникать в системный кровоток. Входящий в состав препарата дорзоламид содержит сульфаниамидную группу, которая также встречается в сульфаниламидах. Таким образом, побочные реакции, выявленные при системном применении сульфаниамидов, могут отмечаться при местном применении препарата (синдром Стивенса-Джонсона и токсичный эпидермальный некролиз). При появлении признаков серьезных иммунологических реакций или гиперчувствительности следует прекратить применение этого препарата.

При применении глазных капель, содержащих комбинацию дорзоламида и тимолола, наблюдались местные побочные реакции со стороны органа зрения, подобные тем, которые наблюдались при применении глазных капель дорзоламида гидрохлорида.

Если такие реакции возникают, следует рассмотреть возможность прекращения применения препарата Дорзотимол®. У пациентов с атонией или тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе, при лечении бета-адреноблокаторами возможно усиление ответа на повторный контакт с аллергенами и снижение ответа на терапию стандартными дозами адреналина, которые используются для купирования анафилактических реакций.

Сопутствующая терапия

Применение глазных капель, содержащих тимолол, пациентами, уже получающими бета-адреноблокаторы системного действия, может усилить влияние на ВГД и/или известные побочные эффекты системной блокады бета-адренорецепторов. Следует внимательно наблюдать за состоянием таких пациентов. Не рекомендуется применять два местных бета-адреноблокатора (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Не рекомендуется одновременное применение дорзоламида и пероральных ингибиторов карбоангидразы.

Прекращение лечения

Как и в случае с бета-адреноблокаторами системного действия, если требуется отмена глазных капель тимолола у пациентов с ишемической болезнью сердца, лечение нужно отменять постепенно.

Дополнительные эффекты блокады бета-адренорецепторов

Гипогликемия/сахарный диабет

Бета-адреноблокаторы следует принимать с осторожностью пациентам со спонтанной гипогликемией, или пациентам с лабильным сахарным диабетом, поскольку бета-адреноблокаторы могут маскировать проявления и симптомы острой гипогликемии.

Гипертиреоз

Бета-адреноблокаторы могут маскировать некоторые клинические признаки гипертиреоза. Резкая отмена лечения бета-адреноблокаторами может вызвать усиление симптоматики.

Нарушения со стороны роговицы

Применяемые в офальмологии бета-адреноблокаторы могут вызвать сухость глаза. Пациентам с нарушениями со стороны роговицы препарат должен назначаться с осторожностью.

Анестезия при хирургических вмешательствах

Бета-адреноблокаторы, входящие в состав офальмологических препаратов, могут блокировать системные эффекты бета-агонистов, в частности адреналина. Если пациент принимает тимолол, следует информировать об этом анестезиолога. Терапия бета-блокаторами может усугубить симптомы тяжелой миастении гравис.

Дополнительные эффекты ингибирования карбоангидразы

Мочекаменная болезнь

Лечение пероральными ингибиторами карбоангидразы связано с развитием мочекаменной болезни вследствие нарушения

кислотно-щелочного баланса, особенно у пациентов с камнями почек в анамнезе. Несмотря на то, что при применении глазных капель дорзоламида в комбинации с тимололом нарушений кислотно-щелочного баланса не наблюдалось, были редкие сообщения о случаях мочекаменной болезни. Поскольку препарат Дорзотимол® содержит местный ингибитор карбоангидразы, который абсорбируется в системный кровоток, у пациентов с камнями мочевыводящих путей в анамнезе может повышаться риск развития мочекаменной болезни при применении этого лекарственного препарата.

Прочее

Пациентам с острой закрытоугольной глаукомой помимо назначения средств, снижающих внутриглазное давление, требуется проведение других терапевтических мероприятий. Применение глазных капель дорзоламида в комбинации с тимололом у пациентов с острым приступом закрытоугольной глаукомой не проводилось. Сообщалось об отеке роговицы и необратимой декомпенсации роговицы при применении дорзоламида пациентами с ранее имевшимися хроническими рецидивирующими эрозиями роговицы и/или которым было проведено хирургическое вмешательство с нарушением целостности глазного яблока. Вероятность развития отека роговицы также повышается. Следует соблюдать меры предосторожности при назначении препарата Дорзотимол® этим группам пациентов. Сообщалось об отслойке сосудистой оболочки глаза в случае применения водных растворов офальмологических препаратов, снижающих секрецию водянистой влаги (например, тимолола, ацетазоламида) после хирургических вмешательств по восстановлению оттока внутриглазной жидкости. Как и при применении других антиглаукомных препаратов, у некоторых пациентов отмечалось снижение восприимчивости к офальмологической форме тимолола малеата после продолжительной терапии. Однако, в клинических исследованиях, в которых наблюдалось 164 пациента в течение по меньшей мере трех лет, после пероральной стабилизации существенного различия средних значений ВГД не отмечалось.

Бензалкония хлорид

В состав препарата Дорзотимол® входит консервант бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение глаза. Перед применением препарата контактные линзы необходимо снять и вновь надеть их не ранее, чем через 15 минут после закапывания препарата. Бензалкония хлорид способен обезвреживать мягкие контактные линзы. Возможно развитие язвенной токсической кератопатии/точечной кератопатии при длительном применении препарата пациентами с сопутствующими заболеваниями роговицы или с синдромом «сухого» глаза в связи с наличием в составе препарата консерванта бензалкония хлорида. Требуется тщательный контроль за состоянием роговицы таких пациентов в ходе лечения препаратом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований влияния препарата на способность управлять транспортным средством и работу с механизмами не проводилось. Тем не менее, возможные побочные реакции, такие как затуманивание зрения, могут повлиять на способность некоторых пациентов управлять транспортным средством и/или работать с механизмами.

Форма выпуска

Капли глазные (дорзоламид 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл).

По 5 мл препарата во флаконы из ПЭНГ/ПЭВФ, укупоренные капельницей из ПЭНГ и навинчивающейся крышкой из ПЭВП индикатором вскрытия.

Один флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. После вскрытия флакона препарат следует использовать в течение 28 дней.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

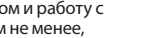
ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о., Свишно 20, 51000 Риека, Хорватия.

Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества)

ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о., Свишно 20, 51000 Риека, Хорватия.

Организация, принимающая претензии потребителей

Представительство ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о. в России, 119330, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д.38, оф. 3, 30, тел./факс: +7 (499) 143-37-70.



130003450/01

632

739