

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДОРЗОТИМОЛ®
(DORZOTYMOЛ®)

Склад:

діючі речовини: дорзоламід і тимолол;

5 мл розчину містить дорзоламідну гідрохлориду 0,11125 г, що еквівалентно 0,10001 г дорзоламідну, та тимололу малеату 0,03416 г, що еквівалентно 0,02499 г тимололу;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, маніт (Е 421), натрію цитрат, натрію гідроксид, гідроксіетилцелюлоза, вода очищена.

Лікарська форма.

Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора і безбарвна або майже безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Блокатори бета-адренорецепторів. Тимолол, комбінації.

Код АТХ S01E D51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дорзотимол® містить два компоненти – дорзоламід і тимолол. Обидва компоненти знижують очний тиск шляхом пониження секреції внутрішньоочної рідини, але механізмами дії різні.

Дорзоламід – сильний інгібітор карбоангідрази II у людини. Інгібуючи карбоангідразу циліарного тіла, він знижує секрецію внутрішньоочної рідини через уповільнення утворення бікарбонатних іонів з подальшим зменшенням концентрації натрію і рідини.

Тимолол є неселективним блокатором бета-адреногенних рецепторів. Точний механізм зниження тимололом очного тиску повністю нез'ясований, хоча дослідження за допомогою

флюоресцину і дослідження томографій вказують на зменшення виділення внутрішньоочної рідини. Але у деяких дослідженнях помічено невелике підвищення її виділення. Комбінована дія дорзоламід у тимололу спричиняє більше зниження внутрішньоочного тиску, аніж дія кожного з них окремо.

Місцеве застосування Дорзотимолу®, очних крапель, знижує підвищений очний тиск, незалежно від того чи пов'язано це підвищення з глаукомою. Підвищений очний тиск є головним чинником ризику в патогенезі ушкодження очного нерва і втрати поля зору внаслідок глаукоми. Очний тиск знижується без звичайних побічних явищ міотичних засобів, якими, наприклад, є нічна сліпота, спазм акомодациї і звуження зіниці.

Фармакокінетика.

На відміну від інгібіторів карбоангідрази, які приймаються всередину, дорзоламід при місцевому

застосуванні діє безпосередньо на око, навіть у невеликих дозах, чим зменшується також його системна дія. Клінічні дослідження показали, що у такий спосіб можна знизити інтраокулярний тиск не порушуючи кислотно-лужний та електролітний баланс як це відбувається при застосуванні інгібіторів карбоангідрази.

Дорзоламід надходить у периферичний кровообіг і при місцевому застосуванні. Щоб оцінити величину системного інгібування карбоангідрази при місцевому застосуванні препарату, визначали концентрацію активної речовини і метаболітів у плазмі і еритроцитах, а також інгібування активності карбоангідрази в еритроцитах. Дорзоламід накопичується в еритроцитах під час тривалого застосування внаслідок селективного зв'язування з карбоангідразою II типу, причому в плазмі у вільній формі зберігається в дуже низьких концентраціях. З активної речовини утворюється один N-дизетильний метаболіт, який слабкіше гальмує активність (карбоангідраза II типу), ніж активна речовина, але гальмує також і активність менш активного ізоферменту (карбоангідраза I типу). Метаболіт також накопичується в еритроцитах, де зв'язується приблизно спочатку з карбоангідразою I типу. Дорзоламід з протеїнами плазми зв'язується приблизно на 33 %. Виділяється спочатку з сечею, причому в незміненому вигляді. Метаболіт також виділяється із сечею. Після припинення застосування препарату дорзоламід виводиться нелінійно з еритроцитів, і виведення характеризується початковим швидким зниженням концентрації цього компонента та наступною повільною фазою з періодом напіввиведення приблизно 4 місяці.

Під час досліджень плазмової концентрації активної речовини у 6 пацієнтів відзначалася системна дія тимололу після місцевого застосування очних крапель з тимололом 0,5 % двічі на день. Середня максимальна концентрація в плазмі після ранкової дози становила 0,46 нг/мл і 0,35 нг/мл після обідньої дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорзотимол® застосовують для лікування підвищеного очного тиску у хворих з:

- відкритокутовою глаукомою;

- псевдоексфоліативною глаукомою;

як додаткову терапію при лікуванні бета-блокаторами або як монотерапію, коли лікування бета-блокаторами не було успішним або бета-блокатори протипоказані.

Протипоказання.

Краплі Дорзотимол® протипоказані хворим:

- з підвищеною чутливістю до однієї чи до обох активних речовин або до будь-якої допоміжної речовини;
- з реактивною хворобою дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму, і бронхіальною астмою в анамнезі або з тяжкою обструкцією легеневих захворювань;
- з синусовою брадикардією, синдромом слабкості синусового вузла, синоатріальним блоком, атріовентрикулярною блокадою II і III ступеня, що не контролюється кардіостимулятором, вираженою серцевою недостатністю, кардіогенним шоком;
- з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і гіперхлоремічним ацидозом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дорзотимол® не рекомендується одночасно приймати з:

- пероральними інгібіторами карбоангідрази;
- іншими місцевими бета-адренергічними блокаторами.

У ході клінічних випробувань Дорзотимол® застосовували одночасно з нижчезазначеними ліками, при цьому не було виявлено небажаних взаємодій з АПФ-інгібіторами, блокаторами кальцієвих каналів, сечогінними засобами, нестероїдними протизапальними препаратами, у тому числі ацетилсаліциловою кислотою і гормонами (наприклад з естрогеном, інсуліном і тироксином).

Однак існує можливість виникнення додаткових ефектів та артеріальної гіпотензії і/або вираженої брадикардії при одночасному застосуванні тимололу малеату з блокаторами кальцієвих каналів для перорального застосування, препаратами, що знижують продукування катехоламіну, або блокаторами бета-адренергічних рецепторів, антиаритмічними препаратами (включаючи аміодарон), глікозидами наперстянки, парасимпатоміметиками, наркотичними засобами та інгібіторами моноамінооксидази.

Зареєстровані випадки системної дії бета-блокаторів (наприклад уповільнення пульсу, депресія) при одночасному застосуванні інгібітору CYP2D6 (хінідин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) і тимололу.

Незважаючи на те, що при монотерапії Дорзотимолом® ефект на зіницю мінімальний або відсутній, існують поодинокі випадки розвитку мідріазу при сумісному застосуванні тимололу

малеату і адреналіну.

Бета-блокатори можуть посилювати гіпоглікемічний ефект протидіабетичних препаратів.

Припинення застосування клонідину може спричинити загострення артеріальної гіпертензії, а прийом бета-блокаторів може її додатково посилити.

Особливості застосування.

Реакції з боку серцево-судинної та дихальної системи.

Як і усі офтальмологічні ліки, які застосовуються місцево, препарат також може системно всмоктуватися. Тимолол є бета-блокатором, тому при місцевому застосуванні можливі усі побічні ефекти, які спостерігаються також при системному застосуванні бета-блокаторів, у тому числі загострення стенокардії Принцметала, загострення тяжких порушень циркуляції і артеріальна гіпотензія, серцева недостатність. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями щодо появи ознак погіршення і побічних реакцій. При застосуванні тимололу зареєстровано реакції з боку дихальної системи і серця, у тому числі летальний випадок внаслідок бронхоспазму у хворого з астмою, а також рідкісні смертельні випадки, пов'язані із серцевою недостатністю. Повідомлялося про розвиток реакцій з боку дихальної системи внаслідок бронхоспазму, у пацієнтів із астмою після застосування деяких офтальмологічних бета-блокаторів. Дорзотимол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із легким/помірним хронічним обструктивним захворюванням легень і тільки за умови, що очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Пацієнтів з тяжкими периферичними судинними порушеннями або порушеннями кровообігу (тобто тяжкі форми хвороби Рейно або синдрому Рейно) слід лікувати з обережністю.

Порушення функції печінки

Застосування Дорзотимолу® у хворих з порушеною функцією печінки не досліджувалося, тому таким хворим його слід застосовувати з обережністю.

Імунологічні реакції та реакції гіперчутливості

Як і усі офтальмологічні ліки, які застосовуються місцево, препарат також може системно всмоктуватися. Дорзоламід, як і сульфонаміди, містить сульфонамідну групу. Тому при місцевому застосуванні можливі побічні ефекти, які спостерігаються також при системному застосуванні сульфонамідних препаратів. У разі появи ознак гострих реакцій або підвищеної чутливості прийом ліків слід припинити.

Відмічалися місцеві побічні явища з боку органів зору, подібні до тих, що спостерігаються при застосуванні крапель дорзоламід. У разі появи таких реакцій слід розглянути можливість припинення прийому Дорзотимолу®.

Хворі з atopією або гострою анафілактичною реакцією на різні алергени можуть при прийомі бета-блокаторів проявляти чутливість до повторного випадкового, діагностичного або терапевтичного застосування вказаних алергенів. Можливо також, що такі хворі не реагують на звичайні дози адреналіну, які застосовують при анафілактичній реакції. Слід повідомляти анестезіолога про те, що пацієнт отримує тимолол.

Анестезія при хірургічному втручанні.

Офтальмологічні бета-блокатори можуть блокувати системний вплив бета-агоністів, наприклад адреналіну. Слід повідомляти анестезіолога про те, що пацієнт отримує тимолол.

Припинення лікування

Як і у разі системного застосування бета-блокатора, місцеве застосування тимололу хворим з коронарною хворобою серця потрібно проводити поступово.

Додаткові ефекти бета-блокаторів

Лікування бета-блокаторами може приховувати деякі симптоми гіпоглікемії у хворих з діабетом і пацієнтів з гіпоглікемією. Слід застосовувати бета-блокатори з обережністю пацієнтам, схильним до спонтанної гіпоглікемії, або пацієнтам з лабільним діабетом.

Лікування бета-блокаторами може приховувати деякі симптоми гіпертиреозу. Різне припинення застосування бета-блокатора може загострити симптоми або спричинити появу нових. Лікування бета-блокаторами може загострити симптоми міастенії гравіс.

Офтальмологічні бета-блокатори можуть викликати сухість очей. Пацієнтів із захворюваннями рогівки слід лікувати з обережністю.

Додаткові ефекти інгібіції карбоангідрази

Прийом всередину інгібітору карбоангідрази пов'язаний з уроліазом внаслідок порушення ацидобазисної рівноваги, особливо у хворих з нирковими каменями в анамнезі. Хоча при застосуванні Дорзотимолу[®], очних крапель, не відмічалось порушень кислотно-лужного балансу, є окремі випадки появи уролітіазу.

Оскільки Дорзотимол[®] містить інгібітор карбоангідрази для місцевого застосування, який всмоктується системно, у хворих з нирковими каменями в анамнезі підвищений ризик появи уролітіазу.

Інше

Хворим з гострою глаукомою закритокутового типу потрібне також застосування інших ліків разом з тими, що застосовуються для зниження очного тиску. Застосування Дорзотимолу[®] хворим з гострою глаукомою закритокутового типу не досліджувалося.

Є випадки появи набряку рогової оболонки та необоротної декомпенсації рогової оболонки у пацієнтів із хронічною хворобою рогової оболонки або пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання на оці і приймали дорзоламід. Цим хворим дорзоламід для місцевого лікування застосування потрібно застосовувати з обережністю.

У хворих, які приймали ліки для запобігання сльозотечі, спостерігалось лущення рогівки після фільтраційного втручання.

Відомо про випадки нечутливості до тимололу при його тривалому офтальмологічному застосуванні. У ході клінічних досліджень, в яких спостерігали за 164 хворими протягом не менше 3 років, не відмічалось статистично значущої різниці в значенні середнього очного тиску після його початкової стабілізації.

Використання контактних лінз

Дорзотимол[®], очні краплі, містить консервант хлорид бензалконію, який може спричиняти подразнення очей. Перед застосуванням крапель потрібно зняти контактні лінзи і знову їх одягти не раніше ніж через 15 хвилин. Відомо, що хлорид бензалконію може знебарвити контактні лінзи.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовують у період вагітності.

Не відомо, чи екскретується дорзоламід у грудне молоко. Тимолол секретується з грудним молоком. Тому на період лікування слід припинити годування груддю.

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

У деяких хворих можливі побічні явища, наприклад затьмарення зору, що може вплинути на їхню здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

У разі монотерапії рекомендується закапувати по 1 краплі Дорзотимолу[®] в кон'юнктивальний мішок хворого ока два рази на день. У разі місцевого застосування кількох офтальмологічних засобів потрібно робити перерву в 10 хвилин. При застосуванні носослізної оклюзії або закриванні повік на 2 хвилини системна абсорбція знижується. Це може призвести до зменшення системних побічних ефектів і підвищення місцевої активності.

Хворих слід попередити, що потрібно вимити руки перед застосуванням і не торкатися піпеткою ока і навколишніх поверхонь.

Хворих також необхідно проінформувати, що при неправильному поводженні з очними краплями ці розчини можуть бути контаміновані бактеріями, які спричиняють інфекцію очей. При застосуванні контамінованого розчину можливі тяжкі ураження з подальшою втратою зору.

Хворі літнього віку

Зазначене дозування стосується також хворих літнього віку.

Діти.

Лікарський засіб не застосовують дітям.

Порядок застосування.

У медіальний кут кожного ока закапати по 1 краплі. Легко натиснути на зону слізного мішка одразу після закапування крапель, щоб зменшити можливість системного поглинання Дорзотимолу®.

Передозування.

Дані про передозування тимололу з дорзоламідом, пов'язані з пероральним прийомом, відсутні.

Симптоми

У звітах про ненавмисне передозування очних крапель з тимололом зазначено системні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються при системних прийомах бета-блокаторів, як, наприклад: затуманення, головний біль, поверхнєве дихання, брадикардія, бронхоспазм і зупинка серця. Найчастішими симптомами, на які можна очікувати при передозуванні дорзоламідом, є порушення балансу електролітів, ацидоз і вплив на центральну нервову систему.

При випадковому застосуванні всередину спостерігалася сонливість.

При місцевому застосуванні відмічалися нудота, затуманення, головний біль, втома, ненормальні сновидіння і дисфагія.

Дані про передозування дорзоламідом у разі перорального прийому обмежені. При пероральному прийомі спостерігалася сонливість. При локальному застосуванні відмічалися нудота, затуманення, головний біль, втома, ненормальні сновидіння і дисфагія.

Лікування

Лікування при передозуванні має бути симптоматичним і підтримуючим. Необхідно спостерігати за рівнем електролітів в сироватці крові (особливо калію) і рН крові. Дослідження показали, що тимолол не видаляється шляхом діалізу.

Побічні реакції.

У ході клінічних досліджень спостерігалися побічні ефекти, які вже відмічалися при прийомі дорзоламідом і/або тимололу.

У клінічних дослідженнях брали участь 1035 хворих. Близько 2,4 % з них перервали лікування через побічні явища з боку органів зору і близько 1,2 % хворих – через місцеві реакції, пов'язані з алергією або підвищеною чутливістю (наприклад запалення повік і кон'юнктивіт).

Протягом клінічних досліджень і в постмаркетинговий період спостерігалися наведені нижче побічні явища з такою частотою:

дуже часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; рідко: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$; частота невідома - частота не може бути оцінена на основі наявних даних.

З боку імунної системи:

Рідко: симптоми системних алергічних реакцій, в тому числі ангіоневротичний набряк,

кропив'янка, свербіж, висип, анафілактична реакція.

Порушення з боку кістково- м'язової системи і сполучних тканин.

Тимололу малеат, очні краплі, розчин.

Рідко: системний червоний вовчак.

З боку нервової системи.

Дорзоламід, очні краплі, розчин.

Часто: головний біль

Рідко: запаморочення, парестезія.

Тимололу малеат, очні краплі, розчин.

Часто: головний біль

Нечасто: запаморочення.

Рідко: втрата свідомості, парестезія, симптоми міастенії гравіс, знижене лібідо, геморагічний інсульт, церебральна ішемія.

Психіатричні порушення.

Тимололу малеат, очні краплі, розчин.

Нечасто: депресія.

Рідко: безсоння, нічні кошмари, втрата пам'яті.

Частота невідома: галюцинації.

З боку органів зору.

Комбінація тимололу з дорзоламідом

Дуже часто: пощипування і печіння.

Часто: кон'юнктивна інфекція, затуманення зору, ерозія рогівки, свербіж ока, слъозотеча.

Дорзоламід, очні краплі, розчин.

Часто: запалення повіки, подразнення повіки.

Нечасто: іридоцикліт.

Рідко: подразнення, у тому числі почервоніння, біль в оці, лущення повік, тимчасова короткозорість (зникає після припинення лікування), набряк рогівки, зниження внутрішньоочного тиску, абляція увеїту (після фільтраційної операції).

Частота невідома: відчуття стороннього тіла в оці.

Тимололу малеат, очні краплі, розчин.

Часто: симптоми подразнення ока, у тому числі блефарит, кератит, знижена чутливість рогівки, сухість слизової оболонки ока.

Нечасто: порушення зору, у тому числі зміни в заломленні світла (через припинення міотичного лікування в деяких випадках).

Рідко: птоз, двоїння в очах, абляція увеїту (після фільтраційної операції).

Невідомо: свербіж, слезотеча, почервоніння, нечіткість зору, ерозія рогівки.

З боку органів слуху.

Тимололу малеат, очні краплі, розчин.

Рідко: дзвін у вухах.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Тимололу малеат, очні краплі, розчин.

Нечасто: брадикардія, синкопе.

Рідко: артеріальна гіпотензія, біль у грудній клітці, пальпітація, набряк, аритмія, конгестивна застійна серцева недостатність, блокада серця, зупинка серця, церебральна ішемія, кульгавість, феномен Райно, відчуття холоду в кистях та стопах.

Дорзоламід, очні краплі, розчин.

Частота невідома: пальпітація, тахікардія, артеріальна гіпертензія.

З боку дихальної системи, грудної клітки і середостіння.

Комбінація тимололу з дорзоламідом

Часто: синусит.

Рідко: задишка, дихальна недостатність, риніт, бронхоспазм.

Дорзоламід, очні краплі, розчин.

Рідко: носова кровотеча.

Частота невідома: диспное.

Тимололу малеат, очні краплі, розчин.

Нечасто: задишка.

Рідко: бронхоспазм (переважно у хворих із уже існуючою бронхоспастичною хворобою), кашель.

З боку травної системи.

Комбінація тимололу з дорзоламідом.

Дуже часто: порушення смакових відчуттів.

Дорзоламід, очні краплі, розчин.

Часто: нудота.

Рідко: подразнення горла, сухість у роті.

Тимололу малеат, очні краплі, розчин.

Нечасто: нудота, диспепсія.

Рідко: діарея, сухість у роті.

З боку шкіри і підшкірних тканин.

Комбінація тимололу з дорзоламідом.

Рідко: контактний дерматит, синдром Стівенса - Джонсона, хронічний епідермальний некроліз.

Дорзоламід, очні краплі, розчин.

Рідко: висип.

Тимолол, очні краплі, розчин.

Рідко: алопеція, псоріазоформний висип або загострення псоріазу.

З боку нирок і сечовидільної системи.

Комбінація тимололу з дорзоламідом.

Нечасто: уролітіаз.

З боку репродуктивної системи і грудних залоз.

Тимололу малеат, очні краплі, розчин.

Рідко: хвороба Пейроні, зниження статевого потягу.

Загальні порушення.

Дорзоламід, очні краплі, розчин.

Нечасто: астенія/слабкість.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С. Після відкриття флакона очні краплі слід застосувати протягом 4 тижнів.

Упаковка.

По 5 мл розчину у флаконі-крапельниці; 1 флакон-крапельниця у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Ядран- Галенський Лабораторій д.д./ Jadran- Galenski Laboratorij d.d.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Свільно 20, 51000 Рієка, Хорватія/ Svilno 20, 51000 Rijeka, Croatia