ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДУОТРАВ®

(DUOTRAV®)

Склад:

діючі речовини: травопрост, тимолол;

1 мл розчину містить травопросту 40 мкг, тимололу 5 мг (у вигляді тимололу малеату);

допоміжні речовини: поліквад, пропіленгліколь, маніт (Е 421), кислота борна, натрію хлорид, олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована 40 (HCO-40), натрію гідроксид та/або кислота хлористоводнева (для регулювання pH), вода очищена.

Лікарська форма.

Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний до світло-жовтого розчин.

Фармакотерапевтична група. Антиглаукомні препарати та міотичні засоби.

Код АТХ S01E D51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Дуотрав® містить два активних компоненти: травопрост і тимололу малеат. Ці дві речовини знижують внутрішньоочний тиск за рахунок взаємодоповнюючого механізму дії та комбінованого ефекту, який призводить до додаткового зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) порівняно з ефектом, який досягається при застосуванні будь-якого з цих компонентів як монотерапії.

Травопрост, аналог F_{2a} простагландину, є його повним агоністом, що має високу селективність та високий ступінь спорідненості з FP-рецепторами простагландину, він знижує внутрішньоочний тиск, збільшуючи відтік внутрішньоочної рідини по трабекулярній сітці та увеосклеральним шляхом. Зниження внутрішньоочного тиску у людини починається через 2 години після введення препарату, а максимальний ефект досягається через 12 годин. Значне зниження ВОТ зберігається протягом 24 годин після одноразового застосування.

Тимолол є неселективним блокатором бета-адренергічних рецепторів, який не має істотної

симпатоміметичної та місцевої анестезуючої (мембраностабілізуючої) активності, а також безпосередньої пригнічувальної дії на міокард. Тонографічні і флюорометричні дослідження підтвердили, що основна його дія у людини пов'язана зі зменшенням утворення внутрішньоочної рідини і невеликим збільшенням її відтоку.

Вторинна фармакологія

Травопрост суттєво підвищував кровообіг диска зорового нерва у кролів через 7 днів після місцевого введення його в око (1,4 мкг 1 раз на добу).

Клінічна фармакологія

У ході дванадцятимісячного контрольованого клінічного дослідження у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією та середнім значенням ВОТ від 25 до 27 мм рт. ст. середнє зниження ВОТ під дією Дуотраву®, який застосовували одноразово вранці, становило від 8 до 10 мм рт. ст. Протягом дослідження було продемонстровано, що зниження ВОТ під дією комбінації латанопрост 50 мкг/мл тимолол 5 мг/мл не перевищувало аналогічного ефекту Дуотраву®.

Під час тримісячного контрольованого клінічного дослідження у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією та з середнім значенням ВОТ від 27 до 30 мм рт .ст. середнє зниження ВОТ під дією Дуотраву®, який застосовували одноразово вранці, становило від 9 до 12 мм рт. ст., що на 2 мм рт. ст. перевищувало ефект травопросту 40 мкг/мл, який вводили одноразово ввечері, і на 2–3 мм рт. ст. – ефект тимололу 5 мг/мл, який вводили двічі на добу. Протягом дослідження спостерігалось статистично значиме зниження середнього значення ранкового ВОТ (8 годин ранку, тобто через 24 години після введення останньої дози Дуотраву®) порівняно з таким при застосуванні травопросту.

У ході двох тримісячних контрольованих клінічних досліджень у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією та середнім значенням ВОТ від 23 до 26 мм рт. ст. середнє зниження ВОТ під дією Дуотраву®, який застосовували одноразово вранці, становило від 7 до 9 мм рт. ст. Середнє зниження ВОТ не було незначним, хоча кількісно було нижчим, ніж у тих, хто отримував як супутню терапію травопрост 40 мкг/мл однократно ввечері і тимолол 5 мг/мл однократно вранці.

Під час шеститижневого контрольованого клінічного дослідження у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією та середнім значенням ВОТ від 24 до 26 мм рт. ст. середнє зниження ВОТ при застосуванні Дуотраву® з полікватерніумом-1 як консервантом 1 раз на добу, вранці, становило 8 мм рт. ст. та мало той самий показник, що і при застосуванні Дуотраву® з бензалконію хлоридом як консервантом.

Критерії включення були однаковими для всіх досліджень, за винятком вхідного критерію ВОТ та реакції на попередню терапію зниження ВОТ. У клінічній розробці Дуотраву® брали участь як пацієнти, які не застосовували раніше жодних лікарських засобів, так і пацієнти, які пройшли вже певний курс терапії. Недостатня реакція на монотерапію не була критерієм включення.

Отримані дані підтверджують, що введення препарату ввечері може мати деяку перевагу у зниженні ВОТ. При рекомендаціях щодо застосування дози препарату зранку, а не ввечері, необхідно враховувати зручність для пацієнта та його дисциплінованість.

Доклінічні дані з безпеки

Експерименти на мавпах продемонстрували, що введення Дуотраву® двічі на добу викликає збільшення очної щілини, а також посилення пігментації, аналогічне тому, яке спостерігається при введенні простагландинів в око.

Дуотрав® з консервантом полікватерніум-1 призводив до мінімального токсичного впливу на поверхню ока на культурах клітин рогівки людини та після місцевого застосування в око кролів порівняно з застосуванням Дуотраву® з бензалконію хлоридом як консервантом.

Травопрост

Місцеве введення травопросту в концентрації 0,012 % і вище в праве око мавпам двічі на добу протягом одного року не спричиняло системної токсичності.

Дослідження токсичного впливу на репродуктивну функцію були проведені на щурах, мишах і кролях при системному застосуванні. Отримані дані були пов'язані з активністю агоніста FP-рецепторів у матці, що проявлялось ранньою летальністю ембріона, порушенням імплантації плода, токсичною дією на плід. У вагітних щурів системне введення травопросту у період органогенезу в дозах, що у 200 разів перевищували терапевтичну, призвело до збільшення кількості випадків вад розвитку. Низькі рівні радіоактивності були виміряні в амніотичній рідині і тканинах плода вагітних самок щурів, яким вводили ^{3}H-травопрост. Дослідження репродуктивної функції і розвитку продемонстрували значний вплив на загибель плода, з високим відсотком таких випадків у самок щурів і мишей (180 пг/мл і 30 пг/мл у плазмі крові відповідно) при дозах, що у 1,2–6 разів перевищували терапевтичну (більше 25 пг/мл).

Тимолол

Доклінічні дані вказують, що при застосуванні тимололу немає будь-якого ризику для людини, про що свідчать фармакологічні дослідження безпеки, дослідження токсичності повторних доз, генотоксичності, карциногенного потенціалу. Дослідження токсичного впливу тимололу на репродуктивну функцію показали сповільнене формування кісток плода у щурів при відсутності небажаного впливу на постнатальний розвиток (перевищення клінічної дози в 7000 разів) та підвищену резорбцію плода у кролів (перевищення клінічної дози в 14000 разів).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Травопрост і тимолол абсорбуються через рогівку. Травопрост належить до проліків, які проходять швидкий ефірний гідроліз в рогівці до активної вільної кислоти. Після одноразового введення Дуотраву® (з полікватерніумом-1 як консервантом) здоровим добровольцям (N = 22) протягом 5 днів вільна кислота не визначалась кількісно у зразках плазми крові у більшості учасників (94,4 %) і загалом не спостерігалась через 1 годину після введення. При вимірюванні ($\geq$ 0,01 нг/мл, границя кількісного визначення) концентрація варіювала від 0,01 до 0,03 нг/мл. Середнє значення встановленої концентрації тимололу C_{max} після одноразового введення Дуотраву® становило 1,34 нг/мл, а T_{max} – приблизно 0,69 години.

Розподіл

Вільну кислоту травопрост можна кількісно визначити у внутрішньоочній рідині протягом перших 5 годин у тварин, а в плазмі людини – лише протягом першої години після введення Дуотраву® в око. Тимолол можна визначити у внутрішньоочній рідині та плазмі крові людини через 12 годин після введення Дуотраву® в око.

Метаболізм

Метаболізм є основним шляхом виведення як травопросту, так і активної вільної кислоти. Шляхи системного метаболізму паралельні шляхам метаболізму ендогенного простагландину F_{2a}, які характеризуються відновленням подвійного зв'язку 13–14, окисленням 15-гідроксильної групи і розривами b-оксидативного верхнього бічного ланцюга.

Тимолол метаболізується двома шляхами. Перший шлях пов'язаний з утворенням етаноламінового бічного ланцюга у тіодіазольному кільці, а другий пов'язаний з утворенням етанольного бічного ланцюга у морфоліназоті та іншого подібного бічного ланцюга з карбонільною групою, суміжного з азотом. Період напіввиведення тимололу з плазми крові становить 4 години після закапування Дуотраву® в око.

Виведення

Травопрост у формі вільної кислоти та його метаболіти виводяться головним чином нирками. В сечі спостерігається менше 2 % офтальмологічної дози травопросту у формі вільної кислоти після застосування в око. Тимолол та його метаболіти переважно виводяться нирками. Приблизно 20 % дози тимололу виводиться з сечею у незміненому вигляді, а частина, яка залишилась, – також з сечею у формі метаболітів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дуотрав® призначається для зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) у дорослих пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, недостатньо реагуючих на місцеве застосування бета-блокаторів або аналогів простагландину.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин або інших компонентів препарату.

Підвищена чутливість до інших бета-блокаторів.

Стани, які супроводжуються гіперреактивністю дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму або наявність бронхіальної астми в анамнезі, тяжке хронічне обструктивне захворювання легень.

Синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, включаючи синоаурикулярну блокаду, атріовентрикулярна блокада II–III ступеня, не контрольована кардіостимулятором.

Виражена серцева недостатність, кардіогенний шок.

Тяжкий алергічний риніт і дистрофія рогівки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Специфічних досліджень взаємодії з травопростом та тимололом не проводилось.

Існує ймовірність виникнення сумарних ефектів, які призводять до артеріальної гіпотензії та/або вираженої брадикардії, якщо очні краплі, які містять розчин бета-блокатора, застосовуються одночасно з пероральним прийомом блокаторів кальцієвих каналів, бета-блокаторів, антиаритмічних засобів (включаючи аміодарон), глікозидів наперстянки, парасимпатоміметиків, гуанетидину. Прояви артеріальної гіпертензії можуть підсилитися при раптовій відміні клонідину на фоні застосування бета-блокаторів.

Повідомлялося про посилення системних ефектів бета-блокаторів (зокрема про зниження частоти серцевих скорочень, депресію) при одночасному застосуванні з інгібіторами CYP2D6 (такими як хінідин, флуоксетин, пароксетин) та тимололом.

Зрідка повідомлялося про мідріаз як результат одночасного застосування очних крапель з бета-блокатором та адреналіном (епінефрином).

Бета-блокатори можуть посилити гіпоглікемічний ефект антидіабетичних препаратів. Бета-блокатори можуть замаскувати симптоми гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Системні ефекти

Як і інші офтальмологічні препарати для місцевого застосування, травопрост і тимолол абсорбуються системно. Через наявність бета-адренергічного активного компонента, тимололу, при застосуванні можуть виникнути ті ж небажані реакції з боку серцево-судинної системи, легенів та інші побічні реакції, як і при системному застосуванні блокаторів бета-адренергічних рецепторів. Частота виникнення системних побічних реакцій при місцевому офтальмологічному застосуванні нижча, ніж при системному застосуванні. Щодо зниження системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Порушення з боку серця

Лікування бета-блокаторами повинно бути критично оцінено щодо пацієнтів з артеріальною гіпотензією та кардіоваскулярними захворюваннями (такими як ішемічна хвороба серця, стенокардія Принцметала та серцева недостатність), і у разі необхідності слід розглянути можливість лікування іншими препаратами.

Слід уважно спостерігати за пацієнтами з кардіоваскулярними захворюваннями, щоб не пропустити посилення симптомів цих захворювань та побічних реакцій.

З огляду на негативний вплив на час проведення імпульсу бета-блокатори потрібно з обережністю призначати тільки пацієнтам з першим ступенем блокади серця.

Судинні порушення

Проводити лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями/хворобами периферичного кровообігу (такими як тяжкі форми хвороби Рейно або синдром Рейно) необхідно з обережністю.

Порушення функції органів дихання

Повідомлялося про реакції з боку дихальної системи, в тому числі з летальним наслідком у результаті бронхоспазму, у пацієнтів з астмою після застосування деяких блокаторів бета-адренергічних рецепторів для місцевого офтальмологічного застосування.

Дуотрав® потрібно застосовувати з обережністю пацієнтам з легким/помірним ступенем хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і лише тоді, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Гіпоглікемія/діабет

Блокатори бета-адренергічних рецепторів потрібно застосовувати з обережністю пацієнтам, які схильні до спонтанної гіпоглікемії, або хворим на декомпенсований діабет, оскільки блокатори бета-адренорецепторів можуть маскувати симптоми гострої гіпоглікемії.

М'язова слабкість

Повідомлялося про підсилення проявів м'язової слабкості, пов'язаної з міастенічними симптомами (такими як диплопія, птоз і загальна слабкість), які проявлялися при застосуванні блокаторів бета-адренергічних рецепторів.

Хвороби рогівки

Місцеве офтальмологічне застосування бета-блокаторів може спричинити сухість очей. Пацієнтам із захворюваннями рогівки препарат слід застосовувати з обережністю.

Відшарування судинної оболонки ока

Повідомлялося про відшарування судинної оболонки ока при лікуванні, яке було спрямоване на зниження секреції внутрішньоочної рідини (наприклад, при застосуванні тимололу, ацетазоламіду) після трабекулотомії.

Інші блокатори бета-адренергічних рецепторів

Вплив на внутрішньоочний тиск або інші відомі ефекти системних бета-блокаторів можуть бути посилені, якщо тимолол призначають пацієнтам, які вже приймають системні бета-блокатори. Слід уважно спостерігати за реакцією таких пацієнтів.

Одночасне застосування двох блокаторів бета-адренорецепторів місцево не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічна анестезія

При місцевому застосуванні в око блокатори бета-адренергічних рецепторів можуть блокувати системні бета-агоністичні ефекти, наприклад, адреналіну. Якщо пацієнту призначено тимолол, анестезіолога необхідно проінформувати про це.

Гіпертиреоз

Бета-блокатори можуть маскувати симптоми гіпертиреозу.

Потрапляння на шкіру

Простагландини та їхні аналоги є біологічно активними речовинами, що можуть адсорбуватися через шкіру. Тому вагітні або жінки, які мають намір завагітніти, повинні дотримуватися відповідних застережних заходів, щоб запобігти потраплянню препарату на шкіру. При випадковому потраплянні на шкіру істотної кількості вмісту флакона необхідно негайно ретельно очистити уражену ділянку.

Анафілактичні реакції

При застосуванні блокаторів бета-адренергічних рецепторів пацієнти з атопічними захворюваннями або тяжкими анафілактичними реакціями в анамнезі на різні алергени можуть бути більш чутливими до повторного потрапляння таких алергенів та не реагувати на звичайні дози адреналіну при лікуванні анафілактичних реакцій.

Супутня терапія

Тимолол може взаємодіяти з іншими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне місцеве застосування двох простагландинів не рекомендується.

Офтальмологічні ефекти

Травопрост може поступово змінювати колір очей за рахунок збільшення числа меланосом (пігментних гранул) у меланоцитах. Перед початком лікування пацієнтів потрібно проінформувати про ймовірність необоротної зміни кольору очей. Лікування одного ока може призвести до необоротної гетерохромії. Віддалені ефекти та наслідки впливу на меланоцити на сьогодні невідомі. Зміна кольору райдужної оболонки відбувається повільно і може бути непомітною протягом місяців або років. Зміни кольору ока найперше були відмічені у пацієнтів зі змішаним кольором райдужної оболонки, наприклад блакитно-карим, сіро-карим, жовто-карим і зелено-карим; однак це явище спостерігалося також і у хворих з карими очима. Як правило, коричнева пігментація навколо зіниці концентрично розходилася до периферії райдужної оболонки ураженого ока, однак уся райдужна оболонка або її частина могли набути більш інтенсивного коричневого кольору. Після припинення лікування подальшого збільшення коричневого пігменту в райдужній оболонці не спостерігалося.

При проведенні контрольованих клінічних досліджень повідомлялося про потемніння шкіри повік та/або періорбітальної ділянки внаслідок застосування травопросту.

При застосуванні аналогів простагландинів спостерігалися зміни в періорбітальній ділянці та шкірі повік, у т. ч. поглиблення борозни повіки.

Травопрост може поступово змінювати структуру вій ока, в яке застосовується препарат; такі зміни спостерігались у половини пацієнтів при проведенні клінічних досліджень і включали збільшення довжини, товщини і пігментації та/або кількості вій. Механізм зміни структури вій і віддалені наслідки цього ефекту дотепер невідомі.

Дослідження на мавпах продемонструвало здатність травопросту до незначного збільшення очної щілини. Однак цей ефект не спостерігався при проведенні клінічних досліджень і розглядається як видоспецифічний.

Немає досвіду застосування препарату Дуотрав® при запальних захворюваннях ока, при неоваскулярній глаукомі, глаукомі з вузьким кутом, закритокутовій або уродженій глаукомі, є лише обмежений досвід застосування при екзофтальмі, пов’язаному із захворюваннями

щитовидної залози, при відкритокутовій глаукомі у пацієнтів із псевдофакією, при пігментній або псевдоексфоліативній глаукомі.

Під час лікування аналогами простагландинів $F_{2\alpha}$ повідомлялося про виникнення набряку макули.

Дуотрав® рекомендується з обережністю призначати хворим з афакією, псевдофакією та з розривом задньої капсули кришталика і передньокамерними лінзами або пацієнтам з відомими факторами ризику розвитку цистоїдного набряку макули.

Дуотрав® слід з обережністю призначати пацієнтам з активними проявами інфекції ока, а також з відомими факторами ризику розвитку іриту/увеїту.

Допоміжні речовини

Дуотрав® містить пропіленгліколь, який може викликати подразнення шкіри.

Дуотрав® містить олію рицинову поліетоксильовану, гідрогенізовану 40, яка може викликати шкірні реакції.

Пацієнтів необхідно проінформувати про те, що перед застосуванням препарату Дуотрав® необхідно зняти контактні лінзи та зачекати 15 хвилин після закапування препарату і лише тоді знову одягнути контактні лінзи (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/ контрацепція

Дуотрав® не можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують адекватні засоби контрацепції (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Вагітність

Травопрост має шкідливий фармакологічний вплив на вагітних та/або плід/новонародженого.

Немає достатніх даних щодо застосування препарату Дуотрав® або окремих його компонентів вагітним жінкам. Тимолол не можна застосовувати під час вагітності без нагальної потреби. Епідеміологічні дослідження не виявили порушень розвитку, але продемонстрували ризик затримки внутрішньоутробного розвитку при пероральному застосуванні бета-блокаторів. Крім того, у новонароджених спостерігались симптоми блокади бета-рецепторів (такі як брадикардія, артеріальна гіпотензія, пригнічення дихання та гіпоглікемія) після призначення бета-блокаторів вагітним у передпологовий період. Якщо Дуотрав® призначають до пологів, новонароджені повинні бути під ретельним наглядом протягом перших днів життя.

Дуотрав® не можна застосовувати під час вагітності без нагальної потреби. Щодо зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Годування груддю

Невідомо, чи потрапляє травопрост у грудне молоко, коли застосовується у вигляді очних крапель. Дослідження на тваринах показали, що травопрост і його метаболіти здатні

проникати в грудне молоко. Тимолол проникає в грудне молоко та може призвести до серйозних побічних ефектів у немовляти. Однак, враховуючи дозу тимололу в очних краплях, ймовірність того, що в грудному молоці буде присутня достатня кількість тимололу, щоб викликати прояви блокади бета-рецепторів, малоймовірна. Щодо зменшення системної абсорбції див. «Спосіб застосування та дози».

Застосування Дуотраву® жінкам в період годування груддю не рекомендується.

Репродуктивна функція

Немає даних стосовно впливу препарату Дуотрав® на репродуктивну функцію людини. Дослідження на тваринах показали, що травопрост та тимолол у дозі, що у 75 разів перевищувала максимальну рекомендовану дозу в око людини, не чинять шкідливого впливу на репродуктивну функцію.

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

Дуотрав® має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Як і при застосуванні інших очних крапель, можливе виникнення тимчасового затуманення зору або інших зорових розладів. Якщо при закапуванні виникає затуманення зору, пацієнт повинен зачекати доти, доки зір не стане ясним, перш ніж керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Дуотрав® також може викликати галюцинації, запаморочення, нервозність та/або втому (див. розділ «Побічні реакції»), що може вплинути на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами. Рекомендується не керувати автомобілем та іншими механізмами, якщо ці симптоми виникають.

Спосіб застосування та дози.

Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку.

Доза становить 1 краплю Дуотраву® в кон’юнктивальний мішок ураженого ока (очей) 1 раз на добу – вранці або ввечері. Препарат необхідно застосовувати кожного дня в один і той же час.

Якщо доза була пропущена, лікування необхідно продовжити, застосовуючи наступну дозу згідно зі схемою застосування. Доза не повинна перевищувати 1 краплю на добу в уражене око/очі.

Особливі групи пацієнтів

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок

Досліджень щодо застосування Дуотраву® або тимололу у дозі 5 мг/мл у формі очних крапель пацієнтам з порушенням функції печінки та нирок не проводилось.

Дослідження щодо застосування травопросту хворим із порушеннями функції печінки від легкого до тяжкого ступеня, а також пацієнтам із порушеннями функції нирок від легких до тяжких (кліренс креатиніну менше 14 мл/хв) показали, що немає необхідності в коригуванні дози таким пацієнтам. Навряд чи існує необхідність у коригуванні дози Дуотраву® пацієнтам з порушенням функції печінки та нирок (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти

Безпека і ефективність застосування препарату Дуотрав® дітям та підліткам (віком до 18 років) встановлені не були. Дані відсутні.

Спосіб застосування.

Для офтальмологічного застосування.

Зняти верхню захисну упаковку безпосередньо перед першим застосуванням. Щоб попередити інфікування кінчика крапельниці і розчину, необхідно бути обережним та не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь кінчиком флакона-крапельниці.

Системна абсорбція знизиться, якщо натиснути на ділянку носослізного отвору або обережно закрити повіки на 2 хвилини. Це призведе до зменшення системних побічних ефектів та до збільшення місцевої активності (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо місцево застосовується більше одного офтальмологічного засобу, інтервал між їх застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо відбувається заміна одного офтальмологічного антиглаукомного засобу на Дуотрав®, то застосування іншого препарату припиняють і починають застосування Дуотраву® з наступного дня.

Пацієнтів необхідно проінформувати про те, що перед застосуванням Дуотраву® необхідно зняти контактні лінзи та зачекати 15 хвилин після закапування і лише тоді знову одягнути контактні лінзи (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Безпека і ефективність препарату Дуотрав® для дітей та підлітків (віком до 18 років) не були встановлені, тому препарат не застосовують у педіатричній практиці.

Передозування.

Малоймовірно, що місцеве передозування призведе до виникнення токсичного ефекту або буде пов’язане із ним. При випадковому проковтуванні вмісту флакона (залежно від кількості) можуть виникати системні симптоми передозування бета-блокаторами: порушення серцевого ритму (наприклад брадикардія), артеріальна гіпотензія, бронхоспазм та серцева недостатність.

При передозуванні препаратом Дуотрав® лікування повинно бути симптоматичним та підтримуючим. Тимолол не виводиться з організму за допомогою діалізу.

Побічні реакції.

В ході клінічних досліджень за участю 2170 пацієнтів, які застосовували препарат Дуотрав®, найчастішим побічним проявом, пов’язаним з лікуванням, була гіперемія ока (12,0 %). Нижченаведені побічні ефекти спостерігались під час клінічних досліджень або в пост-маркетинговий період.

Побічні реакції були оцінені відповідно до класифікації за органами та системами, а також за частотою таким чином: дуже часті (≥ 1/10), часті (≥ 1/100 до < 1/10), нечасті (≥ 1/1000 до < 1/100), поодинокі (≥ 1/10000 до < 1/1000), одиничні (< 1/10000) або частота невідома (неможливо оцінити частоту їх виникнення за існуючими даними). Побічні реакції за частотою виникнення представлені в порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

Таблиця 1

Системи органів	Частота	Побічні реакції
Порушення з боку імунної системи	Нечасті	Гіперчутливість
Психічні розлади	Поодинокі	Нервозність
	Частота невідома	Депресія, галюцинації*
Порушення з боку нервової системи	Нечасті	Запаморочення, головний біль
	Частота невідома	Інсульт, тимчасова втрата свідомості, парестезія
Офтальмологічні порушення	Дуже часті	Гіперемія ока
	Часті	Точковий кератит, біль в оці, порушення зору, затуманення зору, сухість очей, свербіж очей, відчуття дискомфорту в оці, подразнення ока
	Нечасті	Кератит, ірит, кон’юнктивіт, запалення передньої камери ока, блефарит, світлобоязнь, зниження гостроти зору, астенопія, набряк очей, посилена сльозотеча, еритема повік, посилений ріст вій, підвищена чутливість очей, кон’юнктивальний набряк, набряк повік
	Поодинокі	Ерозія рогівки, мейбомеїт, кон’юнктивальні геморагії, утворення лусочок по краях повік, трихіаз, дистихіаз
	Частота невідома	Макулярний набряк, птоз повік, поглиблення борозни повіки, гіперпігментація райдужної оболонки, порушення з боку рогівки
Кардіологічні порушення	Нечасті	Брадикардія
	Поодинокі	Аритмія, нерегулярність серцевого ритму
	Частота невідома	Серцева недостатність, тахікардія, біль у грудній клітці, прискорене серцебиття
Порушення з боку судин	Нечасті	Підвищення артеріального тиску, зниження артеріального тиску
	Частота невідома	Периферичний набряк

Порушення з боку дихальних шляхів, торакальні та медіастинальні порушення	Нечасті	Диспное, надлишкова секреція носоглоткового слизу
	Поодинокі	Дисфонія, бронхоспазм, кашель, подразнення горла, біль у глотці, закладеність носа
	Частота невідома	Астма
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Частота невідома	Зміна смакових відчуттів
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Поодинокі	Підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Нечасті	Контактний дерматит, гіпертрихоз, гіперпігментація шкіри (періорбітальної ділянки)
	Поодинокі	Кропив’янка, знебарвлення шкіри, облисіння
	Частота невідома	Висип
Порушення з боку скелетно-м’язової системи та сполучних тканин	Поодинокі	Біль у кінцівках
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Поодинокі	Хроматурія
Порушення загального характеру та стани, пов’язані з місцем введення	Поодинокі	Спрага, втома

* побічні реакції, що спостерігались при застосуванні тимололу.

Додаткові побічні ефекти, які спостерігалися при застосуванні одного з діючих компонентів і можуть потенційно виникнути при застосуванні препарату Дуотрав®:

Травопрост

Таблиця 2

Системи органів	Терміни, згідно з класифікатором MedDRA
Порушення з боку імунної системи	Сезонна алергія
Психічні розлади	Тривога, безсоння
Офтальмологічні порушення	Увеїт, кон’юнктивальний фолікул, виділення з ока, набряк періорбітальної ділянки ока, свербіж повік, ектропіон, катаракта, іридоцикліт, офтальмогерпес, запалення ока, фотопсія, екзема повік, виникнення ореолу навколо джерела світла, гіпестезія ока, пігментація передньої камери, мідріаз, гіперпігментація вій, потовщення вій, порушення поля зору
Порушення з боку органів слуху та лабіринту	Запаморочення, шум у вухах

Порушення з боку судин	Зниження діастолічного артеріального тиску, підвищення систолічного артеріального тиску
Порушення з боку дихальних шляхів, торакальні та медіастинальні порушення	Загострення астми, алергічний риніт, носова кровотеча, порушення з боку дихальних шляхів, закладеність носа, сухість слизової оболонки носа
Порушення з боку травного тракту	Реактивація пептичної виразки, розлади травного тракту, діарея, запор, сухість у роті, біль у животі, нудота, блювання
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Лущення шкіри, аномальна зміна структури волосся, алергічний дерматит, зміни кольору волосся, мадароз, свербіж, аномальний ріст волосся, еритема
Порушення з боку скелетно-м’язової системи, сполучної тканини, кісток	Скелетно-м’язовий біль, артралгія
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Дизурія, нетримання сечі
Порушення загального характеру та стани, пов’язані з місцем введення	Астенія
Дослідження	Збільшення рівня простатичного специфічного антигену

Тимолол

Як і інші офтальмологічні препарати для місцевого застосування, тимолол абсорбується в системний кровообіг. Це може спричинити побічні ефекти, подібні до тих, які часто виникають при застосуванні системних блокаторів бета-адренергічних рецепторів. Додатково перелічені побічні ефекти включають реакції, які спостерігались при місцевому застосуванні блокаторів бета-адренергічних рецепторів в офтальмології. Частота виникнення побічних ефектів при місцевому офтальмологічному застосуванні нижча, ніж при системному застосуванні. Щодо зниження системної абсорбції, див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Таблиця 3

Системи органів	Терміни згідно з класифікатором MedDRA
Порушення з боку імунної системи	Системні алергічні реакції, в тому числі ангіоневротичний набряк, кропив’янка, локальний та генералізований висип, свербіж, анафілаксія
Порушення обміну речовин та травної системи	Гіпоглікемія
Психічні розлади	Галюцинації, безсоння, нічні кошмари, втрата пам’яті
Порушення з боку нервової системи	Ішемія судин головного мозку, збільшення ознак та симптомів міастенії *gravis*
Офтальмологічні порушення	Ознаки та симптоми подразнення ока (наприклад печіння, поколювання, свербіж, сльозотеча, почервоніння), відшарування судинної оболонки ока після трабекулотомії (див. розділ «Особливості застосування»), зниження чутливості рогівки, диплопія

Кардіологічні порушення	Набряк, застійна серцева недостатність, атріовентрикулярна блокада, зупинка серця
Порушення з боку судин	Феномен Рейно, відчуття похолодання кінцівок
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, диспепсія, діарея, сухість у роті, біль у животі, блювання
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Псоріазоподібний висип або загострення псоріазу
Порушення з боку скелетно-м’язової системи та сполучних тканин	Міалгія
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Статева дисфункція, зниження лібідо
Порушення загального характеру та стани, пов’язані з місцем введення	Астенія

Повідомлення про потенційні побічні реакції.

Дуже важливо надавати повідомлення про підозрювані побічні реакції на зареєстрований лікарський засіб. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про потенційні побічні реакції відповідно до чинного законодавства.

Термін придатності. 2 роки. Не застосовувати протягом більше 4 тижнів після першого відкриття флакона.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у місцях, недоступних для дітей.

Упаковка. По 2,5 мл у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці в проміжній упаковці, що вкладається в коробку з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Новартіс Мануфактурінг НВ/ Novartis Manufacturing NV.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рійксвег 14, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія/ Rijksweg 14, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium.