

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

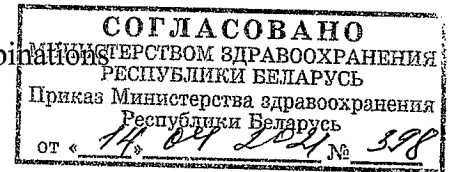
ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Р-Дорзакт

Международное непатентованное название: Timolol, combination

Лекарственная форма: капли глазные.



Описание: прозрачный бесцветный или почти бесцветный слегка вязкий раствор.

Состав

1 флакон лекарственного средства содержит:

активное вещество: дорзоламид (в виде дорзоламида гидрохлорида) – 100,00 мг и тимолол (в виде тимолола малеата) – 25,00 мг;

вспомогательные вещества: гидроксиэтилцеллюлоза, маннит, лимонная кислота моногидрат, натрия гидроксид, бензалкония хлорид, хлористоводородная кислота, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения глаукомы и миотики. Бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: S01ED51

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика

Р-Дорзакт содержит два действующих вещества: дорзоламид и тимолол, каждое из которых уменьшает повышенное внутриглазное давление за счет снижения секреции внутриглазной жидкости. Совместное действие этих веществ в составе комбинированного лекарственного средства Р-Дорзакт приводит к более выраженному снижению внутриглазного давления.

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

Тимолол является неселективным бета-адреноблокатором. Хотя точный механизм действия тимолола в снижении внутриглазного давления не установлен, есть данные о преимущественном снижении образования внутриглазной жидкости, а также незначительном усилении ее оттока.

Фармакокинетика

Дорзоламида гидрохлорид

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

Тимолола малеат

При местном применении тимолола малеат проникает в системный кровоток. Концентрация тимолола в плазме изучалась у 6 пациентов при местном применении тимолола малеата в форме 0,5 % глазных капель 2 раза в сутки. Среднее значение максимальной концентрации после утреннего применения составило 0,46 нг/мл, после применения днем – 0,35 нг/мл.

Совместное действие данных веществ приводит к более выраженному терапевтическому эффекту. Снижение внутриглазного давления наступает через 20 минут после инстилляций, достигает максимума через 2 часа и продолжается не менее 24 часов.

Показания к применению

Повышенное внутриглазное давление у пациентов с открытоугольной глаукомой или псевдоэксфолиативной глаукомой, при недостаточной эффективности монотерапии бета-блокатором.

Способ применения и дозы

Р-Дорзакт показан только для местного применения.

Р-Дорзакт назначают по 1 капле в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 2 раза в сутки.

При одновременном использовании других местных офтальмологических средств интервал между инстилляциями должен быть не менее 10 минут.

В случае, если Р-Дорзакт назначается в качестве замены другого офтальмологического лекарственного средства для лечения глаукомы, последний следует отменить за день до начала терапии Р-Дорзактом.

При носослезной окклюзии (закрывание век) на 2 минуты после закапывания лекарственного средства происходит снижение его системной абсорбции, что может привести к усилению местного действия.

Следует избегать прикосновения кончика капельницы к каким-либо поверхностям, чтобы избежать микробного загрязнения содержимого флакона.

Пациенты с нарушениями функции печени: исследований не проводилось, поэтому лекарственное средство следует назначать с осторожностью.

Пожилые пациенты: различия в эффективности и безопасности лекарственного средства по сравнению с более молодыми пациентами не было выявлено. Тем не менее, не следует исключать возможности более высокой чувствительности к лекарственному средству у некоторых пожилых пациентов.

Побочное действие

При использовании лекарственного средства могут развиваться побочные эффекты, которые характерны для дорзоламида и/или тимолола.

Тимолол всасывается в системный кровоток и может вызвать нежелательные эффекты, аналогичные тем, что встречаются при приеме системных бета-адреноблокаторов. Частота системных нежелательных эффектов после местного офтальмологического применения тимолола ниже, чем после системного введения.

Возможные побочные действия для дорзоламида гидрохлорида:

со стороны органа зрения: воспаление век*, раздражение век*, шелушение век*, иридоциклит*, раздражение с покраснением*, боль*, точечный кератит, транзиторная миопия (проходящая после отмены лекарственного средства), отек роговицы*, гипотония глаза*, отслойка хориоидеи*, ощущение инородного тела в глазу.

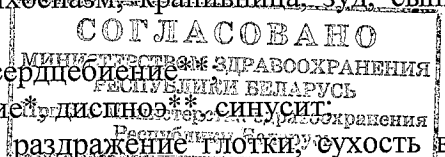
со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль*, головокружение*, астения/усталость, парестезия*;

аллергические реакции: ангионевротический отек, бронхоспазм, крапивница, зуд, сыпь, анафилаксия;

со стороны сердечно-сосудистой системы: учащенное сердцебиение*

со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение*, диспноэ*, синусит*

со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота*, раздражение глотки, сухость во рту*;



со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь*;

общие расстройства: астения/усталость*.

прочие: носовое кровотечение, раздражение глотки, сухость во рту, сыпь.

Возможные побочные действия для тимолола малеата при местном применении:

со стороны органа зрения: раздражение глаз (блефарит*, кератит, конъюнктивит, снижение чувствительности роговицы и сухость глаз*; расстройства зрения, включающие изменения рефракции преломляющей способности глаза (в ряде случаев из-за отмены миотиков), диплопия, птоз, отслоение хориоидеи после фильтрационной операции*(см. «Меры предосторожности»); зуд**, слезотечение**, покраснение**, помутнение зрения**, эрозия роговицы**.

со стороны ЦНС и периферической нервной системы: звон в ушах, парестезии*, головная боль*, астения, усталость, головокружение*, обморок*; депрессия, бессонница, ночные кошмары, снижение памяти, нарастание симптомов миастении, снижение либидо*, цереброваскулярные события*, церебральная ишемия;

психические нарушения: депрессия*, бессонница*, ночные кошмары*, потеря памяти, галлюцинации**;

со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия*, боль в груди*, сердцебиение*, отек*, аритмия*, застойная сердечная недостаточность*, гипотензия**, блокада сердца*, атриовентрикулярная блокада**, сердечная недостаточность**, обморок, сердечно-сосудистые нарушения, нарушения ритма, остановка сердца*, синдром Рейно*, снижение температуры рук и ног*, хромота;

со стороны дыхательной системы: одышка*, бронхоспазм (преимущественно у пациентов с предшествующей бронхообструктивной патологией)*, кашель*, дыхательная недостаточность, боль в груди;

дерматологические реакции: алоpecia*, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза*, кожная сыпь;

аллергические реакции: анафилаксия, ангионевротический отек, крапивница, локальные или генерализованные высыпания, зуд**;

со стороны пищеварительной системы: тошнота*, диспепсия*, диарея, сухость во рту*, дисгевзия, боль в животе, рвота;

нарушение обмена веществ и питания: гипогликемия**;

прочие: снижение либидо, сексуальная дисфункция, шум в ушах*, болезнь Пейрони*, системная красная волчанка, миалгия, астения/усталость.

Возможные побочные действия для тимолола малеата при системном применении:

со стороны сердечно-сосудистой системы: боль в конечностях, снижение толерантности к физическим нагрузкам, атриовентрикулярная блокада II и III степени, синоаурикулярная блокада, отек легких, ухудшение нарушений периферического кровообращения, ухудшение течения стенокардии, вазодилатация;

дерматологические реакции: зуд кожи, повышенное потоотделение, эксфолиативный дерматит;

со стороны ЦНС: головокружение, слабость, снижение концентрации внимания, повышенная сонливость;

прочие: рвота, гипергликемия, гипогликемия, нетромбоцитопеническая пурпура, хрипы, артралгия, импотенция, нарушения мочеиспускания;

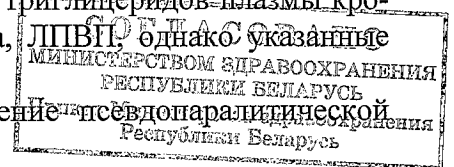
со стороны лабораторных показателей: клинически значимые изменения при системном применении тимолола малеата отмечались крайне редко; описаны легкое повышение величины остаточного азота, уровня калия, мочевой кислоты и триглицеридов плазмы крови; легкое снижение гемоглобина, гематокрита, холестерина, изменения не прогрессировали и клинически не проявлялись.

Применение бета-адреноблокаторов может вызвать обострение псевдопаралитической миастении.

В ходе клинических испытаний и постмаркетинговых исследований комбинации дорзолама/тимолола также регистрировались следующие нежелательные реакции:

со стороны органа зрения: жжение и покалывание, покраснение конъюнктивы, нечеткость зрения, эрозия роговицы, ощущение зуда в глазу, слезотечение;

со стороны пищеварительного тракта: изменение вкусовых ощущений, тошнота, рвота;



со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: синусит, одышка, дыхательная недостаточность, ринит, редко бронхоспазм;

со стороны кожи: контактный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз;

со стороны почек и мочевыводящих путей: уролитиаз.

нарушение общего состояния и нарушения, связанные со способом применения лекарственного средства: признаки и симптомы аллергических реакций, включая ангионевротический отек, крапивницу, зуд, сыпь, анафилаксию, бронхоспазм.

*Эти побочные реакции наблюдались при применении комбинации дорзоламидом / тимололом (формула с консервантом) во время постмаркетингового опыта.

**Дополнительные побочные реакции наблюдались с офтальмологическими бета-адреноблокаторами и потенциально могут возникать при применении комбинации дорзоламидом / тимололом.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Важное значение имеет сообщение о подозреваемых побочных реакциях, возникших после авторизации лекарственного средства, поскольку оно позволяет осуществить постоянный мониторинг соотношения польза/риск. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности по адресу www.rceth.by или заполнить форму на сайте www.rebpharma.by.

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам лекарственного средства;
- гиперактивность дыхательных путей, бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких;
- синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II-III степени без кардиостимулятора, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или гиперхлоремический ацидоз;
- дистрофические процессы в роговице;
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность недостаточно изучены);
- беременность;
- период лактации.

Меры предосторожности

При местном применении дорзоламид и тимолол проникают в системный кровоток. В связи с этим побочные реакции могут быть аналогичны реакциям, которые характерны для бета-адреноблокаторов и сульфаниламидов. При появлении таковых или гиперчувствительности к лекарственному средству следует прекратить его назначение.

Лечение бета-адреноблокаторами может обострять симптоматику при миастении гравис.

Как и при использовании других противоглаукомных лекарственных средств, сообщалось о снижении чувствительности к тимололу для местного применения при длительном лечении. Однако в клинических исследованиях, у пациентов после применения лекарственного средства в течение трех лет не наблюдалось значимой разницы среднего показателя внутриглазного давления после начальной стабилизации давления.

Реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы

Пациенты с тяжелой патологией сердца в анамнезе и признаками сердечной недостаточности должны находиться под тщательным наблюдением. У таких пациентов необходимо контролировать пульс.

Пациентам с блокадой сердца I степени следует назначать бета-адреноблокаторы с осторожностью вследствие их способности замедлять проведение импульса.

Зарегистрированы сообщения о летальном исходе в результате бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой и сердечной недостаточностью на фоне применения глазных капель, содержащих тимолола малеат.

Пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в легкой и средней степени тяжести Р-Дорзакт должен назначаться с осторожностью и только в случае, если предполагаемая польза от лечения превышает потенциальный риск.

Р-Дорзакт следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми нарушениями периферического кровообращения (тяжелые формы болезни Рейно или синдрома Рейно).

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом

Бета-адреноблокаторы должны с осторожностью назначаться пациентам, предрасположенным к спонтанной гипогликемии или пациентам с сахарным диабетом на фоне приема инсулина или пероральных гипогликемических лекарственных средств, так как бета-адреноблокаторы могут маскировать признаки и симптомы острой гипогликемии.

Тиреотоксикоз

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

Нарушение функции печени

Поскольку нет данных о применении лекарственного средства у пациентов с нарушением функции печени, таким пациентам следует назначать его с осторожностью.

Аллергия и гиперчувствительность

Как и другие офтальмологические лекарственные средства для местного применения, Р-Дорзакт может проникать в системный кровоток. Входящий в состав лекарственного средства дорзоламид является сульфаниламидом. Таким образом, побочные реакции, выявленные при системном применении сульфаниламидов, могут отмечаться при местном применении лекарственного средства (синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). При появлении серьезных реакций гиперчувствительности прием лекарственного средства следует прекратить.

При лечении бета-адреноблокаторами у пациентов с атопией или тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе возможно усиление ответа при повторном контакте с этими аллергенами.

Сопутствующая терапия

При использовании Р-Дорзакта у пациентов, принимающих системные бета-адреноблокаторы, необходимо учитывать возможное взаимное усиление фармакологического действия лекарственных средств в отношении известных системных эффектов и снижения внутриглазного давления. Совместное применение Р-Дорзакта с бета-адреноблокаторами не рекомендуется.

Не рекомендуется одновременное применение дорзоламида и пероральных ингибиторов карбоангидразы.

Прекращение лечения

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

Нарушения со стороны роговицы

Применяемые в офтальмологии бета-адреноблокаторы могут вызывать сухость глаза. Пациентам с нарушениями со стороны роговицы лекарственное средство должно назначаться с осторожностью. Пациенты с низким количеством эндотелиальных клеток имеют повышенный риск развития отека роговицы.

Исследования действия Р-Дорзакта у пациентов с острой закрытоугольной глаукомой не проводились.

Р-Дорзакт содержит консервант бензалкония хлорид, поэтому лицам, носящим жесткие контактные линзы, следует снять их перед использованием препарата и вставить их заново не ранее, чем через 15 минут после инстилляций. Нельзя применять лекарственное средство при ношении мягких контактных линз, поскольку бензалкония хлорид способен накапливаться на линзах и оказывать негативное влияние на глаз.

Сообщалось об отеке роговицы и необратимой декомпенсации роговицы при использовании дорзоламида у пациентов с ранее имевшимися хроническими дефектами роговицы и/или которым проводили внутриглазную операцию. Вероятность развития отека роговицы также повышается. Следует соблюдать меры предосторожности при назначении Р-Дорзакт этим группам пациентов.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛОРУССИИ

Мочекаменная болезнь

Риск развития уrolитиаза у пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе может повышаться при применении Р-Дорзакта, т.к. в его состав входит ингибитор карбоангидразы, который при местном применении может абсорбироваться и проникать в системный кровоток.

Оперативное вмешательство

Необходимость отмены бета-адреноблокаторов в случае предстоящего обширного оперативного вмешательства не доказана. При необходимости в ходе операции эффекты бета-адреноблокаторов можно устранить путем применения достаточных доз адреномиметиков.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В виду того, что дорзоламид может вызвать головокружение и ухудшение зрения, в период лечения, особенно в начале, следует избегать потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью концентрации внимания и повышенной скорости психомоторных реакций.

Применение при беременности и лактации

Р-Дорзакт противопоказан при беременности и в период лактации. В случае применения в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Применение в педиатрии

Р-Дорзакт противопоказан детям до 18 лет.

Передозировка

Данные по передозировке отсутствуют.

Описаны случаи неумышленной передозировки глазных капель, содержащих тимолола малеат, с развитием системных эффектов передозировки бета-адреноблокаторов системного использования: головокружение, головная боль, одышка, брадикардия, бронхоспазм, остановка сердца.

Наиболее ожидаемыми симптомами передозировки дорзоламида являются нарушение электролитического баланса, развитие ацидоза, возможные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специфических исследований взаимодействия Р-Дорзакта с другими лекарственными средствами не проводилось.

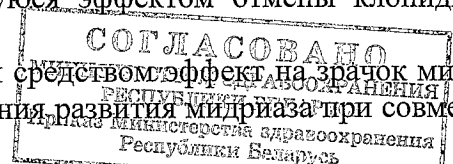
Существует возможность усиления гипотензивного эффекта и/или выраженной брадикардии при совместном применении офтальмологического раствора тимолола малеата и системных блокаторов кальциевых каналов, катехоламин-истощающих средств, бета-адреноблокаторов, антиаритмических средств (включая амиодарон), гликозидов наперстянки, парасимпатомиметиков, опиоидных анальгетиков и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО).

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

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

Несмотря на то, что при монотерапии лекарственным средством эффект на зрачок минимален или отсутствует, существуют единичные описания развития миозина при совместном применении тимолола малеата и адреналина.

Не рекомендуется совместное применение Р-Дорзакта и системных ингибиторов карбоангидразы. Дорзоламид может проникать в системный кровоток и вызывать системные изменения, в ряде случаев влияющие на взаимодействие с другими лекарственными сред-



ствами (например, вызывать токсичность, связанную с терапией салицилатами в больших дозах). Возможность таких явлений должна приниматься во внимание у пациентов, получающих терапию Р-Дорзакта.

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

После вскрытия флакона хранить при температуре не выше 25°C и использовать в течение 28 дней.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту врача.

Упаковка

5 мл лекарственного средства в полиэтиленовом белом флаконе. Флакон укупоривают белым наконечником-капельницей, завинчивающимся белым колпачком с кольцом для контроля первого вскрытия флакона.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, <http://www.rebpharma.by>.

