

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДОМИЗИА ДУО, 20 мг/мл + 5 мг/мл, капли глазные

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дорзоламид + тимолол

1 мл глазных капель содержит дорзоламида гидрохлорида 22,26 мг (в пересчете на дорзоламид – 20,00 мг); тимолола малеата 6,83 мг (в пересчете на тимолол – 5,00 мг).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачная, бесцветная или с коричневатым оттенком слегка вязкая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат ДОМИЗИА ДУО показан к применению у взрослых с 18 лет для лечения повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и псевдоэксфолиативной глаукоме при недостаточной эффективности монотерапии или офтальмогипертензии при недостаточном ответе на лечение бета-адреноблокаторами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Препарат применяется местно в виде инстилляций в конъюнктивальную полость по 1 капле 2 раза в сутки.

В случае, если ДОМИЗИА ДУО назначается в качестве замены другого офтальмологического препарата для лечения глаукомы, последний следует отменить за день до начала терапии препаратом ДОМИЗИА ДУО.

В случае совместного использования с другим местным офтальмологическим препаратом ДОМИЗИА ДУО следует применять с интервалом не менее 10 минут.

Пациентов следует предупредить о необходимости вымыть руки перед применением и не допускать контакта флакона с глазом или окружающими тканями, поскольку это может привести к травме глаза (см. инструкцию по применению флакона-капельницы).

Пациентов также следует предупредить, что при неправильном применении офтальмологические растворы могут подвергаться загрязнению обычными бактериями, которые могут вызывать инфекционные заболевания глаз. Применение контаминированных глазных капель может привести к серьезному повреждению глаз и последующей потере зрения.

Для уменьшения системной абсорбции с последующим уменьшением системного побочного действия и увеличения местной эффективности препарата после закапывания рекомендуется зажать носослезный канал или закрыть веки на 2 минуты.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Разницы в эффективности и безопасности препарата ДОМИЗИА ДУО у лиц пожилого возраста по сравнению с более молодыми пациентами выявлено не было. Тем не менее, не следует исключать возможности более высокой чувствительности к препарату у некоторых пожилых пациентов (см. раздел 4.4).

Дети

Препарат ДОМИЗИА ДУО противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет. (см. раздел 4.3.)

Эффективность у пациентов детского возраста не установлена.

Безопасность у пациентов в возрасте до 2 х лет не установлена.

Имеющиеся данные не позволяют сделать вывод о возможности применения препарата в педиатрической популяции до 18 лет.

Способ применения

Местно.

Капли закапываются в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (или обоих глаз).

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

ДОМИЗИА ДУО представляет собой стерильный раствор, поэтому пациенты должны быть проинструктированы, как правильно пользоваться флаконом-капельницей.

Перед закапыванием глазных капель:

– При первом применении, прежде чем закапать капли в глаза, следует потренироваться закапывать по одной капле из флакона в воздух, подальше от глаз, медленно сжимая флакон.

– Когда пациент уверен, что он может закапать по одной капле за один раз, следует выбрать удобное положение для закапывания капель (сидя, лежа на спине или стоя перед зеркалом). Если капля не попала в глаз, следует закапать препарат снова.

Инструкция по применению флакона-капельницы:

1. Для прокола горловины повернуть, приложив некоторое усилие, колпачок по часовой стрелке до упора нижнего края колпачка в корпус флакон-капельницы.
2. После прокола горловины повернуть колпачок против часовой стрелки и снять его.
3. Закапать в глаза капли, нажав на корпус флакон-капельницы.
4. Закрывать флакон-капельницу, для этого надеть колпачок и повернуть его по часовой стрелке до упора нижнего края колпачка в корпус флакон-капельницы.

Не следует прикасаться кончиком флакона-капельницы к какой-либо поверхности, чтобы избежать загрязнения флакона-капельницы и его содержимого.

Флакон-капельницу необходимо закрывать после каждого использования.

4.3. Противопоказания

- Гиперреактивность дыхательных путей, включая бронхиальную астму или бронхиальную астму в анамнезе или тяжелую хроническую обструктивную 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 (КК меньше 30 мл/мин) или гиперхлоремический ацидоз.
- Дистрофические процессы в роговице.
- Беременность (см. раздел 4.6).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Гиперчувствительность к дорзоламиду или тимололу, или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 18 лет, так как имеющиеся данные не позволяют сделать вывод о возможности применения препарата в педиатрической популяции до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы

Как и другие офтальмологические препараты, используемые местно, тимолол всасывается в системный кровоток. Поскольку входящий в состав препарата тимолол является бета-адреноблокатором, побочные действия, развивающиеся при системном применении бета-адреноблокаторов, могут отмечаться при местном применении препарата. Частота системных побочных реакций после офтальмологического применения бета-адреноблокаторов ниже, чем при их системном применении. Меры по снижению системной абсорбции указаны в разделе 4.2.

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, и возможность применения других препаратов должна быть рассмотрена. 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 I степени бета-адреноблокаторы следует назначать с осторожностью.

Нарушения со стороны сосудов

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 и случаях сердечной недостаточности с летальным исходом на фоне применения глазных капель тимолола малеата.

Пациентам с хронической обструктивной 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 препарата у пациентов с печеночной недостаточностью, в связи с чем препарат у таких пациентов должен применяться с осторожностью.

Аллергия и гиперчувствительность

Как и другие офтальмологические препараты для местного применения, препарат ДОМИЗИА ДУО может абсорбироваться в системный кровоток. Дорзоламид содержит сульфонамидную группу, которая также встречается в сульфаниламидах. Таким образом, при местном применении могут возникать такие же типы побочных реакций, которые были обнаружены при системном введении сульфаниламидов, включая такие тяжелые реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический 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 ДОМИЗИА ДУО.

У пациентов с атопией 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.

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом

Бета-адреноблокаторы должны назначаться с осторожностью пациентам, предрасположенным к спонтанной гипогликемии или пациентам с сахарным диабетом (особенно с лабильным течением сахарного диабета), на фоне приема инсулина или пероральных гипогликемических препаратов. 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 бета-адреноблокаторов из-за риска развития тиреотоксического криза.

Нарушения со стороны роговицы

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

Анестезия при хирургических вмешательствах

Офтальмологические препараты, содержащие бета-блокаторы, могут блокировать системное действие бета-адреномиметиков, например, адреналина. Анестезиолога необходимо проинформировать о том, что пациент получает тимолол.

Терапия бета-блокаторами может усугубить симптомы тяжелой миастении гравис.

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 препарата ДОМИЗИА ДУО нарушений кислотно-щелочного баланса не наблюдалось, были редкие сообщения о случаях мочекаменной болезни. Поскольку препарат ДОМИЗИА ДУО 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.

Сопутствующая терапия

При использовании препарата дорзоламид + тимолол пациентами, которые принимают системные бета-адреноблокаторы, необходимо учитывать возможное взаимное усиление фармакологического действия препаратов как в отношении известных системных эффектов бета-адреноблокаторов, так и в отношении снижения внутриглазного давления.

Совместное применение препарата с другими бета-адреноблокаторами не рекомендуется. Одновременное применение дорзоламида и ингибиторов карбоангидразы для перорального приема не рекомендуется.

Прекращение лечения

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

Разное

Пациентам с острой закрытоугольной глаукомой помимо назначения средств, снижающих внутриглазное давление, требуется проведение других терапевтических мероприятий. Исследования действия препарата ДОМИЗИА ДУО у пациентов с острой закрытоугольной глаукомой не проводились.

На фоне применения дорзоламида были зарегистрированы случаи отека роговицы и необратимое нарушение функции роговицы у пациентов с хроническими заболеваниями роговицы и/или предшествующим внутриглазным оперативным вмешательством. У пациентов

с низким количеством эндотелиальных клеток повышен риск развития отека роговицы. Пациентам с нарушениями со стороны роговицы препарат должен назначаться с осторожностью.

Сообщалось об отслойке сосудистой оболочки глаза в случае применения водных растворов офтальмологических 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 офтальмологической форме тимолола малеата после продолжительной терапии. Однако, в клинических исследованиях, в которых наблюдалось 164 пациента в течение по меньшей мере трех лет, после первоначальной стабилизации существенного различия средних значений ВГД не отмечалось.

Контактные линзы

Не изучалось применение препарата дорзоламид + тимолол, у пациентов, которые носят контактные линзы.

Пациенты пожилого возраста

49% пациентов в клинических исследованиях препарата были в возрасте 65 лет и старше, 13% пациентов — в возрасте 75 лет и старше. Разницы в эффективности и безопасности препарата в этих возрастных группах по сравнению с более молодыми пациентами не было. Тем не менее, не следует исключать возможности более высокой чувствительности к препарату у некоторых пожилых пациентов.

Вспомогательные вещества

В состав препарата ДОМИЗИА ДУО 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 обесцвечивать 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.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Специфических исследований взаимодействия препарата ДОМИЗИА ДУО с другими лекарственными средствами не проводилось.

В клиническом исследовании глазных капель дорзоламид + тимолол, раствор применялся одновременно со следующими препаратами системного действия без признаков нежелательных взаимодействий: ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе аспирин и гормоны (например, эстроген, инсулин, тироксин).

Существует вероятность дополнительных эффектов, приводящих у гипотензии и/или выраженной брадикардии при совместном применении офтальмологического раствора тимолола малеата и системных блокаторов кальциевых каналов, катехоламин-истошающих средств, бета-адреноблокаторов, антиаритмических средств (включая — амиодарон), гликозидов наперстянки, парасимпатомиметиков, опиоидных анальгетиков и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО).

При совместном применении тимолола и ингибиторов изофермента СУР2D6 (например, хинидин, флуоксетин, пароксетин) сообщалось о потенцированном эффекте системной блокады бета-адренорецепторов (например, снижение частоты сердечных сокращений, депрессия).

Несмотря на то, что при монотерапии препаратом (лекарственная форма с наличием консерванта) эффект на зрачок минимален или отсутствует, имеются единичные случаи развития мириаза при совместном использовании бета-блокаторов для офтальмологического применения и адреналина (эпинефрина).

Бета-блокаторы могут усиливать гипогликемический эффект противодиабетических препаратов.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Не следует принимать глазные капли ДОМИЗИА ДУО в период беременности.

Дорзоламид

Отсутствуют адекватные клинические данные о применении препарата при беременности.

У кроликов дорзоламид вызывал тератогенный эффект при дозах, токсичных для беременных самок.

Тимолол

Адекватных данных о применении тимолола у беременных женщин нет. Тимолол не следует применять во время беременности за исключением случаев явной необходимости. Меры по снижению системной абсорбции указаны в разделе «Способ применения и дозы». Эпидемиологические исследования не выявили мальформационных эффектов, но выявили риск задержки внутриутробного роста плода в случае перорального приема бета-адреноблокаторов. Кроме того, объективные и субъективные симптомы блокады бета-рецепторов (например, брадикардия, гипотония, респираторный дистресс и гипогликемия) наблюдались у новорожденных, если до родов применялись бета-адреноблокаторы. Если этот лекарственный препарат применяется до родов, новорожденный требует тщательного наблюдения в первые дни жизни.

Грудное вскармливание

Неизвестно, экскретируется ли дорзоламид в материнское молоко. У крыс, получавших дорзоламид в период лактации, наблюдалось снижение веса тела у потомства.

Бета-адреноблокаторы экскретируются в грудное молоко. Однако, при терапевтической дозе тимолола, применяемого в виде глазных капель, маловероятно, чтобы в грудном молоке появилось достаточное его количество, чтобы вызвать клинические симптомы блокады бета-рецепторов у младенца.

Меры по снижению системной абсорбции указаны в разделе «Способ применения и дозы». Если требуется применение глазных капель ДОМИЗИА ДУО, то кормить грудью не рекомендуется.

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

Лекарственный препарат оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Исследования по влиянию на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами не проводилось.

Существуют возможные побочные действия, например, нечеткость зрения, которые могут повлиять на способность пациентов управлять транспортными средствами и/или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Среди наиболее частых побочных эффектов имели место чувство жжения или зуда в глазу, искажение вкуса, эрозии роговицы, инъекции конъюнктивы, нечеткость зрения, слезотечение.

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс систем органов (MedDRA)	Состав	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тимолола малеат, капли глазные					легкое снижение гемоглобина*, гематокрита*	
Нарушения со стороны иммунной системы	Домизиа ДУО				признаки и симптомы системных аллергических реакций, включая ангионевротический отек, крапивницу, зуд, сыпь, анафилаксию		
	Дорзоламида гидрохлорид, капли глазные				системные аллергические реакции, включающие ангиоотек, бронхоспазм, уртикарную сыпь и зуд		
	Тимолола малеат, капли глазные				признаки и симптомы аллергических реакций, включая ангионевротический отек, крапивницу, локализованную и генерализованную сыпь, анафилаксию		зуд
Нарушения метаболизма и питания	Тимолола малеат, капли глазные						гипогликемия
Психические нарушения	Тимолола малеат, капли глазные			депрессия*	бессонница*, ночные кошмары*, потеря памяти		галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Дорзоламида гидрохлорид, капли глазные		головная боль*		головокружение*, парестезия*		

Класс систем органов (MedDRA)	Состав	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	Тимолола малеат, капли глазные		головная боль*	головокружение*, обморок*	парестезия*, усугубление признаков и симптомов миастении гравис, снижение либидо*, инсульт*, ишемия мозга		
Нарушения со стороны органа зрения	Доми-зиа ДУО	жжение и покрасление	инъекция конъюнктивы, затуманивание зрения, эрозии роговицы, зуд глаз, слезотечение				
	Дорзо-ламида гидрохлорид, капли глазные		воспаление века*, раздражение века*	иридоциклит*	раздражение, включая покраснение*, боль*, образование корок на веках*, преходящая миопия (которая разрешилась после прекращения терапии), отек роговицы*, гипотония глаза*, отслойка сосудистой оболочки (после хирургических вмешательств по восстановлению оттока внутриглазной жидкости)*		ощущение инородного тела в глазу
	Тимолола малеат, капли глазные		признаки и симптомы раздражения глаз, включая блефарит*, кератит*, снижение чувствительности роговицы и сухость глаз*	нарушения зрения, включая изменения рефракции (в некоторых случаях из-за отмены миотической терапии)*	птоз, диплопия, отслойка сосудистой оболочки (после хирургических вмешательств по восстановлению оттока внутриглазной жидкости)* (см. «Особые указания»)		зуд, слезотечение, покраснение, помутнение зрения, эрозия роговицы
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Тимолола малеат, капли глазные				звон в ушах*		

Класс систем органов (MedDRA)	Состав	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	Доми- зиа ДУО						уча- щен- ное серд- цебие- ние
	Тимо- лола малеат, капли глазные			брадикардия*	боль в груди*, сердцебиение*, отек*, аритмия*, за- стойная сердечная недостаточность*, остановка сердца*, блокада сердца		атрио- вен- трику- лярная бло- када*, сер- дечная недо- статоч- ность
Нарушения со стороны сосудов	Дорзо- ламида гидро- хлорид, капли глазные				носовое кровоте- чение		
	Тимо- лола малеат, капли глазные				гипотония*, хро- мота, синдром Рейно*, похолода- ние кистей рук и ног*		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Доми- зиа ДУО		синусит		одышка, дыхатель- ная недостаточ- ность, ринит, редко бронхоспазм		
	Тимо- лола малеат, капли глазные			одышка*	бронхоспазм (пре- имущественно у пациентов с пред- шествующей брон- хообструктивной патологией), ка- шель*		боль в груди, отек лег- ких*, хрипы*
	Дорзо- ламида гидро- хлорид, капли глазные				носовое кровоте- чение*		одышк а
Желудочно-кишечные нарушения	Доми- зиа ДУО	дис- ге- взия					
	Дорзо- ламида гидро- хлорид, капли глазные		тошнота		раздражение в горле, сухость во рту		
	Тимо- лола малеат, капли			тошнота*, диспепсия	диарея, сухость во рту*		дисге- взия, боли в

Класс систем органов (MedDRA)	Состав	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	глазные						животные рвота*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Доми- зиа ДУО				контактный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз		
	Дорзо- ламида гидро- хлорид, капли глазные				сыпь*		
	Тимо- лола малеат, капли глазные				алопеция*, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза*,		кожная сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Тимо- лола малеат, капли глазные				системная красная волчанка		ми- алгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Доми- зиа ДУО			уролитиаз			нару- шения моче- испус- кания*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Тимо- лола малеат, капли глазные				болезнь Пейрони*, снижение либидо		сексу- альная дис- функ- ция*
Лабораторные и инструментальные данные							опи- саны легкое повы- шение оста- точ- ного азота, калия, моче- вой кис- лоты и триг- лице- ридов плазм ы

Класс систем органов (MedDRA)	Состав	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
							крови; холестерина, липопротеинов высокой плотности, однако указанные изменения не прогрессировали и клинически не проявлялись*

*Как показало постмаркетинговое наблюдение, указанные выше побочные реакции наблюдались также и при применении препарата

фиксированной комбинации дорзоламида и тимолола.

**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 Домизиа Дуо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Данные по случайной или преднамеренной передозировке у человека при случайном или преднамеренном проглатывании препарата ДОМИЗИА ДУО отсутствуют.

Симптомы

Описаны случаи неумышленной передозировки глазных капель тимолола малеата с развитием системных эффектов передозировки бета-адреноблокаторов системного использования: головокружение, головная боль, одышка, брадикардия, бронхоспазм, остановка сердца. Наиболее ожидаемыми симптомами передозировки дорзоламида являются нарушение электролитного баланса, развитие ацидоза, возможные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы.

Доступна лишь ограниченная информация о передозировке у человека при случайном или преднамеренном приеме дорзоламида гидрохлорида внутрь. Имеются сообщения о появлении сонливости после перорального приема. При местном применении зарегистрированы следующие явления: тошнота, головокружение, головная боль, усталость, необычные сновидения и дисфагия.

Лечение

Лечение передозировки симптоматическое и поддерживающее. Следует контролировать уровень электролитов в сыворотке крови (особенно K^+) и уровень pH плазмы крови. Тимолол не выводится при помощи диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: S01ED51

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

ДОМИЗИА ДУО содержит два действующих компонента: дорзоламида гидрохлорид и тимолола малеат, каждый из которых уменьшает повышенное внутриглазное давление за счет снижения секреции внутриглазной жидкости, но посредством различных механизмов действия. Совместное действие этих веществ в составе комбинированного препарата ДОМИЗИА ДУО приводит к более выраженному снижению внутриглазного давления.

Дорзоламида гидрохлорид является селективным ингибитором карбоангидразы II. Ингибирование карбоангидразы II цилиарного тела приводит к снижению секреции внутриглазной жидкости, что в свою очередь приводит к замедлению транспорта натрия и жидкости.

Тимолола малеат является неселективным бета-адреноблокатором. Хотя точный механизм действия тимолола малеата в снижении внутриглазного давления до сих пор не установлен, ряд исследований показал преимущественное снижение образования внутриглазной жидкости, а также незначительное усиление ее оттока.

Совместное действие этих веществ приводит к дополнительному снижению внутриглазного давления (ВГД) по сравнению с монотерапией каждым из компонентов.

При местном применении ДОМИЗИА ДУО снижает повышенное внутриглазное давление, связанное или не связанное с глаукомой. Повышенное внутриглазное давление является фактором риска в патогенезе повреждения зрительного нерва и выпадения полей зрения при глаукоме. Данный лекарственный препарат снижает внутриглазное давление без таких частых побочных эффектов миотических препаратов, как ночная слепота, спазм аккомодации и констрикция зрачков.

Клиническая эффективность и безопасность

При обследовании глаз у пациентов, получавших комбинацию дорзоламид + тимолол обнаружена значительно более низкая частота прогрессирования дефектов поля зрения в течение 5 лет.

Среднее снижение ВГД при назначении препарата достигает 30% от исходного уровня. В сравнении с отдельным назначением дорзоламид и тимолола малеата статистически достоверное дополнительное снижение уровня ВГД достигалось в 83% случаев, и в случае перехода с монотерапии бета-блокаторами на фиксированную комбинацию также наблюдалось дополнительное снижение уровня офтальмотонуса.

Так, в рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 335 пациентов с глаукомой или офтальмогипертензией, в группе пациентов, получавших терапию фиксированной комбинацией дорзоламид + тимолол через 3 месяца лечения среднее снижение ВГД от исходного уровня составило 27,4% (-7,7 мм рт.ст.), что превосходило среднее снижение ВГД при применении монокомпонентной комбинации по отдельности. При проведении многочисленных исследований было отмечено положительное влияние лечения данной комбинацией на гемодинамику глаза. Также были получены данные о способности фиксированной комбинации дорзоламид + тимолол усиливать перфузию капилляров сетчатки и диска зрительного нерва, а также о нарастании данного эффекта на фоне длительной терапии.

В клинических исследованиях побочных эффектов, свойственных исключительно этому комбинированному препарату, не наблюдалось. Побочные реакции ограничивались уже известными побочными эффектами дорзоламида гидрохлорида и/или тимолола малеата. В целом системные побочные эффекты были слабо выражены и не приводили к отмене препарата.

В клинических исследованиях препарат назначался 1035 пациентам. Приблизительно у 2,4% пациентов препарат был отменен в связи с местными побочными реакциями со стороны глаза. Приблизительно у 1,2% пациентов препарат был отменен из-за местных аллергических реакций.

5.2. Фармакокинетические свойства

Дорзоламида гидрохлорид

В отличие от ингибиторов карбоангидразы для приема внутрь, при местном применении дорзоламида гидрохлорида действующее вещество оказывает свои эффекты непосредственно на глаз в значительно более низких дозах и, соответственно, с меньшим системным воздействием. В клинических исследованиях это привело к уменьшению ВГД без нарушений кислотно-основного равновесия или изменений электролитов, что является характерным для пероральных ингибиторов карбоангидразы.

Абсорбция

При местном применении дорзоламид проникает в системный кровоток.

Распределение

Около 33% дорзоламида связывается с белками плазмы крови. Для оценки потенциального системного ингибирования карбоангидразы при местном применении измеряли концентрации действующего вещества и его метаболита в эритроцитах и плазме, а также ингибирования карбоангидразы в эритроцитах. При длительном применении дорзоламид накапливается в эритроцитах в результате селективного связывания с карбоангидразой II, поддерживая чрезвычайно низкие концентрации свободного препарата в плазме.

Биотрансформация

В результате метаболизма дорзоламида образуется единственный N-деэтильный метаболит, который менее выраженно блокирует карбоангидразу по сравнению с начальной его формой, однако в то же время ингибирует карбоангидразу I - менее активный изоэнзим. Метаболит также накапливается в эритроцитах, где связывается главным образом с карбоангидразой I типа.

Элиминация

Дорзоламид выводится с мочой в неизменном виде и в виде метаболита. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 4 месяцев.

Линейность (нелинейность)

После прекращения применения препарата дорзоламид нелинейно вымывается из эритроцитов, что сначала приводит к быстрому снижению его концентрации, а затем элиминация замедляется.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При приеме дорзоламида внутрь, с целью моделирования максимального системного воздействия во время длительного местного применения, равновесное состояние достигалось через 13 недель. При этом в плазме фактически не было обнаружено свободного препарата или его метаболитов. Ингибирование карбоангидразы эритроцитов было недостаточным для того, чтобы достичь фармакологического эффекта на функцию почек и дыхания. Схожие фармакокинетические результаты наблюдались при длительном местном применении дорзоламида гидрохлорида. Тем не менее, у некоторых пожилых пациентов с почечной недостаточностью (клиренсом креатинина 30-60 мл/мин) были выявлены более высокие концентрации метаболита в эритроцитах, однако это не имело клинического значения.

Тимолола малеат

Абсорбция

При местном применении тимолола малеат проникает в системный кровоток.

Распределение

После инстилляций глазных капель максимальная концентрация тимолола в водянистой влаге глаза достигается через 1-2 часа, в системном кровотоке – через 30-120 минут. Тимолол незначительно связывается с белками плазмы крови (около 60%).

Концентрация тимолола в плазме изучалась у 6 пациентов при местном применении глазных капель тимолола малеата 0,5% дважды в день. Средняя пиковая концентрация после утренней дозировки составила 0,46 нг/мл, после дневной дозировки — 0,35 нг/мл. Гипотензивный эффект наступает через 20 минут после инстилляций, достигает максимума через 2 часа и продолжается не менее 24 часов.

Биотрансформация

Тимолол частично подвергается метаболизму в печени. Около 60-80% подвергается метаболизму в плазме крови.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) тимолола после местного применения в виде глазных капель составляет 30 минут. Выводится действующее вещество и его метаболиты почками.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензалкония хлорид,
Натрия цитрат,
Гипромеллоза,
Маннитол,
Натрия гидроксида раствор,
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Вскрытый флакон-капельницу использовать в течение 30 суток.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке (1 или 2, или 3 флакона-капельницы в пачке) при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флакон-капельницу с винтовой горловиной и колпачком полимерным навинчиваемым.

На флакон-капельницу наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 или 2, или 3 флакона-капельницы вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество "Отисифарм" (АО "Отисифарм"), Россия

123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, эт. 12, пом. II, ком. 29,
тел.: +7 (800) 775-98-19,
факс: +7 (495) 221-18-02,
адрес электронной почты: info@otcpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество "Отисифарм" (АО "Отисифарм"), Россия

123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, эт. 12, пом. II, ком. 29,

тел.: +7 (800) 775-98-19,

факс: +7 (495) 221-18-02,

адрес электронной почты: info@otcpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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