

ТИЗОПТАН® TIZOPTAN®

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ЛП-005640

Торговое наименование препарата: Тизоптан®

Группировочное наименование: биматопрост+тимолол

Лекарственная форма: капли глазные

Состав:

1 мл препарата содержит:

действующие вещества: биматопрост 0,3 мг, тимолола малеат 6,83 мг (эквивалентно тимололу 5 мг);

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид 0,05 мг, лимонной кислоты моногидрат 0,14 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат 2,68 мг, натрия хлорид 6,8 мг, натрия гидроксид до pH 7,3, хлористоводородная кислота до pH 7,3, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный, от бесцветного до слегка желтоватого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоглаукомное средство комбинированное (простагландин F2-альфа аналог синтетический + бета-адреноблокатор)

Код АТХ: S01ED51

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Тизоптан® – комбинированный лекарственный препарат, входящие в его состав биматопрост и тимолол снижают внутриглазное давление (ВГД) за счет сочетанного взаимодействия, приводя к значительно более выраженному гипотензивному эффекту по сравнению с эффектом каждого из компонентов в отдельности. Биматопрост относится к синтетическим простамидам, по химической структуре сходен с простагландином F2 α (PGF2 α). Биматопрост не оказывает влияния ни на один из известных типов рецепторов простагландина. Гипотензивное действие биматопроста осуществляется за счет усиления оттока внутриглазной жидкости через трабекулу и по увеосклеральному пути глаза.

Тимолол – неселективный бета-адреноблокатор, не обладает внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью.

Тимолол снижает ВГД за счет уменьшения образования внутриглазной жидкости. Точный механизм действия не установлен, возможно, он связан с угнетением синтеза циклического

аденозинмонофосфата (ц-АМФ) и вызывается эндогенной стимуляцией бета-адренергических рецепторов.

Фармакокинетика

Тизоптан®

Системная абсорбция препарата минимальна, не отличается как при комбинированном лечении, так и при инстилляци каждого из компонентов препарата в отдельности.

В двух исследованиях продолжительностью 12 месяцев не отмечено системной кумуляции ни одного из действующих веществ.

Биматопрост

В исследованиях *in vitro* показано, что биматопрост проникает в радужную оболочку глаза и склеру. При инстилляци 0,03% раствора биматопроста по 1 капле в оба глаза один раз в сутки в течение 2 недель максимальная концентрация (C_{max}) биматопроста в плазме крови достигается в течение 10 минут после применения, и в течение 1,5 ч его концентрация в плазме крови снижается до нижнего предела определения (0,025 нг/мл) средние значения C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-24} ч) биматопроста были близки на 7 и 14 день применения, и составляли 0,08 нг/мл и 0,09 нг*ч/мл соответственно, указывая на то, что равновесная концентрация биматопроста достигается в течение первой недели применения.

Биматопрост умеренно распределяется в тканях, и системный объем распределения при достижении равновесной концентрации препарата составляет 0,67 л/кг. Биматопрост находится преимущественно в плазме крови. Связь биматопроста с белками плазмы крови составляет приблизительно 88%. Биматопрост подвергается окислению, N-деэтилированию и глюкуронированию с образованием различных метаболитов.

Биматопрост выводится преимущественно почками. Около 67% препарата, введенного внутривенно здоровым добровольцам, выводилось с мочой, а 25% – через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Период полувыведения ($T_{1/2}$) биматопроста, определенный после его внутривенного введения, составил приблизительно 45 минут; а общий клиренс – 1,5 л/ч/кг.

У пожилых больных:

При применении биматопроста 2 раза в день среднее значение (AUC_{0-24} ч) у пожилых больных составляет 0.0634 нг*ч/мл, что существенно превышает значение данного показателя у здоровых молодых лиц – 0.0218 нг*ч/мл.

Тем не менее, клинической значимости данное отличие не имеет, поскольку системная экспозиция биматопроста при его местном применении у пожилых больных и здоровых молодых лиц остается очень низкой. Кумуляции биматопроста в системной циркуляции не наблюдается, профиль безопасности не отличается у пожилых больных и лиц молодого возраста.

Тимолол

У больных, которым проводилось хирургическое лечение катаракты, после инстилляци глазных капель в виде 0,5% раствора, C_{max} тимолола во внутриглазной жидкости через 1 ч

составила 898 нг/мл. Некоторое количество препарата попадает в системный кровоток и подвергается метаболизму в печени. $T_{1/2}$ тимолола составляет около 4-6 ч. Часть тимолола, подвергнувшись метаболизму в печени, выводится через желудочно-кишечный тракт, а другая его часть и метаболиты выводятся почками. Тимолол в незначительной степени связывается с белками плазмы крови.

Показания к применению

Снижение внутриглазного давления (ВГД) у больных с открытоугольной глаукомой и внутриглазной гипертензией при недостаточной эффективности местного применения препаратов группы бета-адреноблокаторов и аналогов простагландина.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- Синдром повышенной реактивности дыхательных путей, включая бронхиальную астму в стадии обострения и перенесенные эпизоды в анамнезе, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоаурикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени без имплантированного искусственного водителя ритма сердца, клинически выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок;
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью

Нарушения функции печени и почек (препарат недостаточно изучен у данной категории пациентов).

У больных с факторами риска возникновения отека макулы (например, при афакии, псевдофакии, разрыве задней капсулы хрусталика, а также при интраокулярной хирургии, при окклюзии вен сетчатки, при воспалительных заболеваниях глаз и при диабетической ретинопатии).

У пациентов с активным внутриглазным воспалением (например, увеит), поскольку воспаление может усилиться.

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легкой и средней степени, и только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

У пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени из-за негативного воздействия на время внутрисердечной проводимости.

У пациентов с заболеваниями роговицы, поскольку может индуцировать синдром сухого глаза. У пациентов с сахарным диабетом (нестабильного течения) и нарушением толерантности к глюкозе, поскольку входящий в состав препарата Тизоптан® бета-адреноблокатор тимолол может маскировать признаки гипогликемии.

У больных с воспалительными изменениями глаз, неоваскулярной, воспалительной, закрытоугольной глаукомой, врожденной глаукомой или узкоугольной глаукомой (нет данных по изучению эффективности и безопасности).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватные данные по использованию фиксированной комбинации биматопрост/тимолол у беременных женщин отсутствуют. Тизоптан® при беременности следует применять только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Адекватных и строго контролируемых исследований комбинации биматопрост+тимолол у беременных женщин не проводилось. В исследованиях на животных получены данные по репродуктивной токсичности при высоких дозах биматопроста.

Эпидемиологические исследования не выявили врожденных пороков развития плода, но установили риск задержки внутриутробного развития плода при приеме внутрь препаратов группы бета-адреноблокаторов. В тех случаях, когда пациентки принимали бета-адреноблокатор до момента родоразрешения, у новорожденных отмечались характерные для этой группы препаратов клинические симптомы (например, брадикардия, гипотензия, респираторный дистресс-синдром и гипогликемия). В случае применения препарата Тизоптан® вплоть до родов, необходимо наблюдение за состоянием новорожденного в течение первых дней жизни. В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность тимолола при использовании доз, значительно превышающих назначаемых в клинической практике. Таким образом, Тизоптан® не рекомендуется применять во время беременности, за исключением случаев особой необходимости.

Бета-блокаторы проникают в грудное молоко. Однако, при применении тимолола в виде глазных капель в терапевтических дозах маловероятно развитие клинических симптомов у детей, ввиду отсутствия достаточного количества препарата в грудном молоке.

Неизвестно, проникает ли биматопрост в грудное молоко у человека, но установлено, что он содержится в молоке лактирующих крыс. Тизоптан® не следует применять у женщин в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Рекомендуемые дозы у взрослых (включая больных пожилого возраста)

Одна капля закапывается в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 1 раз в сутки утром или вечером. Препарат следует применять ежедневно в одно и то же время.

В имеющихся литературных данных для препарата биматопрост+тимолол предполагается, что применение вечерней дозы может быть более эффективно для снижения ВГД, чем применение утренней дозы. Тем не менее, следует учитывать возможность следования выбранному режиму.

Если введение препарата пропущено однократно, препарат вводится на следующий день. Не рекомендуется превышать дозу – 1 введение 1 раз в сутки. Если используют более 2 препаратов, необходимо делать 5-ти минутный перерыв между каждой инстилляцией.

При нажатии на область носослезного канала или при закрытии век на 2 минуты системная абсорбция уменьшается, что может привести к уменьшению побочных эффектов и увеличению местного воздействия.

Побочное действие

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований комбинации биматопрост+тимолол, ограничивались ранее отмеченными при отдельном применении действующих веществ биматопроста и тимолола.

Большая часть нежелательных реакций, наблюдавшихся при проведении клинических исследований, представляла собой реакции со стороны органа зрения легкой степени тяжести и

ни одна из них не являлась серьезной. По данным 12-месячного клинического исследования, наиболее частой нежелательной реакцией являлась гиперемия конъюнктивы (в большинстве случаев легкой степени не воспалительной природы), которая наблюдалась приблизительно у 26% пациентов и у 1,5% пациентов являлась причиной прекращения лечения.

Нежелательные реакции представлены ниже в соответствии с вовлеченностью органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100, <1/10$); нечасто ($>1/1000, <1/100$), редко ($>1/10000, <1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена по имеющимся данным).

Следующие нежелательные реакции наблюдались в ходе 12-месячного клинического исследования комбинации биматопрост+тимолол.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности, включая признаки или симптомы аллергического дерматита, ангионевротический отек, аллергические реакции глаз.

Нарушения со стороны психики:

частота неизвестна: бессонница, ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головная боль, головокружение;

частота неизвестна: дисгевзия.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень часто: гиперемия конъюнктивы;

часто: точечный кератит, эрозия роговицы, ощущение жжения, зуд в глазах, ощущения покалывания в глазах, ощущение инородного тела, сухость глаз, покраснение век, боль в глазах, фотофобия, выделения из глаз;

нечасто: иридоциклит, отек конъюнктивы, болезненность век, астигматизм, трихиаз, гиперпигментация радужки, углубление складки века, ретракция века;

частота неизвестна – кистозный макулярный отёк, отёк глаз, размытое зрение.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: брадикардия.

Нарушения со стороны дыхательной системы:

часто: ринит;

нечасто: диспноэ;

частота неизвестна: бронхоспазм (преимущественно у пациентов с существующим бронхоспастическим заболеванием), астма.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: пигментация кожи век, гирсутизм, периокулярная гиперпигментация кожи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

частота неизвестна: утомление.

Как и другие местно применяемые офтальмологические препараты, препарат Тизоптан® (биматопрост+тимолол) всасывается в системный кровоток. Всасывание тимолола может вызывать нежелательные эффекты, похожие на эффекты для системных бета-блокирующих агентов. Количество системных нежелательных реакций после местного применения ниже, чем после системного применения.

Другие нежелательные реакции, которые наблюдались при применении каждого из компонентов препарата и потенциально возможные в период лечения препаратом Тизоптан®:

Биматопрост

Нарушения со стороны органа зрения: аллергический конъюнктивит, потемнение ресниц, блефароспазм, кровоизлияние в сетчатку глаза, увеит, периорбитальная эритема, затуманивание зрения.

Нарушения со стороны сердца: повышение артериального давления, синдром Рейно, похолодание конечностей.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота.

Лабораторные и инструментальные данные: изменения активности ферментов печени.

Тимолол

Нарушения со стороны органа зрения: блефароспазм, кровоизлияние в сетчатку, увеит.

Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: извращение вкуса, тошнота, диарея, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, боль в животе, рвота.

Нарушения со стороны иммунной системы: системные аллергические реакции, включая отек Квинке, крапивницу, очаговые и множественные высыпания, сыпь, анафилаксию.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия.

Нарушения психики: бессонница, депрессия, кошмарные сновидения, потеря памяти.

Нарушения со стороны нервной системы: обмороки, острое нарушение мозгового кровообращения, усиление симптомов миастения gravis, парестезия, ишемия головного мозга.

Нарушения со стороны сердца: атриовентрикулярная блокада, остановка сердца, брадикардия, сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, боль в грудной клетке, сердцебиение, отеки.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: извращение вкуса, тошнота, диарея, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, боль в животе, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза, кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боль в мышцах.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: половая дисфункция, снижение либидо.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения/утомляемость.

Нежелательные реакции на фосфатсодержащие глазные капли

Очень редко сообщалось о случаях кальцификации роговицы при совместном применении с фосфат-содержащими глазными каплями у некоторых пациентов.

Передозировка

При введении препарата Тизоптан® передозировка маловероятна или может быть связана с токсическим воздействием.

Биматопрост

При непреднамеренном приеме препарата Тизоптан® с консервантом внутрь может быть полезна следующая информация: не отмечено симптомов токсического воздействия биматопроста в дозах до 100 мкг/кг/сут в ходе 2-недельного перорального введения в эксперименте на крысах и мышах. Применяемая в исследовании доза, выраженная в мг/м², превышает в 70 раз возможную дозу биматопроста при случайном приеме внутрь содержимого флакона препарата Тизоптан® ребенком с массой тела 10 кг.

Тимолол

При передозировке тимолола могут наблюдаться следующие симптомы: брадикардия, снижение артериального давления, бронхоспазм, головная боль, головокружение, одышка, остановка сердца. В исследованиях показано, что тимолол полностью не выводится при гемодиализе.

Лечение

При передозировке необходимо проведение симптоматической и поддерживающей терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия фиксированной комбинации биматопрост+тимолол не проводилось.

Возможно потенцирование эффектов совместного применения офтальмологических растворов бета-блокаторов и принимаемых внутрь блокаторов «медленных» кальциевых каналов, гуанетидина, бета-адреноблокаторов, парасимпатомиметиков, антиаритмических препаратов (включая амиодарон) и сердечных гликозидов, что проявлялось снижением артериального давления и/или выраженной брадикардией.

Сообщалось о потенцировании системных эффектов бета-блокаторов (например, снижение ЧСС, депрессия) при совместном применении тимолола с ингибиторами CYP2D6 (хинидином, флуоксетином, пароксетином).

Периодически сообщалось о случаях мидриаза при одновременном применении офтальмологических бета-блокаторов и адреналина (эпинефрина).

Пациенты, применяющие Тизоптан® с другими аналогами простагландинов, должны находиться под наблюдением для контроля изменения внутриглазного давления.

Очень редко сообщалось о случаях кальцификации роговицы при совместном применении с фосфатсодержащими глазными каплями у некоторых пациентов со значительными повреждениями роговицы.

Особые указания

Так же, как и другие офтальмологические лекарственные препараты, Тизоптан® может проникать в системный кровоток. Из-за присутствия тимолола, бета-адренергического компонента, могут наблюдаться различные типы нежелательных реакций (со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы и других систем), как при применении системных бета-блокаторов. Частота возникновения нежелательных реакций при местном назначении препарата ниже, чем при системном применении.

Сердечно-сосудистая система

Симптомы сердечной недостаточности должны быть компенсированы до начала применения препарата Тизоптан®. Необходим регулярный контроль состояния больных с тяжелой сердечной недостаточностью, определение частоты сердечных сокращений. Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии, гипертиреоза и вызывать ухудшение течения стенокардии Принцметала, тяжелых периферических и центральных сосудистых нарушений, а также артериальной гипотензии.

Пациентам с тяжелыми периферическими расстройствами кровообращения (например, тяжелые формы болезни Рейно или синдрома Рейно) препарат следует применять с осторожностью.

Респираторная система

При применении тимолола имелись сообщения о побочных эффектах со стороны органов дыхания, включая смертельные исходы вследствие бронхоспазма у больных бронхиальной астмой, а также реже – от сердечной недостаточности.

Другие бета-адреноблокаторы

Тимолол может оказать влияние на внутриглазное давление или усилить действие системных бета-блокаторов у пациентов, уже получающих системный бета-адреноблокатор. Рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами. Также применение двух местных бета-адреноблокаторов не рекомендуется.

Анафилактические реакции

У больных с atopическими проявлениями в анамнезе и тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены дозы эпинефрина (адреналина), которые обычно используются для купирования анафилактических реакций, на фоне применения бета-адреноблокаторов могут быть неэффективны.

Хориоидальная отслойка

Сообщалось о случаях хориоидальной отслойки при применении терапии, снижающей приток внутриглазной жидкости (например, тимолола, ацетазоламида) после фильтрационной хирургии.

Хирургическая анестезия

Офтальмологические препараты с бета-блокирующим действием могут подавлять системные эффекты бета-агонистов, например, адреналина. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении пациентом тимолола.

Печень

У больных с заболеванием печени легкого течения или исходно повышенной активностью ферментов печени – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или общего билирубина, биматопрост не оказывал влияния на функцию печени в течение периода изучения продолжительностью более 24 месяцев. Данные о нежелательных реакциях вследствие влияния тимолола на функцию печени отсутствуют.

Орган зрения

До начала лечения пациентов необходимо информировать о возможном росте ресниц, усилении пигментации кожи век и пигментации радужной оболочки глаз, поскольку эти побочные эффекты установлены в ходе исследований биматопроста и комбинации биматопрост+тимолол. Некоторые изменения могут оказаться постоянными и могут сопровождаться возникновением различий между глазами, если инстилляции препарата проводили только в один глаз. После отмены препарата Тизоптан® пигментация радужной оболочки может остаться постоянной. Через 12 месяцев лечения препаратом Тизоптан® частота пигментации радужной оболочки отмечена у 0,2% больных. А через 12 месяцев лечения только биматопростом в виде глазных капель 1,5%, дальнейшего увеличения частоты данного эффекта не наблюдалось в течение терапии продолжительностью 3 года. Усиление пигментации радужной оболочки глаза обусловлено усилением продукции меланоцитов, а не просто увеличением их количества. Длительность развития эффекта усиления пигментации радужной оболочки глаза неизвестна. Изменение цвета радужной глаза, наблюдаемое при применении биматопроста, может быть невыраженным в период от нескольких месяцев до нескольких лет. Применение препарата не оказывает влияния на невусы или отложения пигмента на радужной оболочке глаза. Сообщалось, что пигментация периорбитальной области у некоторых пациентов носит обратимый характер.

Возможно изменение рефракции (вследствие отмены терапии миотическими средствами в отдельных случаях).

Кожа

Возможен рост волос на тех участках кожи, на которые случайно наносился препарат. Важно применять препарат Тизоптан® строго в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и не допускать попадания препарата Тизоптан® на кожу.

Вспомогательные вещества

Вспомогательное вещество бензалкония хлорид, входящий в состав препарата Тизоптан®, может вызвать раздражение слизистой оболочки глаз и изменение цвета мягких контактных линз. Контактные линзы необходимо снять до введения препарата, надеть их можно через 15 минут после инстилляций. Бензалкония хлорид может вызвать острый кератит и/или токсическую язву роговицы. В связи с этим необходимо наблюдение за состоянием пациента при частом или продолжительном лечении препаратом Тизоптан® у лиц с синдромом «сухого» глаза и при изменениях роговицы.

После вскрытия флакона нельзя исключить возможность микробной контаминации его содержимого, что может привести к воспалительным поражениям глаз. Срок годности препарата после первого вскрытия флакона составляет 28 суток. После истечения указанного времени флакон следует выбросить, даже если раствор полностью не использован.

Рекомендуется записывать на картонной пачке лекарственного препарата дату вскрытия флакона.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами

Возможно преходящее ухудшение зрения после введения препарата, поэтому больной должен подождать до полного восстановления зрения, прежде чем приступить к вождению автомобиля или управлению механизмами.

Форма выпуска

Капли глазные, 0,3 мг/мл + 5 мг/мл.

По 3 мл в полиэтиленовом флаконе вместимостью 5 мл с пробкой-капельницей и завинчивающимся колпачком синего цвета с контролем первого вскрытия. По 1 или 3 флакона с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Капли использовать в течение 28 суток после вскрытия флакона.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Сентисс Фарма Пвт. Лтд.

Виллидж Кхера Нихла, Техсил Налагарх,
р-н Солан, Химачал Прадеш, 174 101, Индия

Адрес для направления претензий:

ООО «Сентисс Рус»

115432, Москва, 4062-й Проектируемый проезд, д.6, строение 16, к.12.

тел.: (495) 229-76-63, факс: (495) 229-76-64