

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ДУОТРАВ®/ DUOTRAV®

Регистрационный номер: ЛСР-007704/09

Торговое название: ДуоТрав®/DuoTrav®.

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование: —

Лекарственная форма: капли глазные.

Состав 1 мл раствора:

Активные вещества:

травопрост 0,04 мг, тимолол 5 мг (в виде тимолола малеата 6,8 мг).

Вспомогательные вещества:

макрогола глицерилгидроксистеарат 1 мг, пропиленгликоль 7,5 мг, борная кислота 3 мг, маннитол 3 мг, натрия хлорид 2,5 мг, полидрония хлорид 0,01 мг, натрия гидроксид и/или кислота хлористоводородная для доведения рН, вода очищенная до 1 мл.

Описание: прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

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

Код АТХ: S01ED51

Фармакологическое действие

Травопрост – синтетический аналог простагландина F2-альфа, является высокоселективным агонистом простагландиновых FP-рецепторов и снижает внутриглазное давление путем увеличения оттока водянистой влаги. Основным механизмом действия препарата связан с увеличением увеосклерального оттока. Не оказывает существенного влияния на продукцию водянистой влаги.

Тимолол – неселективный блокатор бета-адренорецепторов без симпатомиметической активности, не оказывает прямого депрессивного влияния на миокард, не обладает мембраностабилизирующей активностью. При местном применении снижает внутриглазное давление за счет уменьшения образования водянистой влаги и небольшого увеличения ее оттока.

Внутриглазное давление снижается приблизительно через 2 часа после применения, а максимальный эффект достигается через 12 часов. Значительное снижение внутриглазного давления может сохраняться в течение 24 часов после однократного применения препарата.

Фармакокинетика

Травопрост и тимолол абсорбируются через роговицу глаза. В роговице происходит гидролиз травопроста до биологически активной формы – свободной кислоты травопроста. Свободная кислота травопроста быстро выводится из плазмы в течение часа – концентрация в плазме крови снижается ниже порога обнаружения – менее 0,01 нг/мл (может варьироваться от 0,01 до 0,03 нг/мл). Максимальная концентрация (C_{max}) тимолола в плазме крови составляет 1,34 нг/мл и сохраняется до порога обнаружения в течение 12 часов, а T_{max} тимолола достигается в течение 0,69 часа после местного применения. T_{1/2} тимолола составляет 4 часа после местного применения препарата ДуоТрав®.

Метаболизм является основным путем элиминации травопроста и свободной кислоты травопроста. Пути системного метаболизма параллельны путям метаболизма эндогенного простагландина F_{2α}, которые характеризуются восстановлением двойной связи 13-14, окислением 15-гидроксильной группы и β-оксидативным расщеплением звена верхней боковой цепи. Свободная кислота травопроста и ее метаболиты в основном выводятся почками. Менее 2% травопроста обнаруживается в моче в виде свободной кислоты.

Тимолол и образующиеся метаболиты выводятся преимущественно почками. Около 20% тимолола выводится в неизменном виде, остальная часть – в виде метаболитов.

Показания к применению

Снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов резистентных к монотерапии бета-адреноблокаторами или аналогами простагландина.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Реактивное заболевание дыхательных путей, включая бронхиальную астму (или наличие в анамнезе указаний на астму), а также тяжелую хроническую обструктивную болезнь легких.

Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, включая синоатриальную блокаду, атриовентрикулярную блокаду второй или третьей степени без кардиостимулятора, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, аллергический ринит тяжелого течения, дистрофия роговицы, гиперчувствительность к группе бета-адреноблокаторов, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Неоваскулярная, закрытоугольная, узкоугольная глаукома, пигментная и врожденная глаукома, открытоугольная глаукома с псевдоафакией, псевдоэксфолиативная глаукома, острые воспалительные заболевания органа зрения, у пациентов с псевдоафакией при разрыве задней капсулы хрусталика или у пациентов с переднекамерной интраокулярной линзой, у пациентов с риском развития кистозного макулярного отека, ирита, увеита; у пациентов с атопией или с тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе; у пациентов с диабетом лабильного течения и склонностью к гипогликемии; у пациентов с гипертиреозом, стенокардией Принцметала; у пациентов, которым планируется проведение хирургических вмешательств.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Сведения о влиянии препарата ДуоТрав® на фертильность человека отсутствуют. Исследования на животных показали отсутствие влияния травопроста или тимолола на фертильность в дозах, которые более чем в 75 и 21 000 раз соответственно превышали максимальную рекомендованную дозу для офтальмологического использования у человека.

Беременность

Травопрост оказывает негативное фармакологическое действие как на течение беременности, так и на плод или новорожденного.

Данные об использовании препарата ДуоТрав® или компонентов препарата у беременных женщин отсутствуют либо ограничены.

Результаты исследований травопроста на животных показали репродуктивную токсичность. Эпидемиологические исследования при пероральном использовании бета-блокаторов не выявили эффектов, связанных с пороками развития, однако свидетельствуют о риске задержки внутриутробного развития. Кроме того, при использовании системных бета-блокаторов матерью до родов у новорожденных отмечали признаки и симптомы блокирования бета-адренорецепторов (например, брадикардия, гипотензия, угнетение дыхания и гипогликемия).

ДуоТрав® не рекомендуется применять в период беременности. В случае применения лекарственного препарата ДуоТрав® до родов следует осуществлять тщательный мониторинг состояния новорожденного в первые дни жизни.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, экскретируется ли травопрост в лекарственной форме капли глазные в грудное молоко у человека. По результатам исследований на животных показано, что травопрост и его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Тимолол выделяется с грудным молоком, что потенциально может привести к развитию серьезных побочных реакций у младенца, находящегося на грудном вскармливании. Однако, при применении тимолола в терапевтических дозах маловероятно, что в грудном молоке будет присутствовать достаточное количество препарата для развития симптомов блокады бета-адренорецепторов у ребенка. Применение лекарственного препарата ДуоТрав® в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Препарат закапывают по 1 капле в конъюнктивальный мешок глаза 1 раз в сутки, вечером или утром в одно и то же время.

Для уменьшения риска развития системных побочных эффектов рекомендуется после инстилляций препарата пережимать носослезный канал путем надавливания в области его проекции у внутреннего угла глаза.

Если доза препарата была пропущена, то лечение следует продолжить со следующей дозы. Суточная доза препарата не должна превышать 1 капли в конъюнктивальный мешок глаза 1 раз в сутки.

ДуоТрав® может применяться в комбинации с другими местными офтальмологическими препаратами для снижения внутриглазного давления. В этом случае интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут.

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

Флакон необходимо закрывать после каждого использования.

Побочное действие

Общие сведения о профиле безопасности препарата

В ходе клинических исследований с участием 2170 пациентов, которые получали терапию лекарственным препаратом Дуотрав®, наиболее частым нежелательным явлением была конъюнктивальная инъекция (12,0 %).

Табличные данные по нежелательным явлениям

Нижеприведенные нежелательные явления отмечались в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата и классифицированы в соответствии со следующей градацией частоты встречаемости нежелательных явлений: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($\geq 1/10\ 000$); с неизвестной частотой (не может быть установлена на основании имеющихся данных). В каждой группе нежелательные явления перечислены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность
Психические нарушения	Редко	Нервозность
	С неизвестной частотой	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головокружение, головная боль
	С неизвестной частотой	Нарушение мозгового кровообращения, синкопе, парестезия
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Конъюнктивальная инъекция

	Часто	Точечный кератит, боль в глазу, затуманивание зрения, нарушения зрения, синдром «сухого» глаза, зуд глаз, дискомфорт в глазу, раздражение глаз
	Нечасто	Кератит, ирит, конъюнктивит, воспалительные явления во влаге передней камеры, блефарит, светобоязнь, снижение остроты зрения, астигматизм, отек глаз, слезотечение, эритема век, усиление роста ресниц, аллергические явления со стороны глаз, отек конъюнктивы, отек век
	Редко	Эрозия роговицы, мейбомит, субконъюнктивальное кровоизлияние, образование корочек на краях век, трихиаз, дистихиаз
	С неизвестной частотой	Макулярный отек, птоз, нарушения со стороны роговицы
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Брадикардия
	Редко	Аритмия, нарушение сердечного ритма
	С неизвестной частотой	Сердечная недостаточность,

	частотой	тахикардия, боль в груди, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Гипертензия, гипотензия
	С неизвестной частотой	Периферические отеки
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Диспноэ, постназальный синдром
	Редко	Дисфония, бронхоспазм, кашель, раздражение в горле, глоточно-гортанная боль, дискомфорт в носу
	С неизвестной частотой	Астма
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	С неизвестной частотой	Дисгевзия
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Редко	Повышение АЛТ и АСТ
Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Нечасто	Контактный дерматит, гипертрихоз
	Редко	Крапивница, обесцвечивание кожи, алопеция, периокулярная гиперпигментация кожи, алопеция, периокулярная, периорбитальная гиперпигментация кожи,

	С неизвестной частотой	гиперпигментация кожи век Сыпь
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы	Редко	Хроматурия
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Редко	Боль в конечностях
Общие нарушения	Редко	Жажда, повышенная утомляемость

Дополнительные нежелательные явления, которые отмечались в ходе терапии монокомпонентами лекарственного препарата и могут быть отмечены в ходе терапии препаратом Дуотрав®.

Травопрост

Системно-органный класс	Предпочтительный термин (согласно классификации MedDRA)
Нарушения со стороны органа зрения	Увеит, нарушения со стороны конъюнктивы, фолликулез конъюнктивы, гиперпигментация радужки, углубление борозды век
Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Шелушение кожи

Тимолол

Как и другие препараты для местного применения в офтальмологии, тимолол абсорбируется в системный кровоток. Это может вызывать тот же спектр нежелательных явлений, что и при применении пероральных форм бета-адреноблокаторов. Дополнительно приведены нежелательные явления, специфичные для фармакотерапевтической группы бета-адреноблокаторов. Частота встречаемости системных нежелательных явлений после местного офтальмологического применения ниже, чем при системном применении. Меры по снижению системной абсорбции

представлены в разделе «Способ применения и дозы».

Системно-органный класс	Предпочтительный термин MedDRA
Нарушения со стороны иммунной системы	Системные аллергические реакции, включая ангионевротический отек, крапивницу, локальную и генерализованную сыпь, зуд, анафилактический шок
Нарушения со стороны питания и метаболизма	Гипогликемия
Психические нарушения	Бессонница, кошмарные сновидения, потеря памяти
Нарушения со стороны нервной системы	Церебральная ишемия, утяжеление признаков и симптомов миастении gravis
Нарушения со стороны органа зрения	Признаки раздражения глаз (чувство жжения, колющее ощущение, зуд, слезотечение, конъюнктивальная инъекция), отслойка стекловидного тела в послеоперационном периоде фистулизирующих операций органа зрения (см. раздел Особые указания), снижение чувствительности роговицы, диплопия
Нарушения со стороны сердца	Боль в груди, ощущение сердцебиения, отеки, застойная сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада, остановка сердца
Нарушения со стороны сосудов	Феномен Рейно, похолодание конечностей
Нарушения со стороны органов дыхания, органов грудной клетки и средостения	Бронхоспазм (преимущественно у пациентов с существующими бронхоспастическими заболеваниями)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Дисгевзия, тошнота, диспепсия, диарея, сухость во рту, боль в животе, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожножировой клетчатки	Псориазиформная сыпь или утяжеление течения псориаза
Нарушения со стороны мышечной и	Миалгия

соединительной ткани	
Нарушения со стороны репродуктивной системы	Сексуальная дисфункция, снижение либидо
Общие нарушения	Астения

Передозировка

В случае передозировки препарата при местном офтальмологическом применении не ожидается токсических явлений со стороны органа зрения.

Рекомендуется немедленное промывание глаз водой.

При случайном приеме внутрь симптомы передозировки в результате системного воздействия бета-блокаторов могут включать брадикардию, гипотензию, сердечную недостаточность и бронхоспазм, остановку сердца.

Лечение в случае случайного приема препарата внутрь должно включать симптоматическую и поддерживающую терапию. Гемодиализ малоэффективен в отношении выведения тимолола.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований по взаимодействию с другими препаратами не проводилось.

Во время комбинированного лечения ингибиторами цитохрома CYP2D6 (например, хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимололом отмечали случаи усиления системного эффекта бета-блокаторов (например, снижение частоты сердечных сокращений, депрессия).

При использовании офтальмологического раствора бета-блокатора одновременно с блокаторами кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами, противоаритмическими средствами (включая амиодарон), сердечными гликозидами и парасимпатомиметиками возможно развитие аддитивных эффектов, приводящих к гипотензии и (или) выраженной брадикардии.

На фоне совместного применения бета-адреноблокаторов и клонидина может развиваться рикошетная гипертензия после резкой отмены последнего. Бета-блокаторы могут снижать ответ на адреналин, используемый при лечении анафилактических реакций. Особую осторожность следует соблюдать у пациентов с наличием в анамнезе указаний на атопию и анафилаксию (см. раздел Особые указания).

Не рекомендуется одновременное использование двух местных бета-адреноблокаторов или двух местных аналогов простагландинов!

Иногда сообщали о развитии мидриаза при одновременном использовании офтальмологических бета-блокаторов и адреналина.

Особые указания

Общие сведения

Как и другие офтальмологические препараты для местного применения, травопрост и тимолол всасываются в системный кровоток. В связи с наличием в составе офтальмологического препарата тимолола, обладающего бета-адреноблокирующим действием, возможно развитие тех же типов нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, легких и других органов, что и при использовании системных бета-адреноблокаторов.

Нарушения со стороны сердца

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала, сердечная недостаточность) и гипотензией необходимо критично оценивать целесообразность использования бета-блокаторов и рассмотреть возможность применения других активных веществ. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы следует оценить наличие признаков ухудшения течения этих заболеваний и развития нежелательных реакций.

Поскольку бета-адреноблокаторы отрицательно влияют на время проведения, их следует с осторожностью применять у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени.

Сосудистые нарушения

У пациентов с тяжелыми нарушениями или заболеваниями периферического кровообращения (т.е. тяжелые формы болезни или синдрома Рейно) лечение следует проводить с осторожностью.

Расстройства дыхания

Следует контролировать состояние пациента до начала и во время терапии тимололом.

После использования некоторых офтальмологических препаратов из группы бета-блокаторов описаны случаи респираторных реакций, включая смерть от бронхоспазма у пациентов, страдающих бронхиальной астмой.

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легкой и средней степени тяжести DuoТрав® следует применять с осторожностью и только в случае, если предполагаемая польза превышает возможный риск.

Гипогликемия/сахарный диабет

У пациентов, склонных к развитию спонтанной гипогликемии, а также у больных с лабильным течением сахарного диабета бета-блокаторы следует применять с

осторожностью, поскольку они могут маскировать признаки и симптомы острой гипогликемии.

Гипертиреоз

Бета-блокаторы могут маскировать признаки гипертиреоза.

Мышечная слабость

Сообщалось, что бета-адреноблокаторы могут потенцировать мышечную слабость, что согласуется с определенными симптомами миастении (например, диплопия, птоз и генерализованная мышечная слабость).

Заболевания роговицы

Бета-адреноблокаторы для офтальмологического применения могут вызывать сухость глаз. У пациентов с заболеваниями роговицы препарат следует применять с осторожностью.

Отслойка сосудистой оболочки

У пациентов, применявших препараты, подавляющие выработку водянистой влаги (например, тимолола и ацетазоламида), после проведения фистулизирующих операций органа зрения отмечались случаи отслойки сосудистой оболочки.

Прочие бета-блокаторы

При использовании тимолола у пациентов, которые уже применяют системные бета-адреноблокаторы, возможно усиление влияния на внутриглазное давление или других известных эффектов системных бета-блокаторов. Ответ на терапию у таких пациентов должен тщательно контролироваться. Использование двух бета-адреноблокаторов для местного применения не рекомендуется (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Попадание на кожу

Простагландины и аналоги простагландинов — биологически активные вещества, которые могут всасываться через кожу. Женщины в период беременности, а также женщины, планирующие беременность, должны применять соответствующие меры предосторожности, чтобы не допустить прямого попадания содержимого флакона на кожу. Если существенная часть содержимого флакона все же попадет на кожу (что маловероятно), участок кожи, на который попал препарат, следует немедленно промыть водой.

Анафилактические реакции

Применение тимолола пациентами с атопией или тяжелыми патологическими реакциями на различные аллергены в анамнезе может спровоцировать более тяжелые реакции в ответ на введение различных аллергенов. Такие пациенты могут слабо реагировать на введение обычных доз эпинефрина для купирования анафилактических реакций.

Эффекты в отношении глаз

Травопрост может постепенно изменять цвет глаз, увеличивая количество меланосом (пигментных гранул) в меланоцитах. Перед началом лечения пациентов следует проинформировать о возможности постоянного изменения цвета глаз. Лечение только одного глаза может привести к постоянной гетерохромии. Долгосрочное влияние на меланоциты и последствия этого влияния в настоящее время неизвестны.

Изменение цвета радужной оболочки происходит медленно и может быть незаметным в течение нескольких месяцев или лет.

Изменение цвета глаз преимущественно отмечается у пациентов со смешанным цветом радужки (сине-коричневый, серо-коричневый, желто-коричневый или зелено-коричневый), аналогичный эффект наблюдался у пациентов с карими глазами. В типичных случаях коричневая пигментация вокруг зрачка распространяется концентрически к периферии радужки глаза; в связи с чем вся радужка или ее части приобретают более коричневый цвет. После окончания терапии дальнейшего накопления коричневого пигмента в радужке не отмечалось.

При использовании травопроста сообщалось о потемнении кожи периорбитальной области и (или) век.

Травопрост может постепенно изменять состояние ресниц в пролеченном(ых) глазу(ах); данные изменения включают изменение длины, толщины, пигментации и (или) количества ресниц.

Механизм этих изменений в настоящее время не установлен.

Препарат содержит пропиленгликоль, который может вызывать раздражение кожных покровов!

Препарат содержит макрогола глицерилгидроксистеарат, который может вызывать реакции со стороны кожных покровов.

Во время лечения аналогами простагландина F_{2α} отмечали макулярный отек. Травопрост следует применять с осторожностью у пациентов с неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной глаукомой, пигментной и врожденной глаукомой, открытоугольной глаукомой с псевдофакией, псевдоэкссфолиативной глаукомой, воспалительными заболеваниями органа зрения, афакией, псевдофакией с разрывом

задней капсулы хрусталика или переднекамерной интраокулярной линзой, а также у пациентов с факторами риска макулярного отека, ирита, увеита.

При использовании аналогов простагландина отмечали изменения периорбитальной области и век. Углубление бороздки век отмечалось только в ходе исследований у обезьян, в то время как в ходе клинических исследований у человека не получено данных об указанном эффекте, что позволило считать его видоспецифичным.

Анестезия при оперативных вмешательствах

Офтальмологические препараты из группы бета-блокаторов могут подавлять бета-агонистические эффекты, например, адреналина. Следует проинформировать анестезиолога, если пациент получает тимолол.

Контактные линзы

Пациентов следует проинструктировать о необходимости извлечь контактные линзы до использования препарата ДуоТрав® и подождать не менее 15 минут до их повторного использования.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Временное затуманивание зрения или другие нарушения зрения после применения препарата могут повлиять на возможность водить автомобиль или использовать механизмы. Если затуманивание зрения возникает после закапывания препарата, то перед вождением автотранспорта или управлением механизмами пациент должен дождаться восстановления четкости зрения.

Форма выпуска

Капли глазные. По 2,5 мл во флакон-капельницу из полипропилена.

По 1 флакону в индивидуальном пакете из фольги с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре от 2 до 30°C, в недоступном для детей месте.

Срок хранения

2 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

Использовать в течение 4 недель после вскрытия флакона.

Условия отпуска

По рецепту.

**НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО
ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Новартис Фарма АГ; Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG;
Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«с.а. Алкон-Куврер н.в.», Рейксвег 14,

В-2870 Пуурс, Бельгия

«s.a. Alcon-Couvreur n.v.»,

Rijksweg 14, В-2870 Puurs, Belgium

**ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ
НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ
ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:**

ООО «Новартис Фарма»

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.