

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ДОРЗИТИМ®

**Состав:** действующие вещества: дорзоламид; тимолол; 1 мл раствора содержит 20 мг дорзоламида в виде 22,26 мг дорзоламида гидрохлорида и 5 мг тимолола в виде 6,830 мг тимолола малеата; вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, маннит (Е 421), натрия цитрат дигидрат, 1 М раствор натрия гидроксида, гидроксиэтилцеллюлоза, вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Глазные капли, раствор.

**Основные физико-химические свойства:** почти бесцветный, слегка вязкий, опалесцирующий раствор.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства, применяемые в офтальмологии. Противоглаукомные препараты и миотические средства. Блокаторы бета-адренорецепторов. Код АТХ S01E D51.

**Фармакологические свойства. Фармакодинамика.** В состав лекарственного средства входят два действующих вещества: дорзоламид гидрохлорид и тимолола малеат. Каждый из этих компонентов снижает повышенное внутриглазное давление путем снижения секреции внутриглазной жидкости, но вследствие разного механизма действия.

Дорзоламид гидрохлорид является мощным ингибитором карбоангидразы II типа. Ингибирование карбоангидразы миллиарного тела приводит к снижению секреции внутриглазной жидкости за счет замедления образования бикарбонатных ионов, что, в свою очередь, приводит к снижению транспорта натрия и жидкости.

Тимолола малеат является неселективным блокатором бета-адренергических рецепторов. Точный механизм действия тимолола, который проявляется в уменьшении внутриглазного давления, до сих пор неизвестен. Флуориметрические и тонографические исследования свидетельствуют о том, что эффект тимолола обусловлен уменьшением секреции гуморальной жидкости. Кроме того, тимолол может усиливать отток влаги.

Сочетание действий двух компонентов приводит к более выраженному снижению внутриглазного давления, чем монотерапия этими препаратами.

После местного применения Дорзитим снижает внутриглазное давление независимо от того, связано ли его повышение с глаукомой. Повышенное внутриглазное давление играет значительную роль в патогенезе повреждения зрительного нерва и потере полей зрения при глаукоме.

**Фармакокинетика.** Дорзоламид гидрохлорид. При местном применении дорзоламид проникает в системный кровоток. При длительном применении дорзоламид накапливается в эритроцитах в результате связывания с карбоангидразой II типа, поддерживая очень низкие концентрации свободного препарата в плазме. Вследствие метаболизма дорзоламид образует единый N-дезетильный метаболит, который менее выражено блокирует карбоангидразу II типа по сравнению с его первоначальной формой, но также ингибирует карбоангидразу I типа менее активный изоэнзим. Метаболит также накапливается в эритроцитах, где связывается, главным образом, с карбоангидразой I типа. Примерно 33 % дорзоламида связывается с

белками плазмы крови. Дорзоламид выводится с мочой в неизмененном виде и в виде метаболита. После отмены применения лекарственного средства дорзоламид выводится нелинейно из эритроцитов, характеризуется начальным быстрым снижением концентрации и последующей фазой медленного выведения с периодом полувыведения около 4 месяцев. Тимолола малеат. После местного глазного применения тимолол абсорбируется системно. Системная экспозиция тимолола определялась после местного применения офтальмологического 0,5 % раствора 2 раза в сутки. Максимальная концентрация в плазме крови после применения утренней дозы составляла 0,46 нг/мл, а после применения вечерней дозы – 0,35 нг/мл.

**Показания.** Повышенное внутриглазное давление у пациентов с открытоугольной глаукомой или псевдоэкссфолиативной глаукомой, когда местное применение одних только бета-блокаторов является недостаточным.

### **Противопоказания.**

- Повышенная чувствительность к одному или обоим действующим веществам или к любому из вспомогательных компонентов лекарственного средства;
- заболевания респираторного тракта, в том числе бронхиальная астма и тяжелые хронические обструктивные заболевания легких;
- синусовая брадикардия, антриовентрикулярная блокада II или III степени, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок;
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или гиперхлоремический ацидоз;
- период беременности и кормления грудью, детский возраст.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.**

В случае сопутствующего применения других местных офтальмологических лекарственных средств Дорзитим необходимо применять с интервалом не менее 10 минут.

Специальные исследования взаимодействия Дорзитима и других препаратов не проводились. Не наблюдалось взаимодействий при одновременном применении лекарственного средства Дорзитим и других групп препаратов системного действия: ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, мочегонные средства, НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и гормоны (эстрогены, инсулин, тироксин).

Однако существует возможность возникновения дополнительных эффектов и артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии при одновременном применении тимолола малеата с блокаторами кальциевых каналов для перорального применения, препаратами, снижающими выработку катехоламина, или блокаторами бета-адренергических рецепторов, антиаритмическими препаратами (включая амиодарон), гликозидами наперстянки, парасимпатомиметиками, наркотическими средствами и ингибиторами МАО.

При одновременном применении ингибиторов CYP2D6 (например, хинидиновые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и тимолола сообщалось о потенцировании системной бета-блокады (снижение ЧСС, депрессия).

Хотя Дорзитим в качестве монотерапии оказывает незначительное влияние на размер зрачка

глаза, иногда сообщалось о мидриазе вследствие одновременного применения тимолола малеата местного действия и эpineфрина (адреналина).

Бета-блокаторы могут усиливать гипогликемические эффекты противодиабетических лекарственных средств.

Бета-блокаторы для перорального применения могут провоцировать развитие «рикошетной» артериальной гипертензии при отмене клонидина.

**Особенности применения.** Перед применением лекарственного средства необходимо **тщательно вымыть руки.**

**Реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы.** Как и другие препараты местного действия, Дорзитим может абсорбироваться системно. Поскольку тимолол является бета-блокатором, возможно развитие побочных реакций, возникающих при системном применении таких препаратов, включая ухудшение течения стенокардии Принцметала, тяжелые нарушения центрального и периферического кровообращения, а также артериальную гипотензию. При сердечной недостаточности необходимо проводить соответствующий мониторинг перед назначением лекарственного средства Дорзитим. Следует наблюдать за состоянием пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе на предмет появления симптомов сердечной недостаточности, а также проверять показатели пульса. Сообщалось о развитии реакций со стороны дыхательной системы и сердца, включая смерть вследствие бронхоспазма и редко – смерть в результате сердечной недостаточности, после применения тимолола малеата.

**Нарушение функции печени.** Поскольку нет данных о применении лекарственного средства пациентам с нарушением функции печени, следует с осторожностью назначать препарат таким пациентам.

**Иммунологические реакции и реакции гиперчувствительности.** Как и другие лекарственные средства местного действия, Дорзитим может абсорбироваться системно. Дорзоламид, как и сульфонамиды, содержат сульфонамидную группу, поэтому возможно развитие побочных реакций, которые наблюдаются при системном применении сульфонамидных препаратов. При появлении признаков серьезных реакций или реакций гиперчувствительности следует прекратить применение лекарственного средства. При применении лекарственного средства наблюдались местные побочные реакции со стороны органов зрения, которые подобны реакциям при применении дорзоламида гидрохлорида. При развитии таких реакций следует рассмотреть вопрос об отмене Дорзитима. Пациенты с атопией или анафилактической реакцией на многочисленные аллергены в анамнезе при применении бета-блокаторов могут быть более чувствительными к таким аллергенам при случайном, диагностическом или терапевтическом повторном контакте. Для таких пациентов обычные дозы эpineфрина для лечения аллергических реакций могут быть неэффективными.

**Прекращение лечения.** Как и при применении бета-блокаторов системного действия, следует постепенно прекращать применение офтальмологического тимолола при необходимости отмены лекарственного средства пациентам с ишемической болезнью сердца.

**Дополнительные эффекты бета-блокаторов.** Применение бета-блокаторов может маскировать определенные симптомы гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом или гипогликемией, а также симптомы гипертиреоза. Внезапное прекращение применения бета-блокаторов может приводить к ухудшению симптоматики. Лечение бета-блокаторами может обострять симптоматику при миастении гравис.

**Дополнительные эффекты ингибирования карбоангидразы.** Применение ингибиторов карбоангидразы связывают с развитием уролитиаза в результате нарушений кислотно-основного баланса, особенно у пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе. Хотя нарушений кислотно-основного баланса при применении Дорзитама не наблюдалось, редко сообщалось о развитии уролитиаза. Поскольку ингибитор карбоангидразы при местном применении абсорбируется системно, пациенты с мочекаменной болезнью в анамнезе могут иметь более высокий риск развития уролитиаза при применении лекарственного средства Дорзитим.

**Другие особенности.** Лечение пациентов с острой открытоугольной глаукомой требует применения других терапевтических средств дополнительно к препаратам, снижающих глазное давление. Применение лекарственного средства Дорзитим пациентам с острой открытоугольной глаукомой не изучалось.

При применении дорзоламида сообщалось о возникновении отека роговицы и необратимой декомпенсации роговицы у пациентов с уже существующими хроническими патологиями роговицы и/или внутриглазным оперативным вмешательством в анамнезе. **Дорзоламид для местного применения следует назначать с осторожностью таким пациентам.**

О развитии отслойки сосудистой оболочки глаза, которая сопровождалась окулярной гипотонией, **сообщалось после проведения фильтрационных процедур** с назначением лечения водными супрессантами.

**Использование контактных линз.** В состав лекарственного средства входит бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение глаз. Следует снять контактные линзы перед закапыванием лекарственного средства и одевать через, как минимум, 15 минут после применения препарата. Известно, что бензалкония хлорид может изменять цвет мягких контактных линз.

Как и при применении других противоглаукомных препаратов, **сообщалось о снижении чувствительности** к тимолола малеату для местного применения при длительном лечении. Известно, что у пациентов не наблюдалось значимой разницы среднего показателя внутриглазного давления после начальной стабилизации давления.

**Применение в период беременности или кормления грудью.** Лекарственное средство не применяют в период беременности. Неизвестно, экскретируется ли дорзоламид в грудное молоко. Тимолол секретируется с грудным молоком. Поэтому на период лечения следует прекратить кормление грудью.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.** Исследование влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводилось. Однако, учитывая приведенные побочные реакции, следует воздержаться от управления автотранспортом и другими механизмами.

**Способ применения и дозы.** Дорзитим® назначают по 1 капле в конъюнктивальный мешок дважды в сутки.

**1.** Перед первым применением лекарственного средства необходимо убедиться, что крышечка не повреждена.

**2.** Чтобы открыть флакон, необходимо открутить крышку, поворачивая ее против часовой

стрелки.

**3.** Наклонить голову назад и оттянуть нижнее веко вниз для появления пространства между веком и глазом.



**4.** Перевернуть флакон вверх дном и аккуратно нажать большим и указательным пальцами на стенки флакона, пока одна капля не упадет в пространство между веком и глазом.



**НЕ КАСАТЬСЯ ПОВЕРХНОСТИ ГЛАЗ ИЛИ ВЕК НАКОНЕЧНИКОМ ФЛАКОНА.** При неправильном использовании флакон может инфицироваться и стать причиной серьезных инфекционных повреждений глаз с последующей потерей зрения.

**5.** Повторите пункты 3 и 4 для обоих глаз, если это предписано врачом.

**6.** Закрыть флакон крышкой, плотно ее закрутить. Не нажимать на крышку очень сильно, так как можно повредить флакон или крышку.

Лекарственное средство можно применять в течение длительного времени. Известно, что у пациентов после начальной стабилизации внутриглазного давления не наблюдалось значимых изменений среднего показателя давления, которые бы свидетельствовали о снижении чувствительности к препарату.

**Дети.** Не применяют.

**Передозировка.** При передозировке тимолола возможно развитие системных эффектов передозировки бета-адреноблокаторов системного применения: головокружение, головная боль, одышка, брадикардия, бронхоспазм и остановка сердца. Самые ожидаемые симптомы передозировки дорзоламидом – нарушение электролитного баланса, развитие ацидоза и возможное влияние на центральную нервную систему.

Есть ограниченные данные относительно случайной или преднамеренной передозировки дорзоламида гидрохлорида. Сообщалось о сонливости после перорального приема. При местном применении наблюдались: тошнота, головокружение, головная боль, слабость, необычные сны, дисфагия.

**Лечение:** симптоматическое и поддерживающее. Мониторинг уровня электролитов в сыворотке крови (главным образом калия) и показателей pH крови. Тимолол не выводится полностью при диализе.

**Побочные реакции.** Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: тимолола малеат, капли глазные: системная красная волчанка.

Со стороны нервной системы: дорзоламида гидрохлорид, капли глазные: головная боль\*; головокружение\*, парестезия\*;

тимолола малеат, капли глазные: головная боль\*; головокружение\*, депрессия\*; бессонница\*, ночные кошмары\*, потеря памяти, парестезия\*, усиление симптомов миастении гравис, ослабление либидо\*, инсульт\*.

Со стороны органов зрения: Дорзитим: жжение и покалывание; конъюнктивальная инъекция, нечеткость зрения, эрозия роговицы, ощущение зуда в глазу, слезотечение;

дорзоламида гидрохлорид, капли глазные: воспаление век\*, раздражение век\*; иридоциклит\*; раздражение глаза, включая покраснение\*, боль в глазу\*, шелушение век\*, временная миопия (исчезает после прекращения лечения), отек роговицы\*, снижение глазного давления\*, отслойка сосудистой оболочки глаза (с последующей фильтрующей операцией)\*;

тимолола малеат, капли глазные: симптомы раздражения глаз, в том числе блефарит\*, кератит\*, снижение чувствительности роговицы, сухость слизистой глаза\*; нарушение зрения, включая изменения рефракции (в некоторых случаях – из-за отмены миотических средств)\*; птоз, диплопия, отслойка сосудистой оболочки глаза (с последующей фильтрующей операцией)\*.

Со стороны органов слуха: тимолола малеат, капли глазные: звон в ушах\*.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тимолола малеат, капли глазные: брадикардия\*, синкопе\*; артериальная гипотензия\*, боль в грудной клетке\*, пальпитация\*, отеки\*, аритмия\*, застойная сердечная недостаточность\*, блокада сердца\*, остановка сердца\*, ишемия головного мозга, перемежающаяся хромота, феномен Рейно\*, ощущение холода в кистях и стопах\* .

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: Дорзитим: синусит; одышка, дыхательная недостаточность, ринит;

дорзоламида гидрохлорид, капли глазные: носовое кровотечение\*;

тимолола малеат, капли глазные: одышка\*; бронхоспазм (преимущественно у пациентов с уже существующим бронхоспастическим заболеванием)\*, кашель\*.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: Дорзитим: изменение вкусовых ощущений;

дорзоламида гидрохлорид, капли глазные: тошнота\*; раздражение в горле, сухость во рту\*;

тимолола малеат, капли глазные: тошнота\*, диспепсия\*; диарея, сухость во рту\*.

Со стороны кожи: Дорзитим: контактный дерматит;

дорзоламида гидрохлорид, капли глазные: сыпь\*;

тимолола малеат, капли глазные: алопеция\*, псориазическая сыпь или обострение псориаза\*.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: Дорзитим: уролитиаз.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: тимолола малеат, капли глазные: болезнь Пейрони\*.

Нарушения общего состояния и нарушения, связанные со способом применения лекарственного средства.

Дорзитим: симптомы аллергических реакций, включая ангионевротический отек, крапивницу, зуд, сыпь, анафилаксию, бронхоспазм;

дорзоламида гидрохлорид, капли глазные: астения/слабость\*.

\*Побочные реакции, которые наблюдались также при применении Дорзитама.

**Лабораторные показатели.** Применение препарата не сопровождалось значимыми нарушениями электролитного баланса.

**Срок годности.** 2 года. После вскрытия флакона срок хранения не более 4 недель.

**Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 5 мл во флаконе полиэтиленовом с капельницей и контролем первого вскрытия, по 1 флакону в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** АО «Киевский витаминный завод» (производство с продукции in bulk «Рафарм С.А.», Греция).

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.** 04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

*Дата последнего пересмотра.* 11.05.2018

