

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**ДОРЗОПТ ПЛЮС**

---

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Дорзопт Плюс

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** дорзоламид + тимолол

**Лекарственная форма:** капли глазные

**Состав:**

В 1 мл препарата содержится

*действующие вещества:* дорзоламида гидрохлорида (22,26 мг) в пересчете на дорзоламид 20 мг, тимолола малеата (6,84 мг) в пересчете на тимолол 5 мг;

*вспомогательные вещества:* гиэтиллоза – 1,0 мг, лимонной кислоты моногидрат – 4,0 мг, 1 М раствор натрия гидроксида – 0,066 мл, маннитол – 20,0 мг, бензалкония хлорид – 0,075 мг, 1 М раствор натрия гидроксида / 1 М раствор хлористо-водородной кислоты до pH 5,6 ± 0,1, вода очищенная – до 1 мл.

**Описание:** Прозрачный, бесцветный или почти бесцветный, слегка вязкий раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоглаукомное средство (ингибитор карбоангидразы+блокатор бета-адренорецепторов).

**Код АТХ:** [S01ED51].

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Лекарственный препарат Дорзопт Плюс содержит два действующих вещества: дорзоламид и тимолол, каждый из которых уменьшает повышенное внутриглазное давление за счет снижения секреции внутриглазной жидкости. Совместное действие этих веществ в составе комбинированного препарата Дорзопт Плюс приводит к более выраженному снижению внутриглазного давления.

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

Тимолол - неселективный бета-адреноблокатор. Хотя точный механизм действия тимолола в снижении внутриглазного давления до сих пор не установлен, ряд исследований показали преимущественное снижение образования внутриглазной жидкости, а также незначительное усиление ее оттока.

Снижение внутриглазного давления наступает через 20 мин после инстилляции, достигает максимума через 2 ч и продолжается не менее 24 ч.

### **Фармакокинетика**

#### Дорзоламид

##### *Абсорбция и распределение*

Проникает внутрь глаза преимущественно через роговицу (в меньшей степени через склеру или лимб). При местном применении дорзоламид проникает в системный кровоток. При длительном применении дорзоламид накапливается в эритроцитах в результате селективного связывания с карбоангидразой II типа, поддерживая чрезвычайно низкие концентрации свободного препарата в плазме. Связь с белками плазмы – около 33%.

##### *Метаболизм и выведение*

В результате метаболизма трансформируется в N-деэтилированный метаболит, менее активный в отношении карбоангидразы II, но способный блокировать карбоангидразу I типа. Метаболит также накапливается в эритроцитах, где связывается главным образом с карбоангидразой I типа. Выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов. После прекращения применения препарата дорзоламид нелинейно вымывается из эритроцитов, что сначала приводит к быстрому снижению его концентрации, затем выведение замедляется. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около 4 мес.

При приеме дорзоламида внутрь с целью моделирования максимального системного воздействия во время его местного применения, равновесного состояния удалось достичь через 13 недель. При этом в плазме крови практически не было обнаружено свободного дорзоламида или его метаболитов. Ингибирование карбоангидразы эритроцитов было недостаточным для того, чтобы достичь фармакологического действия на функцию почек и дыхания. Схожие фармакологические результаты наблюдались при длительном местном применении

нии дорзоламида. 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.

#### *Тимолол*

При местном применении тимолол проникает в системный кровоток. Концентрация тимолола в плазме крови изучалась у 6 пациентов при местном применении тимолола в форме 0.5 % глазных капель 2 раза/сут. Средняя максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) после применения утром составила 0.46 нг/мл, после применения днем - 0.35 нг/мл.

#### **Показания к применению**

Повышенное внутриглазное давление при открытоугольной глаукоме и псевдоэксфолиативной глаукоме при недостаточной эффективности монотерапии.

#### **Противопоказания**

- Гиперреактивность дыхательных путей, бронхиальная астма (в т.ч. в анамнезе); тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада (AV-блокада) II-III степени; тяжелая сердечная недостаточность; кардиогенный шок;
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), гиперхлоремический ацидоз;
- дистрофические процессы в роговице;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (т.к. эффективность и безопасность изучены недостаточно);
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

#### **С осторожностью**

Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, включая сердечную недостаточность; AV-блокада I степени; ХОБЛ легкой и средней степени тяжести; тяжелые нарушения периферического кровообращения (тяжелые формы болезни Рейно или синдрома Рейно); печеночная недостаточность; пожилой возраст; сахарный диабет; уролитиаз (в т.ч. в анамнезе); гипертиреоз; нарушения со стороны роговицы.

**Беременность и период грудного вскармливания**

Препарат Дорзопт Плюс противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

*Дорзоламид*

Данных о применении дорзоламида при беременности недостаточно.

В исследованиях на крысах выявлено тератогенное действие дорзоламида в дозах, токсичных для беременных самок.

Неизвестно, проникает ли дорзоламид в грудное молоко кормящих женщин. У детенышей лактирующих самок крыс, получавших дорзоламид, обнаружено уменьшение прироста массы тела.

*Тимолол*

Данных о применении тимолола при беременности недостаточно. В эпидемиологических исследованиях не обнаружено влияния бета-адреноблокаторов при приеме внутрь на формирование врожденных пороков развития, но выявлена задержка внутриутробного роста.

Кроме того, у новорожденных были обнаружены признаки и симптомы блокады бета-адренорецепторов (брадикардия, артериальная гипотензия, дыхательная недостаточность, гипогликемия) в случае, когда бета-адреноблокаторы применялись до родов.

Бета-адреноблокаторы проникают в грудное молоко.

В период грудного вскармливания необходимо отменить применение препарата Дорзопт Плюс или прекратить грудное вскармливание.

**Способ применения и дозы**

Препарат Дорзопт Плюс рекомендуется закапывать по 1 капле в конъюнктивальный мешок глаза (или обоих глаз) 2 раза в сутки.

В случае, если препарат Дорзопт Плюс назначается в качестве замены другого офтальмологического препарата для лечения глаукомы, последний необходимо отменить за 1 день до начала терапии препаратом Дорзопт Плюс.

В случае совместного применения с другими местными офтальмологическими препаратами, введение препарата Дорзопт Плюс должно проводиться с интервалом в 10 мин.

При носослезной окклюзии (закрывании век) на 2 мин после закапывания препарата происходит снижение его системной абсорбции, что может привести к усилению местного действия.

Препарат Дорзопт Плюс представляет собой стерильный раствор, поэтому пациенты должны быть проинструктированы, как правильно пользоваться флаконом.

Длительность лечения устанавливает врач в зависимости от клинического состояния пациента.

### **Побочные действия**

В клинических исследованиях препарат дорзоламида+тимолола, в целом, хорошо переносился. Нежелательные реакции ограничивались уже известными нежелательными реакциями при применении дорзоламида и тимолола. Системные нежелательные реакции были слабо выражены и не приводили к отмене препарата. Приблизительно у 1,2% пациентов препарат был отменен из-за местных аллергических реакций. Среди наиболее частых нежелательных местных реакций были чувство жжения или зуда в глазу, эрозии роговицы, инъекция сосудов конъюнктивы склеры, нечеткость зрения, слезотечение, искажение вкуса.

В пострегистрационный период при применении дорзоламида+тимолола отмечались следующие нежелательные реакции: одышка, дыхательная недостаточность, брадикардия, АВ-блокада, отслойка хориоидальной оболочки глаза, тошнота, контактный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Зарегистрированы случаи отека и необратимого разрушения роговицы у пациентов с хроническими дефектами роговицы и/или перенесших внутриглазную хирургическую операцию.

Известны следующие возможные нежелательные реакции действующих компонентов препарата:

#### Дорзоламид

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, астения/усталость, парестезии.

*Со стороны органа зрения:* воспаление века, раздражение и шелушение века, иридоциклит, точечный кератит, транзиторная миопия (проходящая после отмены препарата).

*Аллергические реакции:* ангионевротический отек, бронхоспазм, крапивница, зуд, сыпь.

*Со стороны дыхательной системы:* носовое кровотечение.

#### Тимолол (местное применение)

*Нарушения психики:* депрессия,

*Со стороны иммунной системы:* анафилаксия, ангионевротический отек, крапивница, локальная или генерализованная сыпь.

*Со стороны нервной системы:* звон в ушах, парестезии, головная боль, астения, усталость, головокружение; бессонница, ночные кошмары, снижение памяти, нарастание симптомов миастении,

*Со стороны дыхательной системы:* бронхоспазм (преимущественно у пациентов с предшествующей бронхообструктивной патологией), кашель, боль в груди.

*Со стороны органа зрения:* конъюнктивит, блефарит, кератит, снижение чувствительности роговицы, синдром «сухого глаза»; расстройства зрения, включающие изменения преломляющей способности глаза (в ряде случаев из-за отмены миотиков), диплопия, птоз.

*Со стороны сердца:* аритмия, остановка сердца.

*Со стороны сосудов:* снижение артериального давления, обморок, синдром Рейно, снижение температуры рук и ног.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, диспепсия, сухость во рту, раздражение глотки, боль в животе.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* алопеция, псориазоподобная сыпь или обострение псориаза.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* хромота, системная красная волчанка (СКВ).

*Со стороны половых органов и молочной железы:* снижение либидо, болезнь Пейрони.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* отеки.

#### Тимолол (системное применение)

*Со стороны крови и лимфатической системы:* нетромбоцитопеническая пурпура.

*Со стороны нервной системы:* слабость, головокружение, повышенная сонливость, снижение концентрации внимания.

*Со стороны эндокринной системы:* гипергликемия, гипогликемия.

*Со стороны дыхательной системы:* отек легких, хрипы.

*Со стороны сердца:* снижение толерантности к физическим нагрузкам, АВ-блокада II-III степени, синоаурикулярная блокада, декомпенсация сердечной недостаточности, прогрессирование стенокардии.

*Со стороны сосудов:* вазодилатация.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* рвота.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* эксфолиативный дерматит, зуд кожи, повышенное потоотделение.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нарушения мочеиспускания.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* боль в конечностях, артралгия.

*Со стороны половых органов и молочной железы:* импотенция.

*Лабораторные и инструментальные данные:* редко - незначительное повышение концентрации остаточного азота, калия, мочевой кислоты и триглицеридов плазмы крови; незначительное снижение концентрации гемоглобина, гематокрита, холестерина, ЛПВП. Эти изменения клинически не проявлялись и не прогрессировали.

#### **Передозировка**

Данные о случайной или преднамеренной передозировке препарата отсутствуют.

Описаны случаи неумышленной передозировки тимолола в форме глазных капель с развитием системных симптомов передозировки бета-адреноблокаторов при системном применении: головокружение, головная боль, одышка, брадикардия, бронхоспазм, остановка сердца.

Наиболее ожидаемыми симптомами передозировки дорзоламида являются нарушение электролитного баланса, развитие ацидоза, головная боль, астения/усталость, парестезии.

*Лечение:* проводят симптоматическую и поддерживающую терапию. Следует контролировать концентрацию электролитов (прежде всего калия) и рН плазмы крови. Тимолол не выводится при диализе.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исследований взаимодействия препарата Дорзопт Плюс с другими лекарственными средствами не проводилось.

Тем не менее, существует возможность усиления гипотензивного эффекта и/или развития выраженной брадикардии при совместном применении тимолола в виде глазных капель и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, симпатолитиков, бета-адреноблокаторов, антиаритмических средств (включая амиодарон), сердечных гликозидов, парасимпатомиметиков, опиоидных анальгетиков и ингибиторов моноаминоксидазы.

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

Несмотря на то, что входящий в состав препарата Дорзопт Плюс ингибитор карбоангидразы дорзоламид используется местно, он может проникать в системный кровоток. В клинических исследованиях применения дорзоламида в виде глазных капель не было выявлено расстройств кислотно-щелочного равновесия. Тем не менее, при системном применении ингибиторов карбоангидразы эти расстройства известны, и в ряде случаев они могут сказываться на взаимодействии с другими лекарственными средствами (например, усиливать токсические реакции при применении салицилатов в высоких дозах).

Системные бета-адреноблокаторы могут усиливать действие гипогликемических препаратов.

Системные бета-адреноблокаторы могут усилить выраженность артериальной гипертензии, являющейся эффектом отмены клонидина.

Имеются единичные данные о развитии мидриаза при совместном применении тимолола и адреналина.

Существует вероятность усиления известных системных эффектов ингибирования карбоангидразы при комбинированном применении местных и системных ингибиторов карбоангидразы. Так как данные о применении подобной комбинации отсутствуют, совместное применение препарата Дорзопт Плюс и системных ингибиторов карбоангидразы не рекомендуется.

### **Особые указания**

Препарат Дорзопт Плюс, как и другие офтальмологические препараты, используемые местно, может проникать в системный кровоток. Поскольку входящий в состав препарата тимолол является бета-адреноблокатором, нежелательные реакции, развивающиеся при системном применении бета-адреноблокаторов, могут отмечаться при местном применении препарата Дорзопт Плюс.

### ***Реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы***

Перед началом применения препарата Дорзопт Плюс необходимо обеспечить адекватный контроль состояния сердечно-сосудистой системы.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, включая сердечную недостаточность, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет появления признаков ухудшения этих заболеваний (контроль частоты сердечных сокращений и артериального давления).

Зарегистрированы сообщения о случаях сердечной недостаточности с летальным исходом на фоне применения тимолола в виде глазных капель.

При появлении первых признаков или симптомов сердечной недостаточности применение препарата Дорзопт Плюс необходимо прекратить.

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

Зарегистрированы сообщения о случаях бронхоспазма с летальным исходом у пациентов с бронхиальной астмой на фоне применения тимолола в виде глазных капель.

У пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести препарат Дорзопт Плюс должен применяться с осторожностью и только в случае, если предполагаемая польза от лечения превышает потенциальный риск.

Препарат необходимо применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми нарушениями периферического кровообращения (тяжелые формы болезни или синдрома Рейно).

### ***Сахарный диабет***

Препарат необходимо применять с осторожностью у пациентов со спонтанной гипоглике-



мией или у пациентов с сахарным диабетом (особенно с лабильным течением) на фоне применения инсулина или пероральных гипогликемических препаратов, поскольку бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

### ***Гипертиреоз***

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

### ***Анестезия в хирургии***

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

### ***Нарушение функции печени***

Исследования применения препарата Дорзопт Плюс у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились, поэтому препарат у таких пациентов должен применяться с осторожностью.

### ***Аллергия и реакции гиперчувствительности***

Как и другие офтальмологические препараты для местного применения, препарат Дорзопт Плюс может проникать в системный кровоток. Входящий в состав препарата дорзоламид является сульфаниламидом. Нежелательные реакции, выявленные при системном применении сульфаниламидов, могут отмечаться при местном применении препарата (синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). При появлении признаков серьезных реакций гиперчувствительности прием препарата необходимо прекратить.

При лечении бета-адреноблокаторами пациентов с атопией или тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе возможно усиление ответа при повторном контакте с этими аллергенами. В этой группе пациентов применение эпинефрина в стандартной терапевтической дозе для купирования аллергических реакций может оказаться неэффективным.

### ***Сопутствующая терапия***

При применении препарата Дорзопт Плюс у пациентов, принимающих системные бета-адреноблокаторы, необходимо учитывать возможное взаимное усиление фармакологического действия препаратов как в отношении известных системных эффектов бета-блокаторов, так и в отношении снижения внутриглазного давления. Совместное применение препарата Дорзопт Плюс с другими бета-адреноблокаторами не рекомендуется.

***Прекращение терапии***

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

***Нарушения со стороны роговицы***

Применяемые в офтальмологии бета-адреноблокаторы могут вызвать сухость слизистой глаза. У пациентов с нарушениями со стороны роговицы препарат должен применяться с осторожностью. У пациентов с низким количеством эндотелиальных клеток имеется повышенный риск развития отека роговицы.

***Мочекаменная болезнь***

Применение системных ингибиторов карбоангидразы может приводить к нарушению кислотно-щелочного равновесия и сопровождаться уролитиазом, особенно у пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе.

В состав препарата Дорзопт Плюс входит ингибитор карбоангидразы, который при местном применении может абсорбироваться и проникать в системный кровоток, поэтому риск развития уролитиаза у пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе при лечении препаратом Дорзопт Плюс может повышаться.

***Применение у лиц пожилого возраста***

В клинических исследованиях разницы эффективности и безопасности дорзоламида+тимолола у пациентов в возрасте более 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами не выявлено. Тем не менее, не следует исключать возможности более высокой чувствительности к препарату у некоторых пожилых пациентов.

***Использование контактных линз***

Препарат Дорзопт Плюс содержит консервант бензалкония хлорид, который может быть причиной возникновения раздражения глаза. Поэтому пациентам перед применением препарата следует удалить мягкие контактные линзы и установить их обратно не ранее, чем через 15 мин после закапывания препарата. Бензалкония хлорид способен обесцвечивать мягкие контактные линзы.

***Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами***

В период применения препарата Дорзопт Плюс необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Капли глазные 20 мг/мл + 5 мг/мл.

По 5 мл раствора в белый или прозрачный полимерный флакон-капельницу закрытый полимерной крышкой с предохранительным кольцом. По одному флакону-капельнице вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Условия хранения**

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 ° С.

В недоступном для детей месте!

**Срок годности**

2 года. После вскрытия флакона капли следует использовать в течение 4-х недель.

Не применять по истечении указанного на упаковке срока годности!

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Предприятие-производитель/организация, принимающая претензии**

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

ул. Ероилор № 1А, Отопень, Румыния

*Претензии по качеству препарата направлять по адресу:*

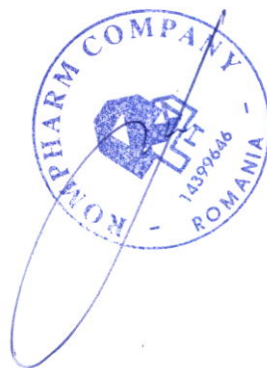
Представитель производителя в РФ

ООО «Ромфарма»

121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, строение 204

Тел./факс (495) 269-00-39

Доверенный представитель



Т.С. Колодезная

