

# Дорзиал

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Дорзиал

### Регистрационный номер:

ЛП-№(002414)-(PF-RU)

### Торговое наименование: Дорзиал

Международное непатентованное наименование: дорзоламид

Лекарственная форма: капли глазные

### Состав препарата на 1 мл

Действующее вещество:

Дорзоламид гидрохлорид 22,26 мг

в пересчете на дорзоламид 20,0 мг

Вспомогательные вещества:

Натрия цитрата дигидрат 2,94 мг

Натрия гиалуронат 1,80 мг

Маннитол 23,0 мг

Натрия гидроксида раствор 1 М до pH 5,6

Вода для инъекций до 1,0 мл

### Описание

Прозрачная бесцветная или почти бесцветная слегка вязкая жидкость.

### Фармакотерапевтическая группа

Противоглаукомное средство – карбоангидразы ингибитор.

### Код АТХ: S01EC03

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

##### Механизм действия

Карбоангидраза (CA) представляет собой фермент, находящийся во многих тканях организма, включая глаз. У человека CA представлена рядом изоферментов, наиболее активным среди которых является карбоангидраза II (CA-II), обнаруживаемая главным образом в эритроцитах, а также в других тканях. Ингибирование CA в капиллярных отростках глаза приводит к снижению секреции водянистой влаги, в результате чего происходит снижение внутриглазного давления (ВГД).

Препарат Дорзиал содержит дорзоламид гидрохлорид, который является сильным селективным ингибитором CA-II человека. После местного офтальмологического применения дорзоламид повышает ВГД снижается независимо от того, связано оно с глаукомой или нет. Повышенное ВГД является основным фактором риска в патогенезе повреждения зрительного нерва и сужения полей зрения. Дорзоламид снижает ВГД без общих для митотических препаратов побочных действий, таких как нистагмус, спазм аккомодации и сужение зрачков. Дорзоламид оказывает минимальное или практически не оказывает влияния на частоту пульса или артериальное давление.

Бета-адреноблокаторы для местного применения в офтальмологии также снижают ВГД за счет уменьшения продукции водянистой влаги, однако механизм их действия отличается.

По результатам исследований показано, что при добавлении дорзоламид к бета-адреноблокаторам для местного применения в офтальмологии отмечается дополнительное снижение ВГД. Это подтверждает ранее полученные данные об аддитивном эффекте при совместном применении бета-адреноблокаторов и пероральных ингибиторов карбоангидразы.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### Взрослые пациенты

Эффективность дорзоламид у пациентов с глаукомой или внутриглазной гипертензией при применении 3 раза в сутки в виде монотерапии (исходное ВГД  $\geq$  23 мм рт. ст.) или 2 раза в сутки в качестве дополнительной терапии к офтальмологическим бета-адреноблокаторам (исходное ВГД  $\geq$  22 мм рт. ст.) была продемонстрирована в крупномасштабных клинических исследованиях продолжительностью до одного года. Эффект снижения ВГД при применении дорзоламид в виде монотерапии и в виде дополнительной терапии был продемонстрирован на протяжении всего дня, и этот эффект сохранялся при продолжительном применении. Эффективность при продолжительной монотерапии была сходной с бетаксололом и несколько меньшей по сравнению с тимололом. При использовании в качестве дополнительной терапии к офтальмологическим бета-блокаторам дорзоламид продемонстрировал дополнительное снижение ВГД, аналогичное таковому при применении пилокарпина 2 % один раз в сутки.

##### Дети

3-месячное двойное слепое мультицентральное исследование с целью оценки безопасности препарата с дорзоламид при местном применении три раза в сутки, с использованием активного препарата в качестве контроля, было проведено у 184 детей в возрасте от 1 недели до 6 лет с глаукомой или повышенным ВГД (ВГД на исходном уровне  $>$  22 мм рт.ст.) (22 из них получали дорзоламид). Приблизительно у половины пациентов в обеих группах была диагностирована врожденная глаукома; другими распространенными причинами повышенного ВГД были синдром Стружа-Вебера, иридокорнеальная мезенхимальная дисплазия и афакия. Распределение по возрасту и применяемому лечению на стадии монотерапии было следующим:

	Дорзоламид 2 %	Тимолол
Возрастная группа: младше 2 лет	N=56 Возрастной диапазон: 1-23 месяца	Тимолол GS 0,25 % N=27 Возрастной диапазон: 0,25-22 месяца
Возрастная группа: от 2 до 6 лет	N=66 Возрастной диапазон: от 2 до 6 лет	Тимолол GS 0,50 % N=35 Возрастной диапазон: от 2 до 6 лет

В обеих возрастных группах примерно 70 процентов получили лечение по меньшей мере в течение 61 дня, и около 50 процентов получили лечение в течение 81-100 дней.

Если ВГД недостаточно контролировалось при проведении монотерапии дорзоламидом или тимолол-гелем, открытая терапия была изменена следующим образом: 30 пациентов в возрасте младше 2 лет были переведены на сопутствующую терапию 0,25 % тимолол-гелем один раз в сутки с дорзоламидом 2 % три раза в сутки; 30 пациентов в возрасте младше 2 лет были переведены на фиксированную комбинацию 2 % дорзоламид и 0,5 % тимолола два раза в сутки.

В целом, в этом исследовании не было выявлено дополнительных угроз безопасности препарата у пациентов детского возраста: приблизительно у 26 % (20 % получали монотерапию дорзоламидом) детей наблюдались связанные с препаратом побочные эффекты, большинство из которых представляли собой местные несерьезные эффекты со стороны глаз, такие как чувство жжения и покалывания в глазах, гиперемия и боль в глазах. У небольшого процента пациентов ( $<$  4 %) наблюдались отек или помутнение роговицы. Местные реакции регистрировались с частотой, аналогичной таковой для препарата сравнения. В пострегистрационном периоде у пациентов раннего возраста наблюдался метаболический ацидоз,

особенно у детей с незрелыми почками или нарушением функции почек. Результаты оценки эффективности у детей свидетельствуют о том, что среднее снижение ВГД, наблюдаемым в группе тимолола, даже при небольшом количественном преимуществе, наблюдаемом при применении тимолола.

Данные долгосрочных исследований эффективности ( $>$  12 недель) недоступны.

#### Фармакокинетика

В отличие от пероральных ингибиторов CA при местном применении дорзоламид оказывает действие непосредственно в глазу в существенно более низких дозах, что приводит к меньшему системному воздействию. В клинических исследованиях дорзоламид уменьшал ВГД без нарушений кислотно-щелочного баланса или изменений показателей электролитов, которые характерны для пероральных ингибиторов CA.

При местном применении дорзоламид попадает в системный кровоток. Для оценки потенциала системного ингибирования CA после местного введения измеряли концентрации дорзоламид и его метаболита в эритроцитах (RBC) и в плазме, а также ингибирование CA в эритроцитах. При длительном применении дорзоламид накапливается в эритроцитах в результате селективного связывания с CA-II, в то время как в плазме сохраняются чрезвычайно низкие концентрации свободного дорзоламид. Дорзоламид образует метаболит N-дезилт, который ингибирует CA-II в меньшей степени, чем исходное активное вещество, но также ингибирует менее активный изофермент CA-I. Метаболит также накапливается в эритроцитах, где он связывается преимущественно с CA-I. Дорзоламид умеренно связывается с белками плазмы (приблизительно 33 %) и выводится с мочой преимущественно в неизменном виде; метаболит также выводится с мочой. После прекращения применения препарата происходит нелинейное вымывание дорзоламид, что сначала приводит к быстрому снижению концентрации дорзоламид, после чего наступает медленная фаза выведения с периодом полураспада около четырех месяцев. Когда дорзоламид вводили перорально для имитации максимального системного воздействия после длительного местного введения, устойчивое состояние достигалось в течение 13 недель. В устойчивом состоянии в плазме практически отсутствовал свободный дорзоламид или его метаболит, ингибирование CA в эритроцитах было менее существенным, чем ожидалось для необходимого фармакологического воздействия на функцию почек или дыхания. Аналогичные фармакокинетические результаты наблюдались после продолжительного местного применения дорзоламид гидрохлорид. Тем не менее, у некоторых пожилых пациентов с почечной недостаточностью (установленный клиренс креатинина 30-60 мл/мин) были отмечены более высокие концентрации метаболитов в эритроцитах, но никаких значимых различий в ингибировании карбоангидразы и никаких клинически значимых системных побочных эффектов не было связано с этим напрямую.

### Показания к применению

Дорзиал показан к применению у взрослых старше 18 лет для лечения повышенного ВГД:

- при офтальмогипертензии;
- при первичной открытоугольной глаукоме;
- при вторично открытоугольной глаукоме;
- при витреохимической глаукоме (без блока угла передней камеры глаза);
- в качестве дополнительной терапии к бета-блокаторам;
- в качестве монотерапии у пациентов, не реагирующих на бета-блокаторы или которым противопоказаны бета-блокаторы.

Дорзиал показан к применению у детей с 1 недели в режиме монотерапии или в качестве дополнения к лечению бета-адреноблокаторами.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- тяжелая почечная недостаточность;
- гиперхлоремический ацидоз.

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

#### Беременность

Дорзоламид не следует применять во время беременности. Данные о применении дорзоламид у беременных женщин отсутствуют или ограничены. У кроликов дорзоламид вызывал тератогенный эффект при дозах, токсичных для беременных самок.

#### Лактация

Неизвестно, экскретируется ли дорзоламид или его метаболиты в грудное молоко. Доступные данные по фармакодинамике/токсикологии, полученные в исследованиях на животных, говорят о том, что его метаболиты выделяются в грудное молоко. Принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины, необходимо принять решение о том, следует ли прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии препаратом Дорзиал. Риск для новорожденных/младенцев также не может быть исключен.

#### Фертильность

Данные, полученные в ходе исследований на животных, не предполагают влияния терапии дорзоламидом на фертильность самцов и самок. Данные исследований на людях отсутствуют.

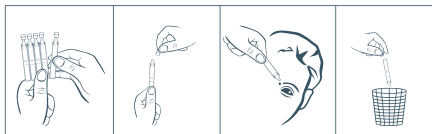
### Способ применения и дозы

При применении препарата Дорзиал обычная дозировка составляет по 1 капле в пораженный глаз (или в оба глаза) утром, днем и вечером. При замене какого-либо противоуглаукомного препарата на Дорзиал следует начать лечение препаратом Дорзиал со следующего дня после отмены предыдущего препарата.

При одновременном применении препарата Дорзиал с другими глазными каплями, их следует закапывать с интервалом не менее 10 минут.

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.

#### Порядок работы с тубик-капельницей:



1. Отделить одну тубик-капельницу.
2. Вскрыть тубик-капельницу (убедившись, что раствор находится в нижней части тубик-капельницы, вращающими движениями повернуть и отделить клапан).

3. Закапать необходимое количество препарата в глаза.  
Доза, содержащаяся в тубчик-капельнице, достаточна для одного закапывания в оба глаза.  
После однократного применения тубчик-капельницу следует выбросить, даже если осталось содержимое.  
Порядок работы с флаконом, укомплектованным капельным дозатором:



1. Удалить предохранительное колцо перед первым использованием флакона.
2. Осторожно снять колпачок с флакона. Не касаясь дозатора, перевернуть флакон дозатором вниз, зафиксировав между большим и указательным пальцами.  
Перед началом использования рекомендуется прокачать дозатор до появления первой капли препарата путем нескольких нажатий указательным пальцем сверху на флакон.  
Не допускается механическое повреждение флакона!
3. Запрокинуть голову назад, расположить дозатор флакона над глазом и указательным пальцем одной руки оттянуть нижнее веко вниз. Слегка надавить на флакон и закапать необходимое количество раствора в конъюнктивальный мешок глаза.  
Избегать контактов наконечника открытого флакона с поверхностью глаза и руками.
4. После использования надеть колпачок на флакон.  
После вскрытия флакона препарат можно использовать в течение всего срока годности. По истечении этого срока препарат следует утилизировать. При видимых повреждениях флакона применять препарат Дорзидил не следует.

#### Побочное действие

Применение препарата Дорзидил оценивалось у более чем 1400 пациентов в контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях. В клинических исследованиях препарат с дорзоламином в форме глазных капель назначался 1108 пациентам в качестве монотерапии или дополнительной терапии к лечению бета-адреноблокаторами для местного применения в офтальмологии. Приблизительно у 3 % пациентов препарат был отменен в связи с местными побочными реакциями со стороны глаза, связанными с препаратом, наиболее частыми из них были конъюнктивиты и реакции со стороны век.

О следующих побочных реакциях на дорзоламид сообщалось или во время клинических исследований, или в ходе пост-маркетингового применения. Нежелательные реакции распределены в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

#### Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.  
Редко: головокружение, парестезии.  
Нарушения со стороны органа зрения  
Очень часто: жжение и боль.  
Часто: поверхностный точечный кератит, слезотечение, конъюнктивит, воспаление век, зуд, раздражение века, затуманивание зрения.  
Нечасто: иридоциклит.

Часто: раздражение глаз, включая покраснение глаз, боль в глазу, гиперкератоз век, транзиторная миопия (исчезающая после отмены препарата), отек роговицы, гипотония глаза, отслойка хориоидальной оболочки глаза после хирургических вмешательств по восстановлению оттока внутриглазной жидкости.

Частота неизвестна: ощущение инородного тела в глазу.

#### Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: пальпитация, тахикардия.

#### Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна: гипертония.

#### Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: носовые кровотечения.

Частота неизвестна: одышка.

#### Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, горький привкус во рту.

Редко: першение в горле, сухость во рту.

#### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: контактный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

#### Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: уrolитиаз.

#### Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения/усталость.

Редко: аллергические реакции – признаки и симптомы местных реакций (со стороны век) и системные аллергические реакции, включающие ангионевротический отек, крапивницу, зуд, сыпь, затруднение дыхания, реж – бронхоспазм.

#### Исследования

При применении дорзоламида не отмечалось клинически значимых электролитных нарушений.

#### Сообщение о потенциально побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после применения лекарственного препарата. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения «пользы-риска» лекарственного препарата. Специалисты здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений о побочных реакциях.

#### Передозировка

Доступна лишь ограниченная информация о передозировке у человека при случайном или преднамеренном проглатывании дорзоламида гидрохлорида.

#### Симптомы

При случайном применении внутрь возможны следующие симптомы: сонливость, тошнота, головокружение, головная боль, слабость, необычные сновидения и дисфагия.

#### Лечение

Лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Возможно нарушение электролитного баланса, развитие ацидоза и побочные эффекты со стороны центральной нервной системы. Необходимо контролировать уровень электролитов в сыворотке (в частности, калия) и уровень pH крови.

#### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальных исследований по изучению взаимодействия препарата Дорзидил с другими лекарственными препаратами не проводилось.

В клинических исследованиях препарат Дорзидил назначался одновременно с другими лекарственными препаратами, в том числе тимололом и бетаксололом для местного применения в офтальмологии, а также препаратами

для системного применения: ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами кальциевых каналов, диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами (включая ацетилсалициловую кислоту), гормонами (эстрогеном, инсулином, тироксином). Неблагоприятных взаимодействий не отмечалось. Сведений о совместном применении дорзоламида, миотиков и агонистов адренергических рецепторов в составе гипотензивной терапии глаукомы недостаточно.

#### Особые указания

Применение дорзоламида у пациентов с острым приступом закрытоугольной глаукомы не изучалось. Лечение пациентов с острым приступом закрытоугольной глаукомы требует проведения неотложных хирургических вмешательств наряду с гипотензивными средствами для местного применения в офтальмологии.

Дорзоламид содержит сульфонамидную группу, которая также встречается в сульфаниламидах, и, хотя препарат применяется местно, он абсорбируется и в системный кровоток. 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 реакций или реакций гиперчувствительности следует прекратить применение этого препарата.

Лечение ингибиторами карбоангидразы для перорального применения связано с развитием мочекаменной болезни вследствие нарушения кислотно-щелочного баланса, особенно у пациентов с камнями почек в анамнезе. Несмотря на то, что при применении дорзоламида нарушений кислотно-щелочного баланса не наблюдалось, были редкие сообщения о случаях мочекаменной болезни. Поскольку дорзоламид содержит ингибитор карбоангидразы для местного применения в офтальмологии, который абсорбируется в системный кровоток, у пациентов с камнями мочевыводящих путей в анамнезе может повышаться риск развития мочекаменной болезни при применении этого лекарственного препарата.

При появлении аллергических реакций (например, конъюнктивит и реакции со стороны век) следует рассмотреть возможность прекращения применения препарата. Имеется вероятность аддитивного эффекта в отношении известных системных эффектов ингибирования карбоангидразы у пациентов, получающих ингибитор карбоангидразы для перорального применения и дорзоламид. Одновременное применение дорзоламида и ингибиторов карбоангидразы для перорального применения не рекомендуется. Сообщалось об отеке роговицы и необратимой декомпенсации роговицы при применении дорзоламида у пациентов с ранее имевшимися рецидивирующими эрозиями роговицы и/или которым проводили хирургическое вмешательство с нарушением целостности глазного яблока. Вероятность развития отека роговицы также повышается. Следует соблюдать меры предосторожности при назначении препарата Дорзидил этим группам пациентов.

Сообщалось об отслойке сосудистой оболочки глаза, сопровождающейся гипотонией глаза, в случае применения растворов офтальмологических препаратов, снижающих секрецию водянистой влаги после оперативных вмешательств по восстановлению оттока внутриглазной жидкости. Дорзоламид не изучался у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) или с гиперхлоремическим ацидозом.

Поскольку дорзоламид и его метаболиты выводятся преимущественно почками, дорзоламид противопоказан таким пациентам.

При неправильном применении офтальмологические препараты могут быть инфицированы распространенными бактериями – возбудителями глазных заболеваний. Серьезное повреждение глаза и последующая потеря зрения может развиться вследствие применения инфицированных офтальмологических препаратов. Если вы подозреваете, что препарат может быть контаминирован, или при развитии инфекции глаз, следует немедленно связаться с Вашим лечащим врачом по поводу дальнейшего использования флакона.

#### Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Исследование влияния препарата на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводилось. Тем не менее, возможные побочные реакции, такие как головокружение и нарушения зрения, могут повлиять на способность управлять транспортным средством и/или работать с механизмами.

#### Форма выпуска

Капли глазные 20 мг/мл.

По 0,4 мл в тубчик-капельнице из полиэтилена низкой плотности. По 5 или 10 тубчик-капельниц в пакете из фольгированной пленки или без него.

По 2, 4, 6, 12 или 18 пакетов из фольгированной пленки с 5 тубчик-капельницами, или по 1, 2, 3, 6 или 9 пакетов из фольгированной пленки с 10 тубчик-капельницами, или по 10, 20, 30, 60 или 90 тубчик-капельниц вместе с инструкцией по применению в пачке из картона. По 5, 7 или 10 мл во флаконы пластмассовые, укомплектованные капельным дозатором.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

#### Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.  
Хранить в недоступном для детей месте.

#### Срок годности

2 года.

Не применять после окончания срока годности!

#### Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

#### Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Герта»  
Россия, 195279, Санкт-Петербург  
Производный пр., д. 71, к. 2, лит. А

#### Производитель/Организация, принимающая претензии

ООО «Гротекс»  
Россия, 195279, Санкт-Петербург  
Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А  
Тел.: +7 812 385 47 87  
Факс: +7 812 385 47 88  
www.solopharm.com