

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МАРДОЗІЯ**

**(MARDOZIA)**

## **Склад:**

*діючі речовини:* дорзоламід, тимолол;

1 мл розчину містить 20 мг дорзоламід (у вигляді дорзоламід гідрохлориду) та 5 мг тимололу (у вигляді тимололу малеату);

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), бензалконію хлорид, гідроксіетилцелюлоза, натрію цитрат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, злегка в'язкий, безбарвний водний розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Блокатори бета-адренорецепторів. Тимолол, комбінації.

Код АТХ S01E D51.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

До складу препарату входять дві діючі речовини: дорзоламід гідрохлорид та тимололу малеат. Кожен із цих компонентів знижує підвищений внутрішньоочний тиск шляхом зниження секреції внутрішньоочної рідини, але за різним механізмом дії.

Дорзоламід гідрохлорид є потужним інгібітором карбоангідрази II типу. Інгібування карбоангідрази у циліарному відростку ока призводить до зниження секреції внутрішньоочної рідини за рахунок уповільнення утворення бікарбонатних іонів, що, у свою чергу, призводить до зниження транспортування натрію та рідини.

Тимололу малеат є неселективним блокатором бета-адренергічних рецепторів. Точний механізм дії тимололу, що проявляється у зменшенні внутрішньоочного тиску, до цього

часу невідомий. Дослідження з флуоресцеїном та тонографічні дослідження свідчать про те, що ефект тимололу зумовлений зменшенням секреції вологи. Крім того, тимолол може посилювати відтік вологи.

Поєднана дія двох компонентів призводить до більш вираженого зниження внутрішньоочного тиску порівняно з застосуванням кожного компонента окремо.

Після місцевого застосування препарат Мардозія знижує внутрішньоочний тиск незалежно від того, чи пов'язане його підвищення з глаукомою. Підвищений внутрішньоочний тиск відіграє значну роль у патогенезі пошкодження зорового нерва та втрати полів зору при глаукомі.

Препарат знижує внутрішньоочний тиск без розвитку характерних для міотичних засобів побічних ефектів, таких як нічна сліпота, спазм акомодатції, звуження зіниці.

*Фармакокінетика.*

#### Дорзоламід гідрохлорид

При місцевому застосуванні дорзоламід проникає у системний кровообіг. При тривалому застосуванні дорзоламід накопичується в еритроцитах у результаті зв'язування з карбоангідразом II типу, підтримуючи дуже малі концентрації вільної діючої речовини у плазмі крові. Внаслідок метаболізму дорзоламід утворює єдиний N-дезетильований метаболіт, який менш виражено блокує карбоангідразу II типу порівняно з початковою сполукою, але також інгібує менш активний ізофермент СА-I. Метаболіт також накопичується в еритроцитах, де зв'язується, головним чином, з карбоангідразом I типу. Приблизно 33 % дорзоламід у зв'язується з білками плазми крові. Дорзоламід виводиться із сечею в незміненому стані та у вигляді метаболіту. Після припинення застосування дорзоламід виводиться нелінійно з еритроцитів, що спочатку призводить до швидкого зниження концентрації з подальшою фазою повільного виведення з періодом напіввиведення приблизно 4 місяці.

#### Тимололу maleat

Після місцевого очного застосування тимолол абсорбується системно. Системна експозиція тимололу визначалась після місцевого застосування офтальмологічного 0,5 % розчину 2 рази на добу. Максимальна концентрація у плазмі крові після застосування ранкової дози становила 0,46 нг/мл, а після застосування вечірньої дози – 0,35 нг/мл.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або псевдоексfolіативною глаукомою, у яких монотерапія із застосуванням місцевих препаратів блокаторів бета-адренорецепторів недостатньо ефективна.

#### ***Протипоказання.***

Препарат Мардозія протипоказаний пацієнтам:

- з реактивними захворюваннями дихальних шляхів, у тому числі бронхіальною астмою або бронхіальною астмою в анамнезі, або тяжким хронічним обструктивним захворюванням легень;
- з синусовою брадикардією, синдромом слабкості синусового вузла, синоатріальною блокадою, атріовентрикулярною блокадою II або III ступеня, що не контролюється кардіостимулятором, вираженою серцевою недостатністю, кардіогенним шоком;
- з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну  $CrCl < 30$  мл/хв) або гіперхлоремічним ацидозом;
- з підвищеною чутливістю до однієї або обох діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату;
- у період вагітності або годування груддю.

Зазначені вище протипоказання базуються на інформації щодо окремих активних компонентів і не є специфічними для комбінації.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Спеціальних досліджень взаємодій препарату Мардозія та інших лікарських засобів не проводили.

У клінічних дослідженнях препарат застосовували одночасно з такими лікарськими засобами системної дії без ознак (без підтвердження) небажаних взаємодій препаратів: інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів, сечогінні засоби (діуретики), нестероїдні протизапальні препарати, включаючи ацетилсаліцилову кислоту і гормони (наприклад, естроген, інсулін, тироксин).

Існує ризик виникнення додаткових ефектів, що є причиною артеріальної гіпотензії та/або вираженої брадикардії, якщо офтальмологічний розчин бета-адреноблокаторів застосовувати одночасно з блокаторами кальцієвих каналів для перорального застосування, препаратами, що сприяють вичерпанню катехоламіну, або бета-адреноблокаторами, антиаритмічними препаратами (включаючи аміодарон), глікозидами наперстянки, парасимпатоміметиками, гуанетидином, наркотичними засобами та інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Повідомляли про потенціювання системної бета-блокади (наприклад, зниження частоти серцевих скорочень, депресія) при одночасному застосуванні інгібіторів CYP2D6 (наприклад, хінідин, флуоксетин, пароксетин) та тимололу.

Хоча препарат сам по собі (як монотерапія) чинить незначний вплив або не впливає на розмір зіниці ока, іноді повідомляли про мідріаз у результаті одночасного застосування офтальмологічних препаратів бета-адреноблокаторів і адреналіну (епінефрину).

Бета-адреноблокатори можуть посилювати гіпоглікемічний ефект протидіабетичних препаратів.

Бета-адреноблокатори для перорального застосування можуть провокувати розвиток рикошетної артеріальної гіпертензії при відміні клофеліну.

### ***Особливості застосування.***

#### Реакції з боку серцево-судинної та дихальної систем

Як і інші офтальмологічні препарати місцевої дії, тимолол абсорбується системно. Оскільки тимолол є бета-адреноблокатором, можливий розвиток побічних реакцій з боку серцево-судинної та дихальної систем, що виникають при системному застосуванні таких препаратів. Частота виникнення системних побічних реакцій після місцевого застосування офтальмологічних препаратів нижча, ніж при системному застосуванні. Щодо зниження системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

#### Порушення з боку серцевої системи

Пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями (наприклад, ішемічна хвороба серця, вазоспастична стенокардія/стенокардія Принцметала та серцева недостатність) та артеріальною гіпотензією лікування бета-адреноблокаторами слід серйозно оцінити та розглянути лікування іншими препаратами. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями щодо появи ознак погіршення цих захворювань і побічних реакцій. Через негативний вплив на час проведення збудження препарати бета-адреноблокаторів слід призначати з обережністю пацієнтам із блокадою серця І ступеня.

#### Порушення з боку судинної системи

Пацієнтів із тяжкими розладами та захворюваннями периферичної судинної системи (такими як тяжкі форми хвороби Рейно або синдрому Рейно) слід лікувати з обережністю.

#### Порушення з боку дихальної системи

Повідомляли про розвиток реакцій з боку дихальної системи, у т.ч. летальних внаслідок бронхоспазму, у пацієнтів з астмою після застосування деяких офтальмологічних препаратів бета-адреноблокаторів.

Препарат Мардозія слід застосовувати з обережністю пацієнтам із легким/помірним хронічним обструктивним захворюванням легень і тільки за умови, що очікувана користь перевищує потенційний ризик.

#### Порушення функції печінки

Не досліджувалося застосування цього лікарського засобу пацієнтами із порушенням функції печінки, і тому його слід з обережністю призначати таким пацієнтам.

#### Імунологічні реакції та реакції гіперчутливості

Як і інші офтальмологічні препарати місцевої дії, цей лікарський засіб може абсорбуватися системно.

Дорзоламід, як і сульфонаміди, містить сульфонамідну групу. Тому побічні реакції, що

спостерігаються при системному застосуванні сульфонамідних препаратів, можуть виникати при місцевому застосуванні, включаючи такі тяжкі реакції як синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. При появі ознак серйозних реакцій або реакцій гіперчутливості слід припинити застосування препарату.

При застосуванні цього лікарського засобу спостерігалися місцеві побічні реакції з боку органу зору, подібні до реакцій при застосуванні очних крапель дорзоламідру гідрохлориду. При виникненні таких реакцій слід розглянути питання про припинення застосування цього лікарського засобу.

При прийомі бета-адреноблокаторів пацієнти з atopією або тяжкою анафілактичною реакцією на численні алергени в анамнезі можуть бути більш чутливими до повторного впливу таких алергенів у разі анафілактичних реакцій і можуть не піддаватися лікуванню звичайною дозою адреналіну.

### Супутня терапія

Вплив на внутрішньоочний тиск або відомі ефекти системних бета-адреноблокаторів можуть посилюватися при застосуванні тимололу пацієнтами, які вже отримують системний бета-адреноблокатор. Слід ретельно спостерігати за відповіддю на лікування у таких пацієнтів. Використання двох місцевих бета-адреноблокаторів не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Використання дорзоламідру та пероральних інгібіторів карбоангідази не рекомендується.

### Припинення лікування

Як і при застосуванні бета-адреноблокаторів системної дії, слід поступово припиняти застосування офтальмологічних препаратів тимололу при необхідності відміни препарату пацієнтам з ішемічною хворобою серця (ІХС).

### Додаткові ефекти бета-адреноблокаторів

#### *Гіпоглікемія/діабет*

Бета-адреноблокатори слід застосовувати з обережністю пацієнтам, схильним до спонтанної гіпоглікемії, або пацієнтам з лабільним діабетом, оскільки бета-адреноблокатори можуть маскувати симптоми гіпоглікемії.

Бета-адреноблокатори можуть також маскувати ознаки гіпертиреозу. Раптове припинення застосування бета-адреноблокаторів може призвести до погіршення симптоматики.

Лікування бета-адреноблокаторами може загострювати симптоматику при міастенії гравіс.

#### *Захворювання рогівки*

Офтальмологічні препарати бета-адреноблокаторів можуть спричиняти сухість очей. Пацієнтів із захворюваннями рогівки слід лікувати з обережністю.

Офтальмологічні препарати бета-адреноблокаторів можуть блокувати системний вплив агоністів бета-адренорецепторів, наприклад, адреналіну. Анестезіолога необхідно повідомити про те, що пацієнт застосовує тимолол.

#### Додаткові ефекти інгібіторів карбоангідрази

Лікування пероральними інгібіторами карбоангідрази пов'язують із розвитком уролітіазу в результаті порушень кислотно-лужного балансу, особливо у пацієнтів із сечокам'яною хворобою в анамнезі. Хоча порушень кислотно-лужного балансу при застосуванні цього лікарського засобу не спостерігалось, рідко повідомляли про розвиток уролітіазу. Оскільки інгібітор карбоангідрази при місцевому застосуванні абсорбується системно, пацієнти з сечокам'яною хворобою в анамнезі можуть мати вищий ризик розвитку уролітіазу при застосуванні препарату Мардозія.

#### Інші особливості

Лікування пацієнтів із гострою закритокутовою глаукомою вимагає застосування інших терапевтичних засобів додатково до препаратів, що знижують очний тиск. Не досліджували застосування цього лікарського засобу пацієнтам із гострою закритокутовою глаукомою.

При використанні дорзоламід у повідомлялося про набряк рогівки та необоротну декомпенсацію рогівки у пацієнтів з уже існуючими хронічними вадами рогівки та/або з внутрішньоочним оперативним втручанням в анамнезі. Існує висока вірогідність виникнення набряку рогівки у пацієнтів із малою кількістю ендотеліальних клітин. Слід вживати запобіжних заходів у разі призначення препарату Мардозія таким пацієнтам.

Про відшарування судинної оболонки ока повідомляли після проведення фільтраційних процедур із призначенням лікування водними супресантами (наприклад, тимолол, ацетазоламід).

Як і при застосуванні інших протиглаукомних препаратів, повідомляли про зниження чутливості до офтальмологічних препаратів тимололу малеату після тривалого лікування у деяких пацієнтів. Проте у клінічних дослідженнях, під час яких 164 пацієнти перебували під лікарським наглядом протягом принаймні трьох років, не спостерігалось суттєвої відмінності для середнього показника внутрішньоочного тиску після початкової стабілізації тиску.

#### Використання контактних лінз

Препарат Мардозія містить консервант бензалконію хлорид, який може спричиняти подразнення очей. Слід зняти контактні лінзи перед закапуванням препарату та зачекати як мінімум 15 хвилин перед тим, як знову одягти їх. Відомо, що бензалконію хлорид може знебарвлювати м'які контактні лінзи.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Препарат не слід застосовувати у період вагітності.

Невідомо, чи екскретується дорзоламід у грудне молоко. Тимолол екскретується у грудне молоко, тому на період лікування слід припинити годування груддю.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Ніяких досліджень впливу препарату на здатність керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами не проводили. Можливі побічні реакції, такі як нечіткість зору, можуть негативно вплинути на здатність деяких пацієнтів керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Закапувати по 1 краплі препарату в кон'юнктивальний мішок ураженого(-их) ока(очей) двічі на добу.

Якщо одночасно застосовують інший місцевий офтальмологічний препарат, інтервал між закапуванням препарату Мардозія та іншого лікарського засобу повинен становити щонайменше 10 хвилин.

При застосуванні носослізної оклюзії або закритті повік протягом 2 хвилин системна абсорбція зменшується. **Це може призвести до зменшення системних побічних ефектів і збільшення місцевої активності.**

Пацієнти повинні вимити руки перед застосуванням препарату та уникати контакту наконечника крапельниці з поверхнею ока або повіками. Для забезпечення правильного дозування не можна збільшувати отвір наконечника крапельниці.

Пацієнтам слід повідомити про те, що очні розчини при неналежному поводженні можуть підлягати зараженню поширеними бактеріями, які, як відомо, спричиняють очні інфекції. Застосування заражених розчинів може призвести до серйозних уражень ока та подальшої втрати зору.

Для зменшення системної абсорбції з наступним зменшенням системної побічної дії та збільшенням місцевої ефективності препарату після закапування рекомендується затиснути носослізний канал або закрити повіки на 2 хвилини.

*Діти.*

Не застосовувати.

### ***Передозування.***

Немає даних щодо випадкового передозування або навмисного ковтання очних крапель, що містять дорзоламід та тимолол.

## Симптоми

Є повідомлення про ненавмисне передозування офтальмологічного розчину тимололу малеату, в результаті якого можливий розвиток системних ефектів, зокрема запаморочення, головного болю, задишки, брадикардії, бронхоспазму і зупинки серця, подібних до тих, що спостерігаються при передозуванні бета-адреноблокаторів системного застосування. Найчастішими очікуваними симптомами при передозуванні дорзоламід у є порушення електролітного балансу, розвиток ацидозу та можливий вплив на центральну нервову систему.

Існують обмежені дані щодо випадкового передозування або навмисного ковтання препаратів дорзоламід у гідрохлориду. Повідомляли про сонливість після перорального прийому. При місцевому застосуванні повідомляли про нудоту, запаморочення, головний біль, слабкість, незвичні сновидіння та дисфагію (утруднене ковтання).

## Лікування

Лікування симптоматичне та підтримуюче. Слід контролювати рівні електролітів у сироватці крові (зокрема калію) та показник рН крові. Дослідження показали, що тимолол не виводиться повністю при діалізі.

## ***Побічні реакції.***

У клінічних дослідженнях застосування комбінації дорзоламід у/тимололу побічні реакції, що спостерігалися, відповідали тим, про які повідомляли раніше при застосуванні дорзоламід у гідрохлориду та/або тимололу малеату.

Як і інші офтальмологічні препарати, які застосовують місцево, тимолол абсорбується у системний кровотік. Це може спричинити небажаний вплив, подібний до такого, що спостерігається при застосуванні системних бета-адреноблокаторів. Частота виникнення системних побічних реакцій на препарат після місцевого офтальмологічного застосування нижча, ніж при системному введенні.

Побічні реакції, які спостерігалися при проведенні клінічних досліджень або під час післяреєстраційних спостережень застосування комбінації дорзоламід у/тимололу або окремих її компонентів, зазначені нижче за класами системних органів.

### *З боку імунної системи*

Очні краплі дорзоламід у/тимололу: симптоми системних алергічних реакцій, у тому числі ангіоневротичний набряк, кропив'янка, свербіж, висипання, анафілактична реакція.

Очні краплі тимололу малеату: симптоми алергічних реакцій, у тому числі ангіоневротичний набряк, кропив'янка, локалізоване або генералізоване висипання, анафілактична реакція, свербіж\*\*.

### *З боку обміну речовин і харчування*

Очні краплі тимололу малеату: гіпоглікемія\*\*.



## *Психічні розлади*

Очні краплі тимололу малеату: депресія\*, безсоння\*, нічні кошмари\*, втрата пам'яті, галюцинації\*\*.

## *З боку нервової системи*

Очні краплі дорзоламідру гідрохлориду: головний біль\*, запаморочення\*, парестезія\* (порушення чутливості шкіри).

Очні краплі тимололу малеату: головний біль\*, запаморочення\*, непритомність\*, парестезія\*, зростання ознак і симптомів міастенії гравіс, зниження статевого потягу (лібідо)\*, геморагічний інсульт\*, церебральна ішемія.

## *З боку органа зору*

Очні краплі дорзоламідру/тимололу: пекучість і поколювання, кон'юнктивальна ін'єкція, нечіткість зору, ерозія рогівки, свербіж в оці, слъозотеча.

Очні краплі дорзоламідру гідрохлориду: запалення повік\*, подразнення повік\*, іридоцикліт\*, подразнення очей, включаючи почервоніння\*, біль в очах\*, лущення шкіри повік\*, тимчасова міопія (що зникає при припиненні лікування), набряк рогівки\*, зниження внутрішньоочного тиску\*, відшарування судинної оболонки ока (після фільтраційної хірургії), відчуття чужорідного тіла в оці\*.

Очні краплі тимололу малеату: симптоми подразнення очей, у тому числі блефарит\*, кератит\*, зниження чутливості рогівки, сухість очей\*, порушення зору, включаючи зміни рефракції (у деяких випадках через відміну міотичних засобів)\*, птоз, диплопія, відшарування судинної оболонки ока після фільтраційної хірургії\*, свербіж\*\*, слъозотеча\*\*, почервоніння\*\*, нечіткість зору\*\*, ерозія рогівки\*\*.

## *З боку органа слуху та рівноваги*

Очні краплі тимололу малеату: дзвін у вухах\*.

## *З боку серця*

Очні краплі тимололу малеату: брадикардія\*, біль у грудній клітці\*, прискорене серцебиття\*, аритмія\*, застійна серцева недостатність\*, зупинка серця\*, блокада серця\*, атріовентрикулярна блокада\*\*, серцева недостатність\*\*.

Очні краплі дорзоламідру гідрохлориду: прискорене серцебиття\*, тахікардія\* з частотою «невідомо».

## *З боку судин*

Очні краплі тимололу малеату: гіпотензія\*, кульгавість, феномен Рейно\*, відчуття холоду в кистях і стопах\*,

Очні краплі дорзоламідру гідрохлориду: **гіпертензія\*** з частотою «невідомо».

## *З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Очні краплі дорзоламідру/тимололу: синусит, задишка, дихальна недостатність, риніт, рідко

бронхоспазм.

Очні краплі дорзоламідру гідрохлориду: носова кровотеча\*, задишка\*.

Очні краплі тимололу малеату: утруднене дихання (задишка)\*, бронхоспазм (переважно у пацієнтів з уже існуючим бронхоспастичним захворюванням)\*, дихальна недостатність, кашель\*.

*З боку шлунково-кишкового тракту*

Очні краплі дорзоламідру/тимололу: дисгевзія (зміна смакових відчуттів).

Очні краплі дорзоламідру гідрохлориду: нудота\*, диспепсія\*, подразнення горла, сухість у роті\*.

Очні краплі тимололу малеату: діарея, сухість у роті\*, дисгевзія (зміна смакових відчуттів)\*\*, біль у животі\*\*, блювання\*\*.

*З боку шкіри та підшкірних тканин*

Очні краплі дорзоламідру/тимололу: контактний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Очні краплі дорзоламідру гідрохлориду: висипання\*.

Очні краплі тимололу малеату: алопеція\*, псоріатичне висипання або загострення псоріазу\*, шкірне висипання\*\*.

*З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин*

Очні краплі тимололу малеату: системний червоний вовчак, міалгія\*\*.

*З боку нирок і сечовивідних шляхів*

Очні краплі дорзоламідру/тимололу: уролітіаз.

*З боку статевих органів і молочних залоз*

Очні краплі тимололу малеату: хвороба Пейроні\*, зниження статевого потягу (лібідо), статеві дисфункції\*\*.

*Загальні розлади та порушення у місці введення*

Очні краплі дорзоламідру гідрохлориду: астенія/слабкість\*.

Очні краплі тимололу малеату: астенія/слабкість\*.

\* Ці побічні реакції також спостерігалися при застосуванні офтальмологічного розчину дорзоламідру/тимололу під час постмаркетингових спостережень.

\*\* Додаткові побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні офтальмологічних бета-адреноблокаторів і які, вірогідно, можуть виникати при застосуванні препаратів дорзоламідру/тимололу.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.  
Застосовувати не більше 28 днів після першого відкриття флакона.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 5 мл розчину крапель очних у флаконах-крапельницях, закритих ковпачками з контролем першого розкривання. По 1 флакону-крапельниці у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Фарматен С.А./Pharmathen S.A.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Дервенакіон 6, Палліні Аттика 15351, Греція/Dervenakion 6, Pallini Attiki 15351, Greece.