

## **Состав**

*действующие вещества:* дорзоламид, тимолол;

1 мл 20 мг дорзоламида (в виде дорзоламида гидрохлорида) и 5 мг тимолола (в виде тимолола малеата);

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), бензалкония хлорид, гидроксипропилцеллюлоза, натрия, натрия гидроксид, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Капли глазные.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный, слегка вязкий, бесцветный водный раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоуглаукомные препараты и миотические средства. Блокаторы бета-адренорецепторов. Тимолол, комбинации.

Код АТХ S01E D51.

## **Фармакодинамика**

В состав препарата входят два действующих вещества: дорзоламида гидрохлорид и тимолола малеат. Каждый из этих компонентов снижает повышенное внутриглазное давление путем снижения секреции внутриглазной жидкости, но при различных механизмом действия.

Дорзоламида гидрохлорид является мощным ингибитором карбоангидразы II типа. Ингибирования карбоангидразы в цилиарной отростка глаза приводит к снижению секреции внутриглазной жидкости за счет замедления образования бикарбонатных ионов, что, в свою очередь, приводит к снижению транспортировки натрия и жидкости.

Тимолола малеат является неселективным блокатором бета-адренорецепторов. Точный механизм действия тимолола, что проявляется в уменьшении внутриглазного давления, до сих пор неизвестно. Исследования по флуоресцеинам и тонографические исследования свидетельствуют о том, что эффект тимолола обусловлен уменьшением секреции влаги. Кроме того, тимолол может усиливать отток влаги.

Сочетанное действие двух компонентов приводит к более выраженному снижению внутриглазного давления по сравнению с применением каждого компонента в отдельности.

После местного применения препарат Мардозия снижает внутриглазное давление независимо от того, связано с его повышение с глаукомой.

Повышенное внутриглазное давление играет значительную роль в патогенезе повреждения зрительного нерва и потере полей зрения при глаукоме.

Препарат снижает внутриглазное давление без развития характерных для миотических средств побочных эффектов, таких как ночная слепота, спазм аккомодации, сужение зрачка.

## **Фармакокинетика**

### *Дорзоламида гидрохлорид*

При местном применении дорзоламид проникает в системный кровоток. При длительном применении дорзоламид накапливается в эритроцитах в результате связывания с карбоангидразы II типа, поддерживая очень малые концентрации свободной действующего вещества в плазме крови. Вследствие метаболизма дорзоламид образует единый N-дезетильований метаболит, который менее выражено блокирует карбоангидразы II типа по сравнению с начальной составом, но также ингибирует менее активный изофермент CA-I. Метаболит также накапливается в эритроцитах, где связывается, главным образом, с карбоангидразы I типа. Примерно 33% дорзоламида связывается с белками плазмы крови. Дорзоламид выводится с мочой в неизмененном виде и в виде метаболита. После отмены дорзоламид выводится нелинейно с эритроцитов, сначала приводит к быстрому снижению концентрации с последующей фазой медленного вывода с периодом полувыведения около 4 месяца.

### *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**

Лечение повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой или псевдоэксфолиативной глаукомой, у которых монотерапия с

применением местных препаратов блокаторов бета-адренорецепторов недостаточно эффективна.

## **Противопоказания**

Препарат Мардозия противопоказан пациентам:

- с реактивными заболеваниями дыхательных путей, в том числе бронхиальной астмой или бронхиальной астмой в анамнезе, или тяжелым хроническим обструктивным заболеванием легких;
- с синусовой брадикардией, синдромом слабости синусового узла, синоатриальная блокада, AV-блокадой II или III степени, не контролируемая кардиостимулятором, выраженной сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком;
- с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина  $CrCl < 30$  мл / мин) или гиперхлоремическим ацидозом;
- повышенная чувствительность к одной или обоим действующим веществам или к любому из компонентов препарата
- в период беременности или кормления грудью.

Указанные выше противопоказания базируются на информации по отдельным активным компонентам и не являются специфичными для комбинации.

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

Специальных исследований взаимодействий препарата Мардозия и других лекарственных средств не проводили.

В клинических исследованиях препарат применяли одновременно с такими лекарственными средствами системного действия без признаков (без подтверждения) нежелательных взаимодействий препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, мочегонные средства (диуретики), нестероидные противовоспалительные препараты, включая ацетилсалициловую кислоту и гормоны (например, эстроген, инсулин, тироксин).

Существует риск возникновения дополнительных эффектов, что является причиной артериальной гипотензии и / или выраженной брадикардии, если офтальмологический раствор бета-адреноблокаторов применять одновременно с блокаторами кальциевых каналов для перорального применения, препаратами, способствующими истощению катехоламинов, или бета-адреноблокаторами, антиаритмическими препаратами (включая амиодарон), гликозидами

наперстянки, парасимпатомиметики, гуанетидином, наркотическими средствами и ингибиторами МАО (МАО).

Сообщалось о потенцировании системной бета-блокады (например, снижение частоты сердечных сокращений, депрессия) при одновременном применении ингибиторов СYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолола.

Хотя препарат сам по себе (как монотерапия) оказывает незначительное влияние или не влияет на размер зрачка глаза, иногда сообщали о мидриаз в результате одновременного применения офтальмологических препаратов бета-адреноблокаторов и адреналина (эпинефрина).

Бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемический эффект противодиабетических препаратов.

Бета-адреноблокаторы для перорального применения могут провоцировать развитие рикошетной артериальной гипертензии при отмене клофелина.

## **Особенности применения**

### *Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем*

Как и другие офтальмологические препараты местного действия, тимолол абсорбируется системно. Поскольку тимолол является бета-блокатор, возможно развитие побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, возникающих при системном применении таких препаратов. Частота возникновения системных побочных реакций после местного применения офтальмологических препаратов ниже, чем при системном применении. По снижению системной абсорбции см. раздел «Способ применения и дозы».

### *Со стороны сердца*

Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, ишемическая болезнь сердца, вазоспастическая стенокардия / стенокардия Принцметала и сердечная недостаточность) и артериальной гипотензии лечение бета-адреноблокаторами следует серьезно оценить и рассмотреть лечения другими препаратами. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями относительно появления признаков ухудшения этих заболеваний и побочных реакций. За негативного влияния на время проведения возбуждения препараты бета-адреноблокаторов следует назначать с осторожностью пациентам с блокадой сердца I степени.

### *Со стороны сосудистой системы*

Пациентов с тяжелыми расстройствами и заболеваниями периферической сосудистой системы (такими как тяжелые формы болезни Рейно или синдрома Рейно) следует лечить с осторожностью.

#### *Со стороны дыхательной системы*

Сообщалось о развитии реакций со стороны дыхательной системы, в т.ч. летальных вследствие бронхоспазма у пациентов с астмой после применения некоторых офтальмологических препаратов бета-адреноблокаторов.

Препарат Мардозия следует применять с осторожностью пациентам с легким / умеренным хроническим обструктивным заболеванием легких и только при условии, что ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

#### *Нарушение функции печени*

Не исследовался применения этого лекарственного средства пациентами с нарушением функции печени, и поэтому его следует с осторожностью назначать таким пациентам.

#### *Иммунологические реакции и реакции гиперчувствительности*

Как и другие офтальмологические препараты местного действия, этот препарат может абсорбироваться системно.

Дорзоламид, как и сульфаниламиды, содержит сульфонамидную группу. Поэтому побочные реакции, которые наблюдаются при системном применении сульфонамидных препаратов, могут возникать при местном применении, включая такие тяжелые реакции синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. При появлении признаков серьезных реакций или реакций гиперчувствительности следует прекратить применение препарата.

При применении этого лекарственного средства наблюдались местные побочные реакции со стороны органа зрения, подобные реакций при применении глазных капель дорзоламида гидрохлорида. При возникновении таких реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении применения этого лекарственного средства.

При приеме бета-адреноблокаторов пациенты с атопией или тяжелой анафилактической реакцией на многочисленные аллергены в анамнезе могут быть более чувствительными к повторному воздействию таких аллергенов в случае анафилактических реакций и могут не поддаваться лечению обычной дозой адреналина.

#### *Сопутствующая терапия*

Влияние на внутриглазное давление или известные эффекты системных бета-адреноблокаторов могут усиливаться при применении тимолола пациентами, которые уже получают системный бета-адреноблокатор. Следует тщательно наблюдать за ответом на лечение у таких пациентов. Использование двух местных бета-адреноблокаторов не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Использование дорзоламида и пероральных ингибиторов карбоангидразы не рекомендуется.

### *Прекращение лечения*

Как и при применении бета-адреноблокаторов системного действия, следует постепенно прекращать применение офтальмологических препаратов тимолола при необходимости отмены препарата пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС).

### Эффекты бета-адреноблокаторов

#### *Гипогликемия / диабет*

Бета-адреноблокаторы следует применять с осторожностью пациентам, склонным к спонтанной гипогликемии, или пациентам с лабильным диабетом, поскольку бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Бета-адреноблокаторы могут также маскировать признаки гипертиреоза. Внезапное прекращение применения бета-адреноблокаторов может привести к ухудшению симптоматики.

Лечение бета-адреноблокаторами может обострять симптоматику при миастении гравис.

#### *Заболевания роговицы*

Офтальмологические препараты бета-адреноблокаторов могут вызывать сухость глаз. Пациентов с заболеваниями роговицы следует лечить с осторожностью.

Офтальмологические препараты бета-адреноблокаторов могут блокировать системное влияние агонистов бета-адренорецепторов, например, адреналина. Анестезиолога необходимо сообщить о том, что пациент применяет тимолол.

#### *Эффекты ингибиторов карбоангидразы*

Лечение пероральными ингибиторами карбоангидразы связывают с развитием уролитиаза в результате нарушений кислотно-щелочного баланса, особенно у

пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе. Хотя нарушений кислотно-щелочного баланса при применении этого лекарственного средства не наблюдалось, редко сообщали 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 препарата Мардозия.

### *Другие особенности*

Лечение пациентов с острой закрытоугольной глаукомой требует применения других терапевтических средств дополнительно к препаратам, снижающих глазное давление. Не исследовалась применения этого лекарственного средства пациентам с острой закрытоугольной глаукомой.

При использовании дорзоламида сообщалось о отек роговицы и необратимую декомпенсации роговицы у пациентов с уже существующими хроническими недостатками роговицы и / или внутриглазным оперативным вмешательством в анамнезе. Существует высокая вероятность возникновения отека роговицы у пациентов с малым количеством эндотелиальных клеток. Следует принять меры предосторожности при назначении препарата Мардозия таким пациентам.

О отслойка сосудистой оболочки глаза сообщали после проведения фильтрационных процедур с назначением лечения водными супрессантов (например, тимолол, ацетазоламид).

Как и при применении других противоглаукомных препаратов, сообщали о снижении чувствительности к офтальмологическим препаратам тимолола малеата после длительного лечения у некоторых пациентов. Однако в клинических исследованиях, во время которых 164 пациенты находились под врачебным наблюдением в течение по крайней мере трех лет, не наблюдалось существенного отличия для среднего показателя внутриглазного давления после начальной стабилизации давления.

### *Использование контактных линз*

Препарат Мардозия содержит консервант бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение глаз. Следует снять контактные линзы перед закапыванием препарата и подождать как минимум 15 минут перед тем, как снова надеть их. Известно, что бензалкония хлорид может обесцвечивать мягкие контактные линзы.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Никаких исследований влияния препарата на способность управлять транспортным средством или работать с механизмами не проводили. Возможные побочные реакции, такие как нечеткость зрения, могут негативно повлиять на способность некоторых пациентов управлять автотранспортом и работать с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Препарат не следует применять в период беременности.

Неизвестно, выводится дорзоламид в грудное молоко. Тимолол выводится в грудное молоко, поэтому на период лечения следует прекратить кормление грудью.

### **Способ применения и дозы**

Закапывать по 1 капле препарата в конъюнктивальный мешок пораженного (их) глаза (глаз) дважды в сутки.

Если одновременно применяют другой местный офтальмологический препарат, интервал между закапыванием препарата Мардозия и иного лекарственного средства должен составлять не менее 10 минут.

Пациенты должны вымыть руки перед приемом препарата и избегать контакта наконечника капельницы с поверхностью глаза или веками. Для обеспечения правильной дозировки нельзя увеличивать отверстие наконечника капельницы.

Пациентам следует сообщить о том, что глазные растворы при ненадлежащем обращении могут подлежать заражению распространенными бактериями, которые, как известно, вызывают глазные инфекции. Применение зараженных растворов может привести к серьезным поражениям глаза и последующей потере зрения.

Для уменьшения системной абсорбции с последующим уменьшением системной побочного действия и увеличением местной эффективности препарата после закапывания рекомендуется зажать носослезный канал или закрыть веки на 2 минуты.

### **Дети**

Не применять.

### **Передозировка**



Нет данных о случайной передозировки или преднамеренного глотания глазных капель, содержащих дорзоламид и тимолол.

### *Симптомы*

Имеются сообщения о непреднамеренном передозировки офтальмологического раствора тимолола малеата, в результате которого возможно развитие системных эффектов, в частности головокружения, головной боли, одышки, брадикардии, бронхоспазма и остановки сердца, подобных тем, что наблюдаются при передозировке бета-адреноблокаторов системного применения. Частыми ожидаемыми симптомами при передозировке дорзоламидом является нарушение электролитного баланса, развитие ацидоза и возможное влияние на центральную нервную систему.

Существуют ограниченные данные по случайной передозировки или преднамеренного глотания препаратов дорзоламида гидрохлорида. Сообщалось о сонливости после перорального приема. При местном применении сообщали о тошноту, головокружение, головная боль, слабость, необычные сновидения и дисфагию (затрудненное глотание).

### *Лечение*

Лечение симптоматическое и поддерживающее. Следует контролировать уровень электролитов в сыворотке крови (в частности калия) и показатель рН крови. Исследования показали, что тимолол не выводится полностью при диализе.

### **Побочные реакции**

В клинических исследованиях применение комбинации дорзоламида / тимолола побочные реакции, которые наблюдались, соответствовали тем, о которых сообщали ранее при применении дорзоламида гидрохлорида и / или тимолола малеата.

Как и другие офтальмологические препараты, применяемые местно, тимолол абсорбируется в системный кровоток. Это может вызвать нежелательное воздействие, подобное такого, что наблюдается при применении системных бета-адреноблокаторов. Частота возникновения системных побочных реакций на препарат после местного офтальмологического применения ниже, чем при системном введении.

Побочные реакции, которые наблюдались при проведении клинических исследований или при послерегистрационных наблюдений применение комбинации дорзоламида / тимолола или отдельных ее компонентов, указанные

ниже классами системных органов.

#### *Со стороны иммунной системы*

Глазные капли дорзоламида / тимолола: симптомы системных аллергических реакций, в том числе ангионевротический отек, крапивница, зуд, сыпь, анафилактические реакции.

Глазные капли тимолола малеата: симптомы аллергических реакций, в том числе ангионевротический отек, крапивница, локализованное или генерализованное высыпания, анафилактические реакции, зуд \*\*.

#### *Со стороны обмена веществ и питания*

Глазные капли тимолола малеата: гипогликемия \*\*.

#### *Психические расстройства*

Глазные капли тимолола малеата: депрессия \* бессонница \* ночные кошмары \* потеря памяти.

#### *Со стороны нервной системы*

Глазные капли дорзоламида гидрохлорида: головная боль \* головокружение \*, парестезии \* (нарушение чувствительности кожи).

Глазные капли тимолола малеата: головная боль \* головокружение \*, обморок \*, парестезии \*, рост признаков и симптомов миастении гравис, снижение полового влечения (либидо) \*, геморрагический инсульт \*, церебральная ишемия.

#### *Со стороны органа зрения*

Глазные капли дорзоламида / тимолола: жжение и покалывание, конъюнктивы инъекция, нечеткость зрения, эрозия роговицы, зуд в глазу, слезотечение.

Глазные капли дорзоламида гидрохлорида: воспаление век \*, раздражение век \*, иридоциклит \*, раздражение глаз, включая покраснение \*, боль в глазах \*, шелушение кожи век \* временная миопия (исчезает при прекращении лечения), отек роговицы \* снижение внутриглазного давления \* отслойка сосудистой оболочки глаза (после фильтрационной хирургии), ощущение инородного тела в глазу \*.

Глазные капли тимолола малеата: симптомы раздражения глаз, в том числе блефарит \*, кератит \* снижение чувствительности роговицы, сухость глаз \*, нарушение зрения, включая изменения рефракции (в некоторых случаях из-за отмены миотических средств) \*, птоз, диплопия, отслойка сосудистой оболочки

глаза после фильтрационной хирургии \*, зуд \*\*, слезотечение \*\*, покраснение \*\*, нечеткость зрения \*\*, эрозия роговицы \*\*.

#### *Со стороны органа слуха и равновесия*

Глазные капли тимолола малеата: звон в ушах \*.

#### *Со стороны сердца*

Глазные капли тимолола малеата: брадикардия \*, боль в грудной клетке \*, учащенное сердцебиение \*, аритмия \*, застойная сердечная недостаточность \*, остановка сердца \*, блокада сердца \*, блокада \*\*, сердечная недостаточность \*\*.

Глазные капли дорзоламида гидрохлорида: учащенное сердцебиение \*.

#### *Со стороны сосудов*

Глазные капли тимолола малеата: гипотензия \*, хромота, феномен Рейно \*, ощущение холода в кистях и стопах \*.

#### *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Глазные капли дорзоламида / тимолола: синусит, одышка, дыхательная недостаточность, ринит, редко бронхоспазм.

Глазные капли дорзоламида гидрохлорида: носовое кровотечение \* одышка \*.

Глазные капли тимолола малеата: затрудненное дыхание (одышка) \*, бронхоспазм (преимущественно у пациентов с уже существующим бронхоспастическим заболеванием) \*, дыхательная недостаточность, кашель \*.

#### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Глазные капли дорзоламида / тимолола: дисгевзия (изменение вкусовых ощущений).

Глазные капли дорзоламида гидрохлорида: тошнота \*, диспепсия \*, раздражение горла, сухость во рту \*.

Глазные капли тимолола малеата: диарея, сухость во рту \* дисгевзия (изменение вкусовых ощущений) \*\*, боль в животе \*\*, рвота \*\*.

#### *Со стороны кожи и подкожных тканей*

Глазные капли дорзоламида / тимолола: контактный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Глазные капли дорзоламида гидрохлорида: сыпь \*.

Глазные капли тимолола малеата: алопеция \*, псориазический высыпания или обострение псориаза \* кожная сыпь \*\*.

*Со стороны костно-мышечной и соединительной тканей*

Глазные капли тимолола малеата: системная красная волчанка, миалгия \*\*.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей*

Глазные капли дорзоламида / тимолола: уролитиаз.

*Со стороны половых органов и молочных желез*

Глазные капли тимолола малеата: болезнь Пейрони \*, снижение полового влечения (либидо), половая дисфункция \*\*.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Глазные капли дорзоламида гидрохлорида: астения / слабость \*.

Глазные капли тимолола малеата: астения / слабость \*.

\* Эти побочные реакции также наблюдались при применении офтальмологического раствора дорзоламида / тимолола при постмаркетинговых наблюдений.

\*\* Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при применении офтальмологических бета-адреноблокаторов и которые, вероятно, могут возникать при применении препаратов дорзоламида / тимолола.

## **Срок годности**

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Применять не более 28 дней после вскрытия флакона.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° C в оригинальной упаковке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 5 мл раствора капель глазных во флаконах-капельницах, закрытых колпачками с контролем первого вскрытия. По 1 флакону-капельнице в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Фарматен С.А.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Дервенакион 6, Паллини Аттика 15351, Греция

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).