

Склад

діючі речовини: бринзоламід, тимололу малеат;

1 мл суспензії містить 10 мг бринзоламіду, 5 мг тимололу (у вигляді тимололу малеату);

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, маніт (Е 421), карбомер 974Р, тилоксапол, динатрію едетат, натрію хлорид, кислота хлористоводнева та/або натрію гідроксид (для регулювання рН), вода очищена.

Лікарська форма

Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору однорідна суспензія.

Фармакотерапевтична група

Засоби, які застосовуються в офтальмології. Антиглаукомні препарати та міотичні засоби. β -блокатори. Код АТХ S01E D51.

Фармакодинаміка

Механізм дії

Очні краплі АЗАРГА[®] містять дві активні речовини: бринзоламід і тимололу малеат. Ці два компоненти знижують підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) шляхом зменшення секреції внутрішньоочної рідини, але роблять це за допомогою різних механізмів дії. Комбінований ефект цих двох активних речовин призводить до додаткового зменшення ВОТ порівняно з ефектом, який досягається при застосуванні будь-якого з цих компонентів окремо.

Бринзоламід – сильнодіючий інгібітор карбоангідрази II (CA-II) людини, домінуючого ізоферменту ока. Пригнічення карбоангідрази у циліарних відрізках ока знижує виділення внутрішньоочної рідини, головним чином за рахунок сповільнення утворення іонів бікарбонату з подальшим зменшенням транспортування натрію та рідини.

Тимолол – це неселективний блокатор β -адренергічних рецепторів, який не виявляє внутрішньої симпатоміметичної та мембраностабілізуючої активності, а також не чинить безпосередньої пригнічувальної дії на міокард. Тonoграфія і

флуорофотометричні дослідження у людей підтвердили, що основна його дія пов'язана зі зниженням утворення внутрішньоочної рідини і невеликим збільшенням її відтоку.

Фармакодинамічна дія

Клінічні ефекти

У дванадцятимісячному контрольованому клінічному дослідженні у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, які, на думку дослідників, могли отримати користь від застосування комбінованої терапії і які мали середнє значення ВОТ від 25 до 27 мм рт. ст., середнє зниження ВОТ при застосуванні очних крапель АЗАРГА® двічі на добу становило від 7 до 9 мм рт. ст. У всіх часових точках під час всіх візитів пацієнтів було продемонстровано, що середнє зниження ВОТ при застосуванні дорзоламід у 20 мг/мл + тимололу 5 мг/мл не перевищувало аналогічний ефект при застосуванні препарату АЗАРГА®.

У шестимісячному контрольованому клінічному дослідженні у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією з середнім значенням ВОТ від 25 до 27 мм рт. ст. середнє зниження ВОТ при застосуванні очних крапель АЗАРГА® двічі на день становило від 7 до 9 мм рт. ст., що на 3 мм рт. ст. перевищувало ефект при застосуванні бринзоламід у 10 мг/мл двічі на добу і на 2 мм рт. ст. – ефект при застосуванні тимололу 5 мг/мл двічі на добу. Спостерігалось статистично значуще зниження середнього значення ВОТ порівняно із застосуванням бринзоламід у і тимололу під час усіх візитів протягом дослідження.

У трьох контрольованих клінічних дослідженнях очний дискомфорт після інстиляції очних крапель АЗАРГА® був значно меншим, ніж при застосуванні дорзоламід у 20 мг/мл + тимололу 5 мг/мл.

Фармакокінетика

Абсорбція

Після місцевого застосування в око бринзоламід і тимолол абсорбуються через рогівку у системний кровотік. У фармакокінетичному дослідженні здорові добровольці приймали перорально бринзоламід по 1 мг двічі на день протягом 2 тижнів, щоб скоротити час досягнення стабільної концентрації перед початком застосування очних крапель АЗАРГА®. Після застосування очних крапель АЗАРГА® двічі на день протягом 13 тижнів концентрація бринзоламід у червоних кров'яних тільцях (ЧКТ) у середньому становила $18,8 \pm 3,29$ мкМ, $18,1 \pm 2,68$ мкМ та $18,4 \pm 3,01$ мкМ відповідно через 4, 10 та 15 тижнів,

вказуючи на те, що у ЧКТ підтримується стабільна концентрація бринзоламід у.

При досягненні стабільних концентрацій після застосування очних крапель АЗАРГА[®] середнє значення максимальної концентрації (C_{max}) тимололу у плазмі крові та значення концентрація-час (AUC_{0-12год}) були відповідно на 27% і 28% меншими (C_{max} 0,824 ± 0,453 нг/мл; AUC_{0-12год} 4,71 ± 4,29 нг·г/мл) порівняно із такими у разі застосування тимололу 5 мг/мл (C_{max} 1,13 ± 0,494 нг/мл; AUC_{0-12год} 6,58 ± 3,18 нг·г/мл). Низький системний вплив тимололу після застосування очних крапель АЗАРГА[®] не є клінічно значимим. Після застосування очних крапель АЗАРГА[®] середнє значення максимальної концентрації (C_{max}) тимололу у плазмі крові досягалося через 0,79 ± 0,45 години.

Розподіл

Зв'язування бринзоламід у з білком плазми крові є помірним (приблизно 60 %). Завдяки своїй високій спорідненості з СА-II та у трохи меншій мірі з СА-I бринзоламід проникає у ЧКТ. Його активний метаболіт N-дезетилбринзоламід також акумулюється в ЧКТ, де переважно зв'язується з СА-I. Спорідненість бринзоламід у і метаболіту з червоними кров'яними тільцями і СА тканини призводить до низької концентрації у плазмі крові.

Дані щодо розподілу у тканинах ока у кролів продемонстрували, що тимолол може бути кількісно визначений у внутрішньоочній рідині протягом 48 годин після застосування очних крапель АЗАРГА[®]. При досягненні стабільної концентрації тимолол може бути визначений у плазмі крові людини протягом 12 годин після застосування очних крапель АЗАРГА[®].

Метаболізм

Шляхи метаболізму бринзоламід у включають у себе N-деалкілування, O-деалкілування та окиснення його N-пропілового бічного ланцюга. N-дезетилбринзоламід є головним метаболітом бринзоламід у людини. Він зв'язується з СА-I у присутності бринзоламід у та акумулюється у ЧКТ. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що метаболізм бринзоламід у головним чином пов'язаний з CYP3A4, а також принаймні з чотирма іншими ізоферментами (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 та CYP2C9).

Тимолол метаболізується двома шляхами. Перший шлях пов'язаний з утворенням етаноламінового бічного ланцюга у тїодіазольному кільці, а інший пов'язаний з утворенням етанольного бічного ланцюга у морфолїназотї та другого подібного бічного ланцюга з карбонільною групою, суміжною з азотом. Метаболізм тимололу пов'язаний головним чином з CYP2D6.

Екскреція

Бринзоламід виводиться переважно нирками (приблизно 60 %). Майже 20 % дози виявлено в сечі у формі метаболіту. Бринзоламід та N-дезетилбринзоламід є основними компонентами, виявленими у сечі разом зі слідами метаболітів N-дезметоксипропілу та O-дезметилу (

Тимолол та його метаболіти переважно виводяться нирками. Приблизно 20 % дози тимололу виводиться з сечею у незміненому вигляді, а залишок виводиться також із сечею у формі метаболітів. Період напіввиведення тимололу з плазми крові ($t_{1/2}$) становить 4,8 години після застосування очних крапель АЗАРГА®.

Доклінічні дані з безпеки

Бринзоламід

Доклінічні дані вказують, що немає будь-якого ризику для людини при застосуванні бринзоламід, про що свідчать фармакологічні дослідження безпеки, дослідження токсичності повторних доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу.

У ході досліджень токсичності на кролях при введенні пероральних доз бринзоламід до 6 мг/кг/добу (у 214 разів більше рекомендованої щоденної клінічної дози, що становить 28 мкг/кг/добу) не було виявлено будь-якого впливу на розвиток плода, незважаючи на значний токсичний вплив на самку. Аналогічні дослідження на щурах виявили незначне зменшення осифікації кісток черепа та груднини плода у самок, які одержували бринзоламід у кількості 18 мг/кг/добу (у 642 рази більше рекомендованої щоденної клінічної дози). Але у самок, які одержували 6 мг/кг/добу, цього ефекту не спостерігалось. Ці результати були одержані при дозах, що спричинили метаболічний ацидоз зі зменшенням приросту маси тіла самок та зменшенням маси плода. Спостерігалось залежне від дози зниження маси плода у самок, які одержували бринзоламід перорально: від незначного зниження (приблизно 5–6 %) при дозі 2 мг/кг/добу до приблизно 14 % при дозі 18 мг/кг/добу. Під час лактації при застосуванні 5 мг/кг/добу побічної дії на плід не спостерігалось.

Тимолол

Доклінічні дані вказують, що немає будь-якого ризику для людини при застосуванні тимололу, про що свідчать фармакологічні дослідження безпеки, дослідження токсичності повторних доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу. Дослідження токсичного впливу тимололу на репродуктивну функцію показали сповільнену осифікацію плода у щурів при відсутності

побічних ефектів у постнатальний період (при дозі 50 мг/кг/добу, що у 3500 разів перевищує щоденну клінічну дозу 14 мкг/кг/добу) та підвищену резорбцію плода у кролів (при введенні дози 90 мг/кг/добу, що у 6400 разів перевищує щоденну клінічну дозу).

Показання

Зниження внутрішньоочного тиску у дорослих пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, у яких застосування монотерапії не призвело до достатнього зниження внутрішньоочного тиску.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-яких допоміжних речовин препарату.
- Підвищена чутливість до інших β -блокаторів.
- Підвищена чутливість до сульфонамідів (див. розділ «Особливості застосування»).
- Стани, які супроводжуються гіперреактивністю дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму або бронхіальну астму в анамнезі, тяжке хронічне обструктивне захворювання легень.
- Синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, синоаурикулярна блокада, атріовентрикулярна блокада II або III ступеня не контрольована кардіостимулятором.
- Виражена серцева недостатність, кардіогенний шок. Тяжкий алергічний риніт. Гіперхлоремічний ацидоз (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Тяжка ниркова недостатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Досліджень очних крапель АЗАРГА[®] щодо їх взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили.

Хоча очні краплі АЗАРГА[®], які містять бринзоламід (інгібітор карбоангідрази) застосовують місцево, препарат абсорбується системно. При пероральному застосуванні інгібіторів карбоангідрази повідомлялося про порушення кислотно-лужного балансу. У пацієнтів, які застосовують очні краплі АЗАРГА[®], слід враховувати такий прояв взаємодії.

Існує імовірність виникнення адитивного ефекту до вже відомих системних ефектів інгібіторів карбоангідрази у пацієнтів, які приймають інгібітори карбоангідрази перорально та очні краплі бринзоламід. Одночасне

застосування очних крапель, що містять бринзоламід, і пероральних інгібіторів карбоангідрази не рекомендується.

Ізоферменти цитохрому P450, які відповідають за метаболізм бринзоламід, включають CYP3A4 (основний), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 та CYP2C9. Очікується, що інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, ітраконазол, клотримазол, ритонавір та тролеандоміцин, будуть пригнічувати метаболізм бринзоламід, пов'язаний з ізоферментом CYP3A4. Слід бути обережними при супутньому застосуванні інгібіторів CYP3A4. Однак накопичення бринзоламід є малоімовірним, оскільки він переважно виводиться нирками. Бринзоламід не є інгібітором ізоферментів цитохрому P450.

Існує імовірність виникнення адитивних ефектів, що призводять до артеріальної гіпотензії та/або вираженої брадикардії, при застосуванні очних крапель, які містять β-блокатори, одночасно з пероральними або внутрішньовенними блокаторами кальцієвих каналів (дилтіазем), β-блокаторами, антиаритмічними засобами (включаючи аміодарон), глікозидами наперстянки, парасимпатоміметиками, гуанетидином та резерпіном.

β-блокатори можуть знижувати чутливість до адреналіну при лікуванні анафілактичних реакцій. Особливо обережними слід бути пацієнтам з atopією або анафілаксією в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

При прийомі β-блокаторів може посилюватися гіпертензивна реакція у разі раптового припинення застосування клонідину. Рекомендується бути обережним при одночасному застосуванні очних крапель АЗАРГА® та клонідину.

Про посилення системної дії β-блокаторів (наприклад зниження частоти серцевих скорочень, депресію) повідомлялося під час комбінованого лікування інгібіторами CYP2D6 (наприклад квінідином, флуоксетином, пароксетином) та тимололом. Рекомендується застосовувати комбінації з обережністю.

β-блокатори можуть посилювати гіпоглікемічний ефект протидіабетичних засобів. β-блокатори можуть маскувати симптоми гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Іноді повідомлялося про виникнення мідріазу при одночасному застосуванні офтальмологічних β-блокаторів та адреналіну (епінефрину).

Особливості застосування

Системні ефекти

· Бринзоламід і тимолол абсорбуються системно. Через наявність β -адренергічного активного компонента тимололу при застосуванні препарату можуть виникнути ті ж небажані реакції з боку серцево-судинної системи, легенів та інші побічні реакції, що і при системному застосуванні блокаторів β -адренергічних рецепторів. Частота виникнення системних побічних реакцій при місцевому офтальмологічному застосуванні нижча, ніж при системному застосуванні. Щодо можливості зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

· Оскільки препарат абсорбується системно, у пацієнтів, які застосовують очні краплі АЗАРГА[®], можливе виникнення реакцій гіперчутливості, що притаманні всім похідним сульфонамідів.

Порушення з боку серця.

β -блокатори слід застосовувати з обережністю пацієнтам з кардіоваскулярними захворюваннями (наприклад, ішемічна хвороба серця, стенокардія Принцметала та серцева недостатність), гіпотензією та при необхідності розглянути можливість лікування іншими препаратами. Слід уважно спостерігати за станом пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями, щоб не пропустити симптомів погіршення цих захворювань та побічних реакцій.

У зв'язку з негативним впливом на час проведення імпульсу, β -блокатори з обережністю можна призначати пацієнтам з блокадою серця тільки першого ступеня.

Судинні порушення

Лікувати пацієнтів з тяжкими порушеннями/хворобами периферичного кровообігу (наприклад, тяжкі форми хвороби Рейно або синдром Рейно) необхідно з обережністю.

Гіпертиреозидизм

β -блокатори можуть маскувати симптоми гіпертиреозидизму.

М'язова слабкість

Повідомлялося про підсилення проявів м'язової слабкості, пов'язаної з міастенічними симптомами (наприклад диплопія, птоз і загальна слабкість), які проявлялися при застосуванні блокаторів β -адренергічних рецепторів.

Порушення функції органів дихання

Повідомлялося про реакції з боку дихальної системи, в тому числі летальні, через виникнення бронхоспазму у пацієнтів з астмою після застосування деяких блокаторів β -адренергічних рецепторів для місцевого офтальмологічного застосування.

Очні краплі АЗАРГА[®] слід застосовувати з обережністю пацієнтам з легким/помірним ступенем хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і лише тоді, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Гіпоглікемія/цукровий діабет

Блокатори β -адренергічних рецепторів слід застосовувати з обережністю пацієнтам, схильним до спонтанної гіпоглікемії або хворим на декомпенсований діабет, оскільки блокатори β -адренорецепторів можуть маскувати симптоми гострої гіпоглікемії.

Порушення кислотно-лужного балансу

Очні краплі АЗАРГА[®] містять бринзоламід, який є сульфонамідом. При місцевому застосуванні препарату можуть виникати такі ж небажані реакції, що й при застосуванні сульфонамідів. Повідомлялося про порушення кислотно-лужного балансу при пероральному застосуванні інгібіторів карбоангідрази. Оскільки є ризик виникнення метаболічного ацидозу, препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із ризиком ураження нирок. У разі виникнення симптомів серйозних реакцій або підвищеної чутливості застосування препарату слід припинити.

Розумова активність

Пероральні інгібітори карбоангідрази можуть погіршити здатність виконувати роботу, яка потребує розумової активності та/або фізичної координації. Очні краплі АЗАРГА[®] абсорбуються системно, отже, зазначені ефекти можуть виникати і при місцевому застосуванні препарату.

Анафілактичні реакції

Під час застосування β -адренергічних блокаторів пацієнти з атопією в анамнезі або тяжкими анафілактичними реакціями на різні алергени в анамнезі можуть більш активно реагувати на повторні потрапляння цих алергенів та не реагувати на звичайні дози адреналіну, які застосовують для лікування анафілактичних реакцій.

Відшарування судинної оболонки ока

Повідомлялося про відшарування судинної оболонки ока при лікуванні, яке було спрямоване на зниження секреції внутрішньоочної рідини (наприклад тимолол, ацетазоламід) після трабекулотомії.

Хірургічна анестезія

При місцевому застосуванні в око блокатори β -адренергічних рецепторів можуть блокувати системні бета-агоністичні ефекти, наприклад, адреналіну. Якщо пацієнту призначено тимолол, анестезіолог повинен бути проінформований про це.

Одночасне застосування

Вплив на внутрішньоочний тиск або відомі системні ефекти β -блокаторів можуть посилюватися при застосуванні тимололу пацієнтам, які вже отримують системні β -блокатори. Слід ретельно спостерігати за такими пацієнтами. Застосування двох місцевих β -блокаторів або двох інгібіторів карбоангідрази місцево не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Існує імовірність виникнення адитивного ефекту до вже відомих системних ефектів інгібіторів карбоангідрази у пацієнтів, які приймають інгібітори карбоангідрази перорально та очні краплі АЗАРГА[®]. Супутнє застосування очних крапель АЗАРГА[®] і пероральних інгібіторів карбоангідрази не досліджувалося і тому не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Офтальмологічні ефекти

Досвід застосування очних крапель АЗАРГА[®] для лікування пацієнтів з псевдоексfolіативною глаукомою або пігментною глаукомою обмежений. Слід бути обережним при лікуванні таких пацієнтів, рекомендується постійний моніторинг ВОТ.

Після припинення лікування препаратом очікується, що зниження внутрішньоочного тиску триватиме протягом 5–7 днів і потенційно може виникати ефект відміни.

Очні краплі АЗАРГА[®] не досліджувалися у пацієнтів із закритокутовою глаукомою, тому їх застосування цієї категорії пацієнтів не рекомендується.

Офтальмологічні бета-блокатори можуть спричиняти сухість ока. Пацієнтів із хворобами рогівки слід лікувати з обережністю.

Можливий вплив бринзоламиду на функцію ендотелію рогівки у пацієнтів з ушкодженою рогівкою (зокрема у пацієнтів із низькою кількістю ендотеліальних

клітин) не досліджували.

Особливу увагу слід звернути на пацієнтів, які носять контактні лінзи, оскільки досліджень у цієї категорії пацієнтів не проводилось. Тому рекомендується ретельний нагляд за такими пацієнтами при застосуванні бринзоламідю, оскільки інгібітори карбоангідрази можуть впливати на гідратацію рогівки. Це може привести до набряку та декомпенсації рогівки, тому застосування контактних лінз може підвищити ризик ушкодження рогівки. При інших ушкодженнях рогівки, наприклад, у пацієнтів з цукровим діабетом або дистрофією рогівки, також рекомендується ретельний нагляд.

Очні краплі АЗАРГА[®] можна застосовувати під час носіння контактних лінз під ретельним наглядом (див. нижче розділ «Бензалконію хлорид»).

Бензалконію хлорид

Очні краплі АЗАРГА[®] містять бензалконію хлорид, який може спричиняти подразнення ока і, як відомо, знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Потрібно попередити пацієнтів про те, що необхідно знімати контактні лінзи перед застосуванням очних крапель АЗАРГА[®] і зачекати 15 хв після інстиляції, перш ніж знову одягати контактні лінзи.

Повідомлялося, що бензалконію хлорид може спричиняти точкову кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Необхідний ретельний моніторинг стану пацієнтів при частому або тривалому застосуванні крапель.

Порушення функцій печінки

Препарат АЗАРГА[®] слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Очні краплі АЗАРГА[®] мають мінімальний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Тимчасове затуманення зору або розлади з боку зору можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати поки зір проясниться, перш ніж керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Інгібітори карбоангідрази можуть погіршити здатність виконувати завдання, що вимагають розумової активності та/або фізичної координації (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Немає відповідних даних щодо застосування бринзоламід у вагітним жінкам. Дослідження бринзоламід на тваринах продемонстрували наявність токсичного впливу на репродуктивну функцію (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Очні краплі АЗАРГА[®] не слід застосовувати у період вагітності. Щодо можливості зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Епідеміологічні дослідження не виявили негативного впливу на формування плода, однак при пероральному застосуванні β-блокаторів існує ризик порушень внутрішньоутробного розвитку. Крім того, при застосуванні β-блокаторів до пологів у новонароджених спостерігалися симптоми β-блокади (наприклад брадикардія, гіпотензія, респіраторний дистрес та гіпоглікемія). Новонароджені повинні бути під ретельним наглядом протягом перших днів життя, якщо мати застосовувала очні краплі АЗАРГА[®] перед пологами.

З огляду на відсутність даних щодо застосування бринзоламід у вагітним жінкам або на їх обмеженість та на підтверджену наявність токсичного впливу на репродуктивну функцію у тварин, не слід призначати цей препарат вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептивні засоби.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає бринзоламід у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах продемонстрували екскрецію бринзоламід у грудне молоко при пероральному застосуванні (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

β-блокатори проникають у грудне молоко людини. Однак, при застосуванні терапевтичних доз тимололу в око, малоймовірно, що його наявність у грудному молоці є достатньою, для того щоб спричинити клінічні симптоми β-блокади у немовлят. Щодо можливості зменшення системної абсорбції, див. розділ «Доклінічні дані з безпеки». Однак не можна виключити ризик для дитини у період грудного годування. Рішення щодо припинення грудного годування або утримання від застосування очних крапель АЗАРГА[®] має приймати лікар, враховуючи користь для жінки та ризик для дитини.

Репродуктивна функція

Досліджень впливу на репродуктивну функцію людини при місцевому офтальмологічному застосуванні препарату АЗАРГА[®], очних крапель, не проводилось.

Доклінічні дані не продемонстрували жодних ефектів бринзоламідю чи тимололу на репродуктивну функцію у чоловіків або жінок після перорального застосування.

При застосуванні очних крапель АЗАРГА[®] не очікується будь-якого впливу на репродуктивну функцію чоловіків або жінок.

Спосіб застосування та дози

Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку

Доза становить 1 краплю очних крапель АЗАРГА[®] у кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) 2 рази на добу.

Системна абсорбція знижується, якщо притиснути в ділянці носослізного каналу або закрити повіки. Це знижує системні побічні реакції та підвищує місцеву активність (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо дозу пропущено, лікування слід продовжувати, застосовуючи наступну дозу згідно зі схемою застосування. Доза не повинна перевищувати 1 краплю в уражене око (очі) 2 рази на добу.

При заміні іншого офтальмологічного антиглаукомного засобу очними краплями АЗАРГА[®] застосування іншого засобу слід припинити, розпочавши застосування очних крапель АЗАРГА[®] з наступного дня.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки та нирок

Не проводилось будь-яких досліджень препарату АЗАРГА[®] або очних крапель тимололу 5 мг/мл у пацієнтів з порушеннями функцій печінки та нирок. Немає необхідності у коригуванні дози препарату пацієнтам з порушеннями функції печінки або пацієнтам з порушеннями функцій нирок легкого або середнього ступеня тяжкості.

Не проводились дослідження застосування препарату АЗАРГА[®] пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну[®] протипоказаний для лікування цієї категорії пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Препарат АЗАРГА[®] слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Для офтальмологічного застосування.

Пацієнту слід рекомендувати добре збовтувати флакон перед застосуванням.

Після першого відкриття флакона слід зняти захисне кільце, призначене для контролю першого відкриття.

Щоб попередити забруднення кінчика крапельниці та вмісту флакона, необхідно дотримуватись обережності та не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь кінчиком флакона-крапельниці. Пацієнту слід рекомендувати щільно закривати флакон після застосування крапель.

Якщо місцево застосовується більше одного офтальмологічного засобу, інтервал між їх застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин. Очні мазі застосовують в останню чергу.

Діти

Безпека та ефективність застосування очних крапель АЗАРГА® дітям віком до 18 років не встановлені. Дані щодо застосування цієї категорії пацієнтів відсутні.

Передозування

При випадковому проковтуванні вмісту флакона симптоми передозування β -блокаторами можуть включати брадикардію, гіпотензію, серцеву недостатність та бронхоспазм.

У разі передозування очними краплями АЗАРГА® лікування симптоматичне та підтримуюче. Через вміст бринзоламідум може виникнути електролітний дисбаланс, розвинути ацидозний стан, а також можливий вплив на центральну нервову систему. Необхідно контролювати рівні електролітів у сироватці крові (особливо калію) та рівень рН крові. Дослідження продемонстрували, що тимолол важко виводиться з організму шляхом діалізу.

Побічні реакції

Короткий огляд даних з безпеки

У клінічних дослідженнях найчастішими побічними реакціями були затуманення зору, подразнення ока та біль в оці, що виникали у приблизно від 2 % до 7 % пацієнтів.

Короткий огляд побічних реакцій, наведений у формі таблиці

Під час клінічних досліджень очних крапель АЗАРГА® і компонентів бринзоламіду та тимололу, а також у постмаркетинговий період, повідомлялося про наведені нижче побічні реакції, що класифікувалися наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до ступеня тяжкості).

Види органів та систем	Побічні реакції (відповідний термін MedDRA (в. 18.0))
Інфекційні та паразитарні захворювання	<u>Частота невідома:</u> ринофарингіт ³ , фарингіт ³ , синусит ³ , риніт ³
Захворювання крові і лімфатичної системи	<u>Нечасто:</u> зниження кількості лейкоцитів ¹ <u>Частота невідома:</u> зниження кількості еритроцитів ³ , підвищення рівня хлоридів у крові ³
З боку імунної системи	<u>Частота невідома:</u> анафілаксія ² , анафілактичний шок ¹ , системні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк ² , локальні та генералізовані висипання ² , підвищена чутливість ¹ , кропив'янка ² , свербіж ²
З боку обміну речовин	<u>Частота невідома:</u> гіпоглікемія ²
Психічні розлади	<u>Поодинокі:</u> безсоння ¹ <u>Частота невідома:</u> галюцинації ² , депресія ¹ , втрата пам'яті ² , апатія ³ , пригнічення настрою ³ , зменшення лібідо ³ , нічні кошмари ^{2,3} , нервозність ³

З боку нервової системи	<p><u>Часто:</u> дисгевзія¹</p> <p><u>Частота невідома:</u> ішемія судин головного мозку², інсульт², втрата свідомості², посилення симптомів міастенії <i>gravis</i>², сонливість³, порушення моторики³, амнезія³, погіршення пам'яті³, парестезія^{2,3}, тремор³, гіпестезія³, втрата смаку³, запаморочення^{1,2}, головний біль¹</p>
Офтальмологічні порушення	<p><u>Часто:</u> точковий кератит¹, затуманення зору¹, біль в очах¹, подразнення очей¹</p> <p><u>Нечасто:</u> кератит^{1,2,3}, сухість очей¹, забарвлення рогівки¹, виділення з очей¹, свербіж очей^{1,3}, відчуття стороннього тіла в очах¹, очна гіперемія¹, гіперемія кон'юнктиви¹</p> <p><u>Поодинокі:</u> ерозія рогівки¹, опалесценція в передній камері ока¹, світлобоязнь¹, підвищена сльозотеча¹, гіперемія склери¹, еритема повік¹, утворення лусочок по краях повік¹</p> <p><u>Частота невідома:</u> збільшення екскавації диска зорового нерва³, відшарування судинної оболонки ока після трабекулотомії² (див. розділ «Особливості застосування»), кератопатія³, дефект епітелію рогівки³, порушення з боку епітелію рогівки³, підвищення внутрішньоочного тиску³, преципітати в оці³, забарвлення рогівки³, набряк рогівки³, зниження чутливості рогівки², кон'юнктивіт³, мейбоміїт³, диплопія^{2,3}, підвищена чутливість до яскравого світла³, фотопсія³, зниження гостроти зору^{2,3}, погіршення зору¹, птеригіум³, очний дискомфорт³, сухий кератокон'юнктивіт³, гіпестезія ока³, пігментація склери³, субкон'юнктивальна кіста³, порушення зору³, набряк очей³, алергічні прояви з боку очей³, мадароз³, порушення з боку повік³, набряк повік¹, птоз²</p>
З боку органів слуху та рівноваги	<p><u>Частота невідома:</u> вертиго³, шум у вухах³</p>

З боку серцевої системи	<p><u>Часто:</u> зниження частоти серцевих скорочень/зменшення пульсу¹</p> <p><u>Частота невідома:</u> зупинка серця², погіршення функції серця², застійна серцева недостатність², атріовентрикулярна блокада², кардіо-респіраторний дистрес³, стенокардія³, брадикардія^{2,3}, нерегулярність частоти серцевих скорочень³, аритмія^{2,3}, прискорене серцебиття^{2,3}, тахікардія³, підвищена частота серцевих скорочень³, біль у грудях², набряк²</p>
Судинні порушення	<p><u>Нечасто:</u> зниження артеріального тиску¹</p> <p><u>Частота невідома:</u> гіпотензія², гіпертензія³, підвищення артеріального тиску¹, феномен Рейно², похолодання кінцівок²</p>
З боку дихальної системи, торакальні і медіастинальні порушення	<p><u>Нечасто:</u> кашель¹</p> <p><u>Рідко:</u> біль в глотці¹, ринорея¹</p> <p><u>Частота невідома:</u> бронхоспазм² (переважно у пацієнтів з попередньо існуючим бронхоспастичним захворюванням), задишка¹, астма³, носова кровотеча¹, гіперактивність бронхів³, подразнення горла³, закладеність носа³, застій у верхніх дихальних шляхах³, надлишкова секреція носоглоткового слизу³, чхання³, сухість у носі³</p>
З боку шлунково-кишкового тракту	<p><u>Частота невідома:</u> блювання^{2,3}, біль у верхній частині живота^{1,3}, біль у животі², діарея^{1,3}, сухість у роті¹, нудота¹, езофагіт³, диспепсія^{2,3}, абдомінальний дискомфорт³, дискомфорт у шлунку³, посилення перистальтики кишечника³, розлади шлунково-кишкового тракту³, гіпестезія ротової порожнини³, парестезія ротової порожнини³, метеоризм³</p>
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	<p><u>Частота невідома:</u> відхилення від норми показників печінкових проб³</p>

З боку шкіри та підшкірних тканин	Частота невідома: кропив'янка ³ , макуло-папульозні висипання ^{2,3} , генералізований свербіж ³ , ущільнення шкіри ³ , дерматит ³ , алопеція ¹ , псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу ² , висипання ¹ , еритема ^{1,3}
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Частота невідома: міалгія ¹ , спазми м'язів ³ , артралгія ³ , біль у спині ³ , біль у кінцівках ³
З боку нирок та сечовивідних шляхів	<u>Нечасто: наявність крові в сечі¹</u> Частота невідома: біль у ділянці нирок ³ , полакіурія ³
Порушення репродуктивної функції та функції молочної залози	Частота невідома: порушення ерекції ³ , статева дисфункція ² , зниження лібідо ²
Порушення загального характеру та стани, пов'язані з місцем введення	<u>Нечасто: нездужання^{1,3}</u> Частота невідома: біль у грудях ¹ , біль ³ , підвищена втомлюваність ^{1,2} , астенія ^{2,3} , дискомфорт у грудній клітці ³ , відчуття тривоги ³ , дратівливість ³ , периферичний набряк ³ , залишки лікарського препарату ³
Лабораторні показники	<u>Нечасто: підвищення рівня калію в крові¹, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові¹</u>

¹ Побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні препарату АЗАРГА®.

² Додаткові побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні тимололу як монотерапії.

³Додаткові побічні реакції, які спостерігались при застосуванні бринзоламід у як монотерапії.

Опис деяких побічних реакцій

Дисгевзія (гіркий або незвичний присмак у роті після закапування) була системною побічною реакцією, пов'язаною із застосуванням очних крапель АЗАРГА[®], про яку часто повідомлялося у клінічних дослідженнях. Вона, імовірно, була пов'язана з бринзоламідом та спричинена потраплянням очних крапель у носоглотку через носослізний канал. Притиснення в ділянці носослізного каналу або обережне закриття повік після закапування може зменшити вірогідність цього прояву (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Очні краплі АЗАРГА[®] містять бринзоламід, який є інгібітором карбоангідрази сульфонамідної групи, що абсорбується системно. Як правило, при застосуванні системних інгібіторів карбоангідрази виникають шлунково-кишкові, нервові, гематологічні, ниркові та метаболічні розлади. Такі ж типи побічних реакцій, які властиві пероральним інгібіторам карбоангідрази, можуть виникнути і при їх місцевому застосуванні.

Тимолол абсорбується в системний кровотік. Це може спричинити такі ж побічні реакції, які властиві системним β -блокаторам. Наведені побічні реакції, включають реакції, притаманні класу офтальмологічних β -блокаторів.

Вище наведено додаткові побічні реакції, пов'язані із застосуванням окремих компонентів, які можуть потенційно виникати при застосуванні очних крапель АЗАРГА[®]. Частота виникнення системних побічних реакцій після місцевого офтальмологічного застосування є нижчою, ніж при системному застосуванні. Щодо можливості зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Повідомлялось про такі побічні реакції під час терапії із системним застосуванням тимололу: набряк легенів, зниження рівня фізичних навантажень, підвищена пітливість, ексфоліативний дерматит, зниження концентрації, ускладнене сечовипускання, гіперглікемія, хрипи, неспецифічна тромбоцитопенічна пурпура.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності

2 роки. Не використовувати більше 4 тижнів після першого відкриття флакона.

Умови зберігання

Спеціальні умови зберігання препарату не передбачені. Зберігати у місцях, недоступних для дітей.

Упаковка

По 5 мл у флаконах-крапельницях «Дроп-Тейнер[®]». По 1 флакону-крапельниці у коробці з картону.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Алкон-Куврьор/Alcon-Couvreur.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Рійксвег 14, В-2870 Пуурс, Бельгія/Rijksweg 14, В-2870 Puurs, Belgium.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).