

## **Состав**

*действующие вещества:* бринзоламид, тимолола малеат;

1 мл раствора содержит 10 мг бринзоламида, 5 мг тимолола (в виде тимолола малеата);

*вспомогательные вещества:* бензалкония хлорид, манит (Е 421), карбомер 974Р, тилоксапол, натрия эдетат, натрия хлорид, кислота соляная и / или натрия гидроксид (для регулирования рН), вода очищенная.

## **Лекарственная форма**

Капли глазные.

*Основные физико-химические свойства:* белого или почти белого цвета однородная суспензия.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, применяемые в офтальмологии. Антиглаукомных препараты и миотические средства.  $\beta$ -блокаторы. Код АТХ S01E D51.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

*Глазные капли АЗАРГА® содержат два активных вещества:* бринзоламид и тимолола малеат. Эти два компонента снижают повышенное внутриглазное давление (ВГД) путем уменьшения секреции внутриглазной жидкости, но делают это с помощью различных механизмов действия. Комбинированный эффект этих двух активных веществ приводит к дополнительному уменьшению ВТО по сравнению с эффектом, который достигается при применении любого из этих компонентов в отдельности.

Бринзоламид - сильнодействующий ингибитор карбоангидразы II (СА-II) человека, доминирующего фермента глаза. Угнетение карбоангидразы в цилиарных отрезках глаза снижает выделение внутриглазной жидкости, главным образом за счет замедления образования ионов бикарбоната с последующим уменьшением транспортировки натрия и жидкости.

Тимолол - это неселективный блокатор  $\beta$ -адренорецепторов, не проявляет ВСА и мембраностабилизирующей активности, а также не оказывает

непосредственного угнетающего действия на миокард. Тonoграфия и флуорофотометричні исследования у людей подтвердили, что основная его действие связано со снижением образования внутриглазной жидкости и небольшим увеличением ее оттока.

## Фармакодинамические действия

### *Клинические эффекты*

В месячном контролируемом клиническом исследовании у пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией, которые, по мнению исследователей, могли получить пользу от применения комбинированной терапии и которые имели среднее значение ВТО от 25 до 27 мм рт. ст., среднее снижение ВТО при применении глазных капель АЗАРГА® дважды в сутки составляло от 7 до 9 мм рт. ст. Во всех временных точках при всех визитов пациентов было продемонстрировано, что среднее снижение ВТО при применении дорзоламидом 20 мг / мл + тимолола 5 мг / мл не превышало аналогичный эффект при применении препарата АЗАРГА®.

В шестимесячном контролируемом клиническом исследовании у пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией со средним значением ВТО от 25 до 27 мм рт. ст. среднее снижение ВТО при применении глазных капель АЗАРГА® дважды в день составляло от 7 до 9 мм рт. ст., что на 3 мм рт. ст. превышало эффект при применении бринзоламида 10 мг / мл дважды в сутки и на 2 мм рт. ст. - эффект при применении тимолола 5 мг / мл дважды в сутки. Наблюдалось статистически значимое снижение среднего значения ВТО по сравнению с применением бринзоламида и тимолола при всех визитов в течение исследования.

В трех контролируемых клинических исследованиях ощущение дискомфорта после инстилляций глазных капель АЗАРГА® было значительно меньше, чем при применении дорзоламидом 20 мг / мл + тимолола 5 мг / мл.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

После местного применения в глаза бринзоламид и тимолол абсорбируются через роговицу в системный кровоток. В фармакокинетических исследованиях здоровые добровольцы принимали внутрь бринзоламид по 1 мг дважды в день в течение 2 недель, чтобы сократить время достижения стабильной концентрации перед началом применения глазных капель АЗАРГА®. После применения глазных капель АЗАРГА® дважды в день в течение 13 недель концентрация

бринзоламида в красных кровяных тельцах (ЧКТ) в среднем составила  $18,8 \pm 3,29$  мкМ,  $18,1 \pm 2,68$  мкМ и  $18,4 \pm 3,01$  мкМ соответственно через 4, 10 и 15 недель, указывая на то, что в ЧКТ поддерживается стабильная концентрация бринзоламида.

При достижении стабильных концентраций после применения глазных капель АЗАРГА® среднее значение максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) тимолола в плазме крови и значение концентрация-время ( $AUC_{0-12\text{год}}$ ) были соответственно на 27% и 28% меньше ( $C_{max}$   $0,824 \pm 0,453$  нг / мл  $AUC_{0-12\text{год}}$   $4,71 \pm 4,29$  нг · ч / мл) по сравнению с таковыми в случае применения тимолола 5 мг / мл ( $C_{max}$   $1,13 \pm 0,494$  нг / мл  $AUC_{0-12\text{год}}$   $6,58 \pm 3,18$  нг · ч / мл). Низкое системное воздействие тимолола после применения глазных капель АЗАРГА® не является клинически значимым. После применения глазных капель АЗАРГА® среднее значение максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) тимолола в плазме крови достигалось через  $0,79 \pm 0,45$  часа.

### *Распределение*

Связывание бринзоламида с белками плазмы крови является умеренным (примерно 60%). Благодаря своей высокой родства с СА-II и в несколько меньшей степени с СА-I бринзоламид проникает в ЧКТ. Его активный метаболит N-дезетилбринзоламид также аккумулируется в ЧКТ, где преимущественно связывается с СА-I. Родство бринзоламида и метаболита с красными кровяными тельцами и СА ткани приводит к низкой концентрации в плазме крови.

Данные по распределению в тканях глаза у кроликов показали, что тимолол может быть количественно определен в внутриглазной жидкости в течение 48 часов после применения глазных капель АЗАРГА®. При достижении стабильной концентрации тимолол может быть определен в плазме крови человека в течение 12 часов после применения глазных капель АЗАРГА®.

### *Метаболизм*

Пути метаболизма бринзоламида включают в себя N-деалкилирование, O-деалкилирование и окисление его N-пропилового боковой цепи. N-дезетилбринзоламид является главным метаболитом бринзоламида у человека. Он связывается с СА-I в присутствии бринзоламида и аккумулируется в ЧКТ. Исследования *in vitro* показали, что метаболизм бринзоламида главным образом связан с CYP3A4, а также по крайней мере с четырьмя другими изоферментами (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9).

Тимолол метаболизируется двумя путями. Первый путь связан с образованием этаноламинового боковой цепи в тиодиазольному кольце, а другой связан с

образованием этанольного боковой цепи в морфолиназоти и второго подобного боковой цепи с карбонильной группой, смежной с азотом. Метаболизм тимолола связан главным образом с CYP2D6.

## Экскреция

Бринзоламид выводится преимущественно почками (примерно 60%). Почти 20% дозы обнаружено в моче в форме метаболита. Бринзоламид и N-дезетилбринзоламид являются основными компонентами, выявленными в моче вместе со следами метаболитов N-дезметоксипропила и В-дезметил.

Тимолол и его метаболиты в основном выводятся почками. Примерно 20% дозы тимолола выводится с мочой в неизмененном виде, а остаток выводится также с мочой в виде метаболитов. Период полувыведения тимолола из плазмы крови ( $t_{1/2}$ ) составляет 4,8 часа после применения глазных капель АЗАРГА®.

## Доклинические данные по безопасности

### *Бринзоламид*

Доклинические данные указывают, что нет какого-либо риска для человека при применении бринзоламида, о чем свидетельствуют фармакологические исследования безопасности, исследования токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала.

В ходе исследований токсичности на кроликах при введении пероральных доз бринзоламида до 6 мг / кг / сут (в 214 раз больше рекомендуемой ежедневной клинической дозы составляет 28 мкг / кг / сут) не было выявлено какого-либо влияния на развитие плода, несмотря на значительное токсическое воздействие на самку. Аналогичные исследования на крысах обнаружили незначительное уменьшение оссификации костей черепа и грудины плода у самок, получавших бринзоламид в количестве 18 мг / кг / сут (в 642 раза больше рекомендованной ежедневной клинической дозы).

Но у самок, получавших 6 мг / кг / сут, этого эффекта не наблюдалось. Эти результаты были получены при дозах, вызвали метаболический ацидоз с уменьшением прироста массы тела самок и уменьшением массы плода.

Наблюдалось зависящее от дозы снижение массы плода у самок, получавших бринзоламид перорально: от незначительного снижения (примерно 5-6%) при дозе 2 мг / кг / сут до примерно 14% при дозе 18 мг / кг / сут. Во время лактации при применении 5 мг / кг / сут побочного действия на плод не наблюдалось.

### *Тимолол*

Доклинические данные указывают, что нет какого-либо риска для человека при применении тимолола, о чем свидетельствуют фармакологические исследования безопасности, исследования токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного поpotенциала. Исследование токсического воздействия тимолола на репродуктивную функцию показали замедленную оссификацией плода у крыс при отсутствии побочных эффектов в постнатальный период (при дозе 50 мг / кг / сут, что в 3500 раз превышает ежедневную клиническую дозу 14 мкг / кг / сут) и повышенную резорбцию плода в кроликов (при введении дозы 90 мг / кг / сут, что в 6400 раз превышает ежедневную клиническую дозу).

## **Показания**

Снижение внутриглазного давления у взрослых пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией, у которых применение монотерапии не привел к достаточному снижению внутриглазного давления.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любым вспомогательным веществам препарата.
- Повышенная чувствительность к другим  $\beta$ -блокаторов.
- Повышенная чувствительность к сульфаниламидам (см. Раздел «Особенности применения»).
- Состояния, сопровождающиеся гиперреактивностью дыхательных путей, включая бронхиальную астму или бронхиальной астмой в анамнезе, тяжелое хроническое обструктивное заболевание легких.
- Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоаурикулярная блокада, блокада II или III степени неконтролируемых кардиостимулятором.
- Выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок. Тяжелый аллергический ринит. Гиперхлоремический ацидоз (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Тяжелая почечная недостаточность.

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

*Исследований глазных капель АЗАРГА® по их взаимодействию с другими лекарственными средствами не проводили.*

Хотя глазные капли АЗАРГА®, содержащие бринзоламид (ингибитор карбоангидразы) применяют местно, препарат абсорбируется системно. При пероральном применении ингибиторов карбоангидразы сообщалось о нарушении

кислотно-щелочного баланса. У пациентов, применяющих глазные капли АЗАРГА®, следует учитывать такое проявление взаимодействия.

Существует вероятность возникновения аддитивного эффекта к уже известным системным эффектам ингибиторов карбоангидразы у пациентов, принимающих ингибиторы карбоангидразы внутрь и глазные капли бринзоламида.

Одновременное применение глазных капель, содержащих бринзоламид, и пероральных ингибиторов карбоангидразы не рекомендуется.

Изоферменты цитохрома Р450, которые отвечают за метаболизм бринзоламида, включают СYP3A4 (основной), СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8 и СYP2C9. Ожидается, что ингибиторы СYP3A4, такие как кетоназол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, будут угнетать метаболизм бринзоламида, связанный с изоферментом СYP3A4. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ингибиторов СYP3A4. Однако накопление бринзоламида маловероятно, поскольку он в основном выводится почками. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов цитохрома Р450.

Существует вероятность возникновения аддитивных эффектов, приводящих к артериальной гипотензии и / или выраженной брадикардии, при применении глазных капель, содержащих  $\beta$ -блокаторы, одновременно с пероральными или внутривенными блокаторами кальциевых каналов (дилтиазем),  $\beta$ -блокаторами, антиаритмическими средствами (включая амиодарон), гликозидами наперстянки, парасимпатомиметиками, гуанетидином и резерпином.

$\beta$ -блокаторы могут снижать чувствительность к адреналину при лечении анафилактических реакций. Особенно осторожными следует быть пациентам с атопией или анафилаксией в анамнезе (см. Раздел «Особенности применения»).

При приеме  $\beta$ -блокаторов может усиливаться гипертензивная реакция в случае внезапного прекращения применения клонидина. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении глазных капель АЗАРГА® и клонидина.

Об усилении системного действия  $\beta$ -блокаторов (например снижение частоты сердечных сокращений, депрессию) сообщалось во время комбинированного лечения ингибиторами СYP2D6 (например хинидин, флуоксетином, пароксетином) и тимололом. Рекомендуется применять комбинации с осторожностью.

$\beta$ -блокаторы могут усиливать гипогликемический эффект противодиабетических средств.  $\beta$ -блокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии (см. раздел «Особенности применения»).

Иногда сообщалось о возникновении мидриаза при одновременном применении офтальмологических  $\beta$ -блокаторов и адреналина (эпинефрина).

## **Особенности применения**

### *Системные эффекты*

Бринзоламид и тимолол абсорбируются системно. Из-за наличия  $\beta$ -адренергического активного компонента тимолола при применении препарата могут возникнуть те же побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, легких и другие побочные реакции, что и при системном применении блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов. Частота возникновения системных побочных реакций при местном офтальмологическом применении ниже, чем при системном применении. О возможности уменьшения системной абсорбции см. раздел «Способ применения и дозы».

Поскольку препарат абсорбируется системно, у пациентов, применяющих глазные капли АЗАРГА® , возможно возникновение аллергических реакций, присущих всем производным сульфонамидов.

### *Со стороны сердца.*

$\beta$ -блокаторы следует применять с осторожностью пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала и сердечная недостаточность), гипотонией и при необходимости рассмотреть возможность лечения другими препаратами.

Следует внимательно наблюдать за состоянием пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чтобы не пропустить симптомов ухудшения этих заболеваний и побочных реакций.

В связи с негативным влиянием на время проведения импульса,  $\beta$ -блокаторы с осторожностью можно назначать пациентам с блокадой сердца только первой степени.

### *Сосудистые нарушения*

Лечить пациентов с тяжелыми нарушениями / болезнями периферического кровообращения (например, тяжелые формы болезни Рейно или синдром Рейно) необходимо с осторожностью.

### *Гипертиреозидизм*

$\beta$ -блокаторы могут маскировать симптомы гипертиреозидизма.

### *Мышечная слабость*

Сообщалось об усилении проявлений мышечной слабости, связанной с миастеническим симптомами (например диплопия, птоз и общая слабость), которые проявлялись при применении блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов.

#### *Нарушение функции органов дыхания*

Сообщалось о реакции со стороны дыхательной системы, в том числе летальные, из-за возникновения бронхоспазма у пациентов с астмой после применения некоторых блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов для местного офтальмологического применения.

Глазные капли АЗАРГА® следует применять с осторожностью пациентам с легким / умеренным степенью хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ) и только тогда, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

#### *Гипогликемия / сахарный диабет*

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов следует применять с осторожностью пациентам, склонным к спонтанной гипогликемии или больным декомпенсированным диабетом, поскольку блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут маскировать симптомы острой гипогликемии.

#### *Нарушение кислотно-щелочного баланса*

Глазные капли АЗАРГА® содержат бринзоламид, который является сульфаниламидами. При местном применении препарата могут возникать такие же нежелательные реакции, что и при применении сульфаниламидов. Сообщалось о нарушении кислотно-щелочного баланса при пероральном применении ингибиторов карбоангидразы. Поскольку есть риск возникновения метаболического ацидоза, препарат следует применять с осторожностью пациентам с риском поражения почек. В случае возникновения симптомов серьезных реакций или повышенной чувствительности применение препарата следует прекратить.

#### *Умственная активность*

Пероральные ингибиторы карбоангидразы могут ухудшить способность выполнять работу, требующую умственной активности и / или физической координации. Глазные капли АЗАРГА® абсорбируются системно, следовательно, указанные эффекты могут возникать и при местном применении препарата.

#### *Анафилактические реакции*

При применении  $\beta$ -адренергических блокаторов пациенты с атопией в анамнезе или тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в



анамнезе могут более активно реагировать на повторные попадания этих аллергенов и не реагировать на обычные дозы адреналина, которые применяют для лечения анафилактических реакций.

#### *Отслойка сосудистой оболочки глаза*

Сообщалось об отслойке сосудистой оболочки глаза при лечении, которое было направлено на снижение секреции внутриглазной жидкости (например тимолол, ацетазоламид) после трабекулотомия.

#### *Хирургическая анестезия*

При местном применении в глаз блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут блокировать системные бета-агонистические эффекты, например, адреналина. Если пациенту назначено тимолол, анестезиолог должен быть проинформирован об этом.

#### *Одновременное применение*

Влияние на внутриглазное давление или известные системные эффекты  $\beta$ -блокаторов могут усиливаться при применении тимолола пациентам, которые уже получают системные  $\beta$ -блокаторы. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами. Применение двух местных  $\beta$ -блокаторов или двух ингибиторов карбоангидразы местно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Существует вероятность возникновения аддитивного эффекта к уже известным системным эффектам ингибиторов карбоангидразы у пациентов, принимающих ингибиторы карбоангидразы внутрь и глазные капли АЗАРГА®. Одновременное применение глазных капель АЗАРГА® и пероральных ингибиторов карбоангидразы не исследовался и поэтому не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Офтальмологические эффекты*

Опыт применения глазных капель АЗАРГА® для лечения пациентов с псевдоэксфолиативным глаукомой или пигментной глаукомой ограничен. Следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов, рекомендуется постоянный мониторинг ВТО.

После прекращения лечения ожидается, что снижение внутриглазного давления продлится в течение 5-7 дней и потенциально может возникать эффект отмены.

Глазные капли АЗАРГА® не исследовали у пациентов с закрытоугольной глаукомой, поэтому их применение этой категории пациентов не рекомендуется.

Офтальмологические бета-блокаторы могут вызывать сухость глаза. Пациентов с болезнями роговицы следует лечить с осторожностью.

Возможное влияние бринзоламида на функцию эндотелия роговицы у пациентов с поврежденной роговицей (в частности у пациентов с низким количеством эндотелиальных клеток) не исследовалась.

Особое внимание следует обратить на пациентов, которые носят контактные линзы, поскольку исследований в этой категории пациентов не проводилось. Поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами при применении бринзоламида, поскольку ингибиторы карбоангидразы могут влиять на гидратацию роговицы. Это может привести к отеку и декомпенсации роговицы, поэтому применение контактных линз может повысить риск повреждения роговицы. При других повреждениях роговицы, например, у пациентов с сахарным диабетом или дистрофией роговицы, также рекомендуется тщательное наблюдение.

Глазные капли АЗАРГА® можно применять во время ношения контактных линз под наблюдением (см. Ниже раздел «Бензалкония хлорид»).

#### *Бензалкония хлорид*

Глазные капли АЗАРГА® содержат бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение глаз и, как известно, обесцвечивать мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами. Нужно предупредить пациентов о том, что необходимо снимать контактные линзы перед применением глазных капель АЗАРГА® и подождать 15 минут после закапывания, прежде чем снова одевать контактные линзы.

Сообщалось, что бензалкония хлорид может вызывать точечную кератопатию и / или токсическую язвенную кератопатию. Необходим тщательный мониторинг состояния пациентов при частом или длительном применении капель.

#### *Нарушение функций печени*

Препарат АЗАРГА® следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени.

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

Глазные капли АЗАРГА® имеют минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами.

Временное помутнение зрения или нарушения со стороны зрения могут влиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Если нечеткость зрения возникает во время закапывания, пациенту необходимо подождать пока зрение восстановится, прежде чем управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами.

Ингибиторы карбоангидразы могут ухудшить способность выполнять задачи, требующие умственной активности и / или физической координации (см. Раздел «Особенности применения»).

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

### *Беременность*

Нет соответствующих данных по применению бринзоламида и тимолола беременным женщинам. Исследование бринзоламида на животных наличие токсического воздействия на репродуктивную функцию (см. Раздел «Доклинические данные по безопасности»). Глазные капли АЗАРГА® не следует применять в период беременности. О возможности уменьшения системной абсорбции см. раздел «Способ применения и дозы».

Эпидемиологические исследования не выявили негативного влияния на формирование плода, однако при пероральном применении  $\beta$ -блокаторов существует риск нарушений внутриутробного развития. Кроме того, при применении  $\beta$ -блокаторов до родов у новорожденных наблюдались симптомы  $\beta$ -блокады (например брадикардия, гипотензия, респираторный дистресс и гипогликемия). Новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением в течение первых дней жизни, если имев применяла глазные капли АЗАРГА® перед родами.

Учитывая отсутствие данных по применению бринзоламида беременным женщинам или на их ограниченность и на подтвержденную наличие токсического влияния на репродуктивную функцию у животных, не следует назначать этот препарат беременным и женщинам репродуктивного возраста, не использующие контрацептивные средства.

### *Период кормления грудью*

Неизвестно, проникает ли бринзоламид в грудное молоко. Исследования на животных показали выведение бринзоламида в грудное молоко при пероральном применении (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

$\beta$ -блокаторы проникают в грудное молоко. Однако, при применении терапевтических доз тимолола в глаза, маловероятно, что его наличие в грудном молоке является достаточным для того, чтобы вызвать клинические симптомы  $\beta$ -блокады у новорожденных. О возможности уменьшения системной абсорбции см. раздел «Доклинические данные по безопасности». Однако нельзя исключить риск для ребенка в период грудного вскармливания. Решение о прекращении грудного вскармливания или воздержании от применения глазных капель АЗАРГА® должен принимать врач, учитывая пользу для женщин и риск для ребенка.

### *Репродуктивная функция*

Исследований влияния на организм человека при местном офтальмологическом применении АЗАРГА®, глазных капель, не проводилось.

Доклинические данные не продемонстрировали никаких эффектов бринзоламида или тимолола на репродуктивную функцию у мужчин или женщин после перорального применения.

При применении глазных капель АЗАРГА® не ожидается какого-либо влияния на репродуктивную функцию мужчин или женщин.

### **Способ применения и дозы**

#### *Применение взрослым, включая пациентов пожилого возраста*

Доза составляет 1 каплю глазных капель АЗАРГА® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) 2 раза в сутки.

Системная абсорбция снижается, если прижать в области носослезного канала или закрыть веки. Это снижает системные побочные реакции и повышает местную активность (см. Раздел «Особенности применения»).

Если дозу пропущено, лечение следует продолжать, применяя следующую дозу согласно схеме применения. Доза не должна превышать 1 каплю в пораженный глаз (глаза) 2 раза в сутки.

При замене другого офтальмологического антиглаукомных средства глазными каплями АЗАРГА® применения другого средства следует прекратить, начав применения глазных капель АЗАРГА® со следующего дня.

#### *Пациенты с нарушениями функции печени и почек*

Не проводилось каких-либо исследований препарата АЗАРГА® или глазных капель тимолола 5 мг / мл у пациентов с нарушениями функции печени и почек.

Нет необходимости в коррекции дозы препарата пациентам с нарушениями функции печени или пациентам с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести.

Не проводили исследования применения препарата АЗАРГА® пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ® противопоказан для лечения этой категории пациентов (см. Раздел «Противопоказания»).

Препарат АЗАРГА® следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Способ применения*

Для офтальмологического применения.

Пациенту следует рекомендовать хорошо взбалтывать флакон перед применением.

После вскрытия флакона следует снять защитное кольцо, предназначенное для контроля вскрытия.

Чтобы предупредить загрязнение кончика капельницы и содержимого флакона, необходимо соблюдать осторожность и не касаться векам или других поверхностей кончиком флакона-капельницы. Пациенту следует рекомендовать плотно закрывать флакон после применения капель.

Если местно применяется более одного офтальмологического средства, интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут. Глазные мази применяют в последнюю очередь.

### **Дети**

Безопасность и эффективность применения глазных капель АЗАРГА® детям в возрасте до 18 лет не установлены. Данные по применению этой категории пациентов отсутствуют.

### **Передозировка**

При случайном проглатывании содержимого флакона симптомы передозировки β-блокаторами могут включать брадикардии, гипотензии, сердечной недостаточности и бронхоспазм.

В случае передозировки глазными каплями АЗАРГА® лечение симптоматическое и поддерживающее. Из-за содержания бринзоламида может возникнуть электролитный дисбаланс, развиваться ацидозный состояние, а также возможное влияние на центральную нервную систему. Необходимо контролировать уровень электролитов в сыворотке крови (особенно калия) и уровень рН крови. Исследования показали, что тимолол трудно выводится из организма путем диализа.

## **Побочные реакции**

### Обзор данных по безопасности

В клинических исследованиях наиболее частыми побочными реакциями были затуманивание зрения, раздражение глаза и боль в глазу, которые возникали в примерно от 2% до 7% пациентов.

### Обзор побочных реакций, приведен в форме таблицы

Во время клинических исследований глазных капель АЗАРГА® и компонентов бринзоламида и тимолола, а также в постмаркетинговый период, сообщалось о приведенных ниже побочных реакциях, которые классифицировались следующим образом: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ), часто ( $\geq 1 / 100$  до степени тяжести).

| <b>Виды органов и систем</b>              | Побочные реакции<br>(Соответствующий срок MedDRA (ст. 18.0))  |
|---|---|
| Инфекционные и паразитарные заболевания   | <u>Частота неизвестна:</u> ринофарингит <sup>3</sup> , фарингит <sup>3</sup> , синусит <sup>3</sup> , ринит <sup>3</sup>  |
| Заболевания крови и лимфатической системы | <u>Нечасто:</u> снижение количества лейкоцитов <sup>1</sup><br><u>Частота невідома:</u> снижение количества эритроцитов <sup>3</sup> , повышение уровня хлоридов в крови <sup>3</sup> |

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Со стороны иммунной системы | <p><u>Частота невідома:</u> анафілаксія<sup>2</sup>, анафілактический шок<sup>1</sup>, системные алергические реакции, включая ангионевротический отек<sup>2</sup>, локальные и генерализованные высыпания<sup>2</sup>, повышенная чувствительность<sup>1</sup>, крапивница<sup>2</sup>, зуд<sup>2</sup></p>  |
| Со стороны обмена веществ   | <p><u>Частота неизвестна:</u> гипогликемия<sup>2</sup></p>  |
| Психические расстройства    | <p><u>Единичные:</u> бессонница<sup>1</sup></p> <p><u>Частота неизвестна:</u> галлюцинации<sup>2</sup>, депрессия<sup>1</sup>, потеря памяти<sup>2</sup>, апатия<sup>3</sup>, угнетение настроения<sup>3</sup>, уменьшение либидо<sup>3</sup>, ночные кошмары<sup>2,3</sup>, нервозность<sup>3</sup></p>  |
| Со стороны нервной системы  | <p><u>Часто:</u> дисгевзия<sup>1</sup></p> <p><u>Частота неизвестна:</u> ишемия сосудов головного мозга<sup>2</sup>, инсульт<sup>2</sup>, потеря сознания<sup>2</sup>, усиление симптомов миастении <i>gravis</i><sup>2</sup>, сонливость<sup>3</sup>, нарушение моторики<sup>3</sup>, амнезия<sup>3</sup>, ухудшение памяти<sup>3</sup>, парестезия<sup>2,3</sup>, тремор<sup>3</sup>, гипестезия<sup>3</sup>, потеря вкуса<sup>3</sup>, головокружения<sup>1,2</sup>, головная боль<sup>1</sup></p> |

|  |   |
|--|---|
| <p>Офтальмологические нарушения</p>          | <p>Часто точечный кератит<sup>1</sup>, затуманивание зрения<sup>1</sup>, боль в глазах<sup>1</sup>, раздражение глаз<sup>1</sup></p> <p>Нечасто кератит<sup>1,2,3</sup>, сухость глаз<sup>1</sup>, окраска рогивки<sup>1</sup>, выделения из глаз<sup>1</sup>, зуд глаз <sup>1,3</sup>, ощущение инородного тела в глазах <sup>1</sup>, очная гиперемия<sup>1</sup>, гиперемия конъюнктивы<sup>1</sup></p> <p>Редкие: эрозия роговицы<sup>1</sup>, опалесценция в передней камере глаза<sup>1</sup>, светобоязнь<sup>1</sup>, повышенное слезотечение <sup>1</sup>, гиперемия склери<sup>1</sup>, эритема век<sup>1</sup>, образование чешуек по краям век<sup>1</sup></p> <p>Частота неизвестна: увеличение экскавации диска зрительного нерва<sup>3</sup>, отслойка сосудистой оболочки глаза после трабекулотомии<sup>2</sup> (см. Раздел «Особенности применения»), кератопатия<sup>3</sup>, дефект эпителия рогивки<sup>3</sup>, нарушения со стороны эпителия рогивки<sup>3</sup>, повышение внутриглазного тиску<sup>3</sup>, преципитаты в оци<sup>3</sup>, окраска рогивки<sup>3</sup>, отек рогивки<sup>3</sup> , снижение чувствительности рогивки<sup>2</sup>, конъюнктивит<sup>3</sup>, мейбомии<sup>3</sup>, диплопия<sup>2,3</sup>, повышенная чувствительность к яркому свету<sup>3</sup>, фотопсия<sup>3</sup>, снижение остроты зору<sup>2,3</sup>, ухудшение зору<sup>1</sup>, птеригиум<sup>3</sup>, очный дискомфорт<sup>3</sup>, сухой кератоконъюнктивит<sup>3</sup>, гипестезия ока<sup>3</sup>, пигментация склери<sup>3</sup>, субкон " юнктивальна киста<sup>3</sup>, нарушение зору<sup>3</sup>, отек очей<sup>3</sup>, аллергические проявления со стороны очей<sup>3</sup>, мадароз<sup>3</sup>, нарушения со стороны повик<sup>3</sup>, отек век<sup>1</sup>, птоз<sup>2</sup></p> |
| <p>Со стороны органов слуха и равновесия</p> | <p>Частота неизвестна: вертиго<sup>3</sup>, шум в ушах<sup>3</sup></p>  |



|  |  |
|--|--|
| <p>Со стороны сердечно-сосудистой системы</p>                                  | <p><u>Часто:</u> снижение частоты сердечных сокращений / уменьшение пульса<sup>1</sup></p> <p><u>Частота неизвестна:</u> остановка сердца<sup>2</sup>, ухудшение функции сердца<sup>2</sup>, застойная сердечная недостаточность<sup>2</sup>, АВ блокада<sup>2</sup>, кардио-респираторный дистресс<sup>3</sup>, стенокардия<sup>3</sup>, брадикардия<sup>2,3</sup>, нерегулярность частоты сердечных сокращений<sup>3</sup>, аритмия<sup>2,3</sup>, ускоренное сердцебиение<sup>2,3</sup>, тахикардия<sup>3</sup>, повышенная частота сердечных сокращений<sup>3</sup>, боль в грудях<sup>2</sup>, набряк<sup>2</sup></p> |
| <p>Сосудистые нарушения</p>  | <p><u>Нечасто:</u> снижение артериального давления<sup>1</sup></p> <p><u>Частота неизвестна:</u> гипотензия<sup>2</sup>, гипертензия<sup>3</sup>, повышение артериального давления<sup>1</sup>, феномен Рейно<sup>2</sup>, похолодание конечностей<sup>2</sup></p>   |
| <p>Со стороны дыхательной системы, торакальные и медиастинальные нарушения</p> | <p><u>Нечасто:</u> кашель<sup>1</sup></p> <p><u>Редко:</u> боль в глотке<sup>1</sup>, ринорея<sup>1</sup></p> <p><u>Частота неизвестна:</u> бронхоспазм<sup>2</sup> (преимущественно у пациентов с предварительно существующим бронхоспастическим заболеванием), задишка<sup>1</sup>, астма<sup>3</sup>, носовая кровоточа<sup>1</sup>, гиперактивность бронхов<sup>3</sup>, раздражение горла<sup>3</sup>, заложенность носа<sup>3</sup>, застой в верхних дыхательных путях<sup>3</sup>, избыточная секреция носоглоточной слизи<sup>3</sup>, чхання<sup>3</sup>, сухость во рту<sup>3</sup></p>                         |
| <p>Со стороны желудочно-кишечного тракта</p>                                   | <p><u>Частота неизвестна:</u> рвота<sup>2,3</sup>, боль в верхней части живота<sup>1,3</sup>, боль в животе<sup>2</sup>, диарея<sup>1,3</sup>, сухость во рту<sup>1</sup>, нудота<sup>1</sup>, эзофагит<sup>3</sup>, диспепсия<sup>2,3</sup>, боль дискомфорт<sup>3</sup>, дискомфорт в шлунку<sup>3</sup>, усиление перистальтики кишечника<sup>3</sup>, расстройства желудочно-кишечного тракта<sup>3</sup>, гипестезия полости рта<sup>3</sup>, парестезии ротовой полости<sup>3</sup>, метеоризм<sup>3</sup></p>   |

|  |   |
|--|---|
| Со стороны печени и желчевыводящих путей                   | <u>Частота неизвестна:</u> отклонения от нормы показателей печеночных проб <sup>3</sup>   |
| Со стороны кожи и подкожных тканей                         | <u>Частота неизвестна:</u> крапивница <sup>3</sup> , макулопапулезные высыпания <sup>2,3</sup> , генерализованный зуд <sup>3</sup> , уплотнения кожи <sup>3</sup> , дерматит <sup>3</sup> , алопеция <sup>1</sup> , псориазоподобные высыпания или обострение псориаза <sup>2</sup> , сыпь <sup>1</sup> , эритема <sup>1,3</sup>  |
| Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани  | <u>Частота неизвестна:</u> миалгия <sup>1</sup> , спазмы мышц <sup>3</sup> , артралгия <sup>3</sup> , боль в спине <sup>3</sup> , боль в конечностях <sup>3</sup>   |
| Со стороны почек и мочевыводящих путей                     | <u>Нечасто:</u> наличие крови в моче <sup>1</sup><br><u>Частота неизвестна:</u> боль в области почек <sup>3</sup> , поллакиурия <sup>3</sup>  |
| Нарушение репродуктивной функции и функции молочной железы | <u>Частота неизвестна:</u> нарушение эрекции <sup>3</sup> , половая дисфункция <sup>2</sup> , снижение либидо <sup>2</sup>  |
| Нарушения общего состояния, связанные с местом введения    | <u>Нечасто:</u> недомогание <sup>1,3</sup><br><u>Частота неизвестна:</u> боль в груди <sup>1</sup> , боль <sup>3</sup> , повышенная утомляемость <sup>1,2</sup> , астения <sup>2,3</sup> , дискомфорт в грудной клетке <sup>3</sup> , ощущение тревоги <sup>3</sup> , раздражительность, периферический отек <sup>3</sup> , остатки лекарственного препарата <sup>3</sup> |
| Лабораторные показатели                                    | <u>Нечасто:</u> повышение уровня калия в крови <sup>1</sup> , повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови <sup>1</sup>   |

<sup>1</sup>Побочные реакции, которые наблюдались при применении препарата АЗАРГА®.

<sup>2</sup> Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при применении тимолола качестве монотерапии.

<sup>3</sup> Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при применении бринзоламида качестве монотерапии.

#### Описание некоторых побочных реакций

Дисгевзия (горький или необычный привкус во рту после закапывания) была системной побочной реакцией, связанной с применением глазных капель АЗАРГА®, о которой часто сообщалось в клинических исследованиях. Она, вероятно, была связана с Бринзоламид и вызванная попаданием глазных капель в носоглотку через носослезный канал. Прижатия в области носослезного канала или осторожное закрытие век после закапывания может уменьшить вероятность этого проявления (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Глазные капли АЗАРГА® содержат бринзоламид, который является ингибитором карбоангидразы сульфонамидной группы, абсорбируется системно. Как правило, при применении системных ингибиторов карбоангидразы возникают желудочно-кишечные, нервные, гематологические, почечные и метаболические расстройства. Такие же типы побочных реакций, присущих пероральным ингибиторам карбоангидразы, могут возникнуть и при их местном применении.

Тимолол абсорбируется в системный кровоток. Это может вызвать такие же побочные реакции, свойственные системным β-блокаторам. Приведенные побочные реакции включают реакции, присущие класса офтальмологических β-блокаторов.

Выше приведены дополнительные побочные реакции, связанные с применением отдельных компонентов, которые могут потенциально возникать при применении глазных капель АЗАРГА®. Частота возникновения системных побочных реакций после местного офтальмологического применения ниже, чем при системном применении. О возможности уменьшения системной абсорбции см. раздел «Способ применения и дозы».

Сообщалось о таких побочных реакциях во время терапии с системным применением тимолола: отек легких, снижение уровня физических нагрузок, повышенная потливость, эксфолиативный дерматит, снижение концентрации, затрудненное мочеиспускание, гипергликемия, хрипы, неспецифическая тромбоцитопеническая пурпура.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

После регистрации лекарственного средства важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях. Это обеспечивает постоянный мониторинг соотношения польза / риск применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

### **Срок годности**

2 года. Не использовать более 4 недель после вскрытия флакона.

### **Условия хранения**

Специальные условия хранения препарата не предусмотрены. Хранить в местах, недоступных для детей.

### **Упаковка**

По 5 мл во флаконах-капельницах «дроп-Тейнер®». По 1 флакону-капельнице в коробке из картона.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Алкон-Куврьор/Alcon-Couvreur.

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

Рийксвег 14, В-2870 Пуурс, Бельгия/Rijksweg 14, В-2870 Puurs, Belgium.

### **Источник инструкции**

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