

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

АЗАРГА<sup>□</sup>

(AZARGA<sup>□</sup>)

### **Склад:**

*діючі речовини:* 1 мл суспензії містить 10 мг бринзоламід, 5 мг тимололу (в якості 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.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

#### Механізм дії

Очні краплі АЗАРГА<sup>®</sup> 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 наступним зменшенням транспортування натрію та рідини.

Тимолол – це неселективний блокатор β-адренергічних рецепторів, який не має внутрішньої симпатоміметичної та мембраностабілізуючої активності, а також безпосередньої пригнічувальної дії на міокард. Тонографія 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<sup>®</sup> 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 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл не перевищувало аналогічний ефект при застосуванні препарату АЗАРГА<sup>®</sup>.

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 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.

При досягненні стабільних концентрацій після застосування очних крапель АЗАРГА® середнє значення максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) тимололу у плазмі крові та значення концентрація-час ( $AUC_{0-12 год}$ ) становили відповідно на 27% і 28% менше ( $C_{max}$ :  $0,824 \pm 0,453$  нг/мл;  $AUC_{0-12 год}$ :  $4,71 \pm 4,29$  нг·г/мл) порівняно із застосуванням тимололу 5 мг/мл ( $C_{max}$ :  $1,13 \pm 0,494$  нг/мл;  $AUC_{0-12 год}$ :  $6,58 \pm 3,18$  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  $0,79 \pm 0,45$  години.

#### Розподіл

Зв'язування бринзоламід 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 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 включають у себе N-деалкілування, O-деалкілування та окиснення його N-пропілового бічного ланцюга. N-дезетилбринзоламід є головним метаболітом бринзоламід, що утворюється у людей, який також зв'язується з СА-I у присутності бринзоламід та акумулюється у ЧКТ. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що метаболізм бринзоламід 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 морфоліназотї та другого подібного бічного ланцюга з карбонільною групою, сумїжною з азотом. Метаболїзм тимололу пов'язаний головним чином з CYP2D6.

#### Екскреція

Бринзоламїд виводиться переважно нирками (приблизно 60 %). Майже 20 % дози виявлено в сечї у формї метаболїту. Бринзоламїд та N-дезетилбринзоламїд є основними компонентами, виявленими у сечї разом зї слїдами метаболїтів N-дезметоксипропілу та O-дезметилу (< 1 %).

Тимолол та його метаболїти переважно виводяться нирками. Приблизно 20 % дози тимололу виводиться з сечею у незмїненому виглядї, а залишок виводиться також із сечею у формї метаболїтів. Перїод напїввиведення тимололу з плазми кровї  $t_{1/2}$  становить 4,8 години після застосування очних крапель АЗАРГА®.

#### Доклінічні данї з безпеки

##### Бринзоламїд

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

У ходї досліджень токсичності на кролях при введеннї пероральних доз бринзоламїду 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 осифїкації кісток черепа та груднини плода у самок, які одержували бринзоламїд у кількостї 18 мг/кг/добу (у 642 рази більше рекомендованої щоденної клінічної дози). Але у самок, які одержували 6 мг/кг/добу, цього ефекту не спостерїгалось. Цї результати були одержанї при дозах, що спричинили метаболїчний ацидоз зї зменшенням приросту маси тїла самок та зменшенням маси плода. Спостерїгалось залежне від дози зниження маси плода у самок, які одержували бринзоламїд перорально: від незначного зниження (приблизно 5-6 %) при дозї 2 мг/кг/добу до приблизно 14 % при дозї 18 мг/кг/добу. Під час лактації при застосуванні 5 мг/кг/добу побїчної дїї на плїд не спостерїгалось.

##### Тимолол

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

Дослідження токсичного впливу тимололу на репродуктивну функцію показали сповільнену осифїкацію плода у щурів при відсутності побїчних ефектів постнатальному перїоду (при дозї 50 мг/кг/добу, що у 3500 разів перевищує щоденну клінічну дозу, 14 мкг/кг/добу) та підвищену резорбцію плода у кролів (при введеннї дози 90 мг/кг/добу, що у 6400 разів перевищує щоденну клінічну дозу).

#### ***Клінічні характеристики.***

##### ***Показання.***

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

##### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-яких допомїжних речовин препарату.
- Підвищена чутливість до інших  $\beta$ -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 бринзоламіду. Одночасне застосування очних крапель, що містять бринзоламід і пероральних інгібіторів карбоангідрази, не рекомендується. Ізоферменти цитохрому P450, які відповідають за метаболізм бринзоламіду, включають CYP3A4 (основний), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 та CYP2C9.

Очікується, що інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, ітраконазол, клотримазол, ритонавір та тролеандоміцин, будуть пригнічувати метаболізм бринзоламіду, пов'язаний з ізоферментом CYP3A4. Слід бути обережними при супутньому застосуванні інгібіторів CYP3A4. Однак накопичення бринзоламіду 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 атопією 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 ознаки і 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  $\beta$ -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  $\beta$ -адренергічних рецепторів. Частота виникнення системних побічних реакцій при місцевому офтальмологічному застосуванні нижча, ніж при системному застосуванні. Для того щоб зменшити системну абсорбцію, 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.

$\beta$ -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 пацієнтами з кардіоваскулярними захворюваннями, щоб не пропустити симптомів погіршення цих захворювань та побічних реакцій.

Внаслідок негативного впливу на час проведення імпульсу,  $\beta$ -блокатори слід з обережністю призначати тільки пацієнтам з першим ступенем блокади серця.

### Судинні порушення

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

### Гіпертиреозидизм

$\beta$ -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  $\beta$ -адренергічних рецепторів.

### Порушення функції органів дихання

Повідомлялося про реакції з боку дихальної системи, в тому числі летальний наслідок, через виникнення бронхоспазму у пацієнтів з астмою після застосування деяких блокаторів  $\beta$ -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 потенційна користь перевищує потенційний ризик.

### Гіпоглікемія/діабет

Блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів слід застосовувати з обережністю пацієнтам, схильним до спонтанної гіпоглікемії або хворим на декомпенсований діабет, оскільки блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть маскувати симптоми та ознаки 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 виникнення ураження нирок. У випадку виникнення симптомів серйозних реакцій або підвищеної чутливості застосування препарату слід

припинити.

### Розумова активність

Пероральні інгібітори карбоангідази можуть погіршити здатність виконувати діяльність, яка потребує розумової активності та/або фізичної координації. Очні краплі АЗАРГА® абсорбуються системно, і таким чином зазначені ефекти можуть виникати і при місцевому застосуванні крапель.

### Анафілактичні реакції

Під час застосування  $\beta$ -адренергічних блокаторів пацієнти з atopією 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  $\beta$ -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  $\beta$ -блокаторів можуть посилюватися при застосуванні тимололу пацієнтам, які вже отримують системні  $\beta$ -блокатори. Слід ретельно спостерігати за такими пацієнтами. Застосування двох місцевих  $\beta$ -блокаторів або двох інгібіторів карбоангідази 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 карбоангідази у пацієнтів, які приймають інгібітори карбоангідази перорально та очні краплі АЗАРГА®. Супутнє застосування очних крапель АЗАРГА® і пероральних інгібіторів карбоангідази не досліджувалося 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 здійснювати 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 цій категорії пацієнтів не рекомендується.

Офтальмологічні  $\beta$ -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 бринзоламиду, оскільки інгібітори карбоангідази можуть впливати на гідратацію рогівки, застосування при цьому 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 спричинити подразнення ока і, як відомо, знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Слід 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 спричинити точкову кератопатію та /або токсичну виразкову кератопатію. Необхідно проводити ретельний моніторинг пацієнтів при частому або тривалому застосуванні крапель.

#### Порушення функцій печінки

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

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### Вагітність

Немає відповідних даних щодо застосування бринзоламід у тваринах продемонстрували наявність токсичного впливу на репродуктивну функцію (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Очні краплі АЗАРГА® не слід застосовувати у період вагітності. Щоб зменшити системну абсорбцію, див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Епідеміологічні дослідження не виявили негативного впливу на формування плода, однак при пероральному застосуванні β-блокаторів показали ризик для внутрішньоутробного розвитку. Крім того, при застосуванні β-блокаторів до пологів у новонароджених спостерігалися ознаки та 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.

Враховуючи, що дані щодо застосування бринзоламід у вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена та дослідження на тваринах продемонстрували наявність токсичного впливу на репродуктивну функцію, не слід призначати цей препарат у період вагітності 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, малоімовірно, що його наявність у грудному молоці є достатньою, для того щоб спричинити клінічні симптоми β-блокади у немовлят. Щоб зменшити системну абсорбцію, 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

Доклінічні дані не продемонстрували жодних ефектів бринзоламід чи тимололу на репродуктивну функцію у чоловіків або жінок.

При застосуванні очних крапель АЗАРГА® не очікується жодних ефектів на репродуктивну функцію чоловіків або жінок.

*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 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 механізмами.

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

### ***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 нососльозового отвору або закрити повіки на 2 хвилини. 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 препарату АЗАРГА® при застосуванні пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або пацієнтам з гіперхлоремічним ацидозом (див. розділ «Протипоказання»). Оскільки бринзоламід та його основний метаболіт виводяться головним чином нирками, препарат АЗАРГА® 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 очних крапель АЗАРГА® у дітей віком до 18 років не встановлені. Дані щодо застосування цієї категорії пацієнтів відсутні.

### **Передозування.**

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

У випадку передозування очними краплями АЗАРГА® лікування повинно бути симптоматичним та підтримуючим. Через вміст бринзоламідру може виникнути електролітний дисбаланс, розвинутихся 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 бринзоламідру та тимололу, та у постмаркетинговий період, повідомлялося про наведені нижче побічні реакції, що класифікувалися наступним чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), поодинокі ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) або одиничні ( $< 1/10000$ ) або частота виникнення невідома (неможливо оцінити з наявних даних). У межах кожної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

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

<p>З боку нервової системи</p> <p>Офтальмологічні порушення</p>	<p><u>Часто:</u> дисгевзія<sup>1</sup>.</p> <p><u>Частота невідома:</u> ішемія судин головного мозку<sup>1</sup>, інсульт<sup>2</sup>, втрата свідомості<sup>2</sup>, посилення ознак та симптомів міастенії<sup>2</sup><i>gravis</i><sup>2</sup>, сонливість<sup>3</sup>, порушення моторики<sup>3</sup>, амнезія<sup>3</sup>, погіршення пам'яті<sup>3</sup>, парестезія<sup>2,3</sup>, тремор<sup>3</sup>, гіпестезія<sup>3</sup>, втрата смаку<sup>3</sup>, запаморочення<sup>1,2</sup>, головний біль<sup>1</sup></p> <p><u>Часто:</u> затуманення зору<sup>1</sup>, біль в очах<sup>1</sup>, подразнення очей<sup>1</sup>.</p> <p><u>Нечасто:</u> ерозія рогівки<sup>1</sup>, точковий кератит<sup>1</sup>, світлобоязнь<sup>1</sup>, сухість очей<sup>1</sup>, виділення з очей<sup>1</sup>, свербіж очей<sup>1,3</sup>, відчуття стороннього тіла в очах<sup>1</sup>, очна гіперемія<sup>1</sup>, гіперемія склери<sup>1</sup>, підвищена слъозотеча<sup>1</sup>, опалесценція у передній камері ока<sup>1</sup>, гіперемія кон'юнктиви<sup>1</sup>, еритема повік<sup>1</sup>.</p> <p><u>Частота невідома:</u> збільшення екскавації диска зорового нерва<sup>3</sup>, відшарування судинної оболонки ока після трабекулотомії<sup>3</sup> (див. розділ «Особливості застосування»), кератит<sup>2,3</sup>, кератопатія<sup>3</sup>, дефект епітелію рогівки<sup>3</sup>, порушення з боку епітелію рогівки<sup>3</sup>, підвищення внутрішньоочного тиску<sup>3</sup>, преципітати в оці<sup>3</sup>, забарвлення рогівки<sup>3</sup>, набряк рогівки<sup>3</sup>, зниження чутливості рогівки<sup>2</sup>, кон'юнктивіт<sup>3</sup>, мейбомії<sup>3</sup>, диплопія<sup>2,3</sup>, підвищена чутливість до яскравого світла<sup>3</sup>, фотопсія<sup>3</sup>, зниження гостроти зору<sup>2,3</sup>, погіршення зору<sup>1</sup>, птеригіум<sup>3</sup>, очний дискомфорт<sup>3</sup>, сухий кератокон'юнктивіт<sup>3</sup>, гіпестезія ока<sup>3</sup>, пігментація склери<sup>3</sup>, субкон'юнктивальна кіста<sup>3</sup>, порушення зору<sup>3</sup>, набряк очей<sup>3</sup>, алергічні прояви з боку очей<sup>3</sup>, мадароз<sup>3</sup>, порушення з боку повік<sup>3</sup>, набряк повік<sup>1</sup>, птоз<sup>2</sup>, блефарит<sup>3</sup>, астенопія<sup>3</sup>, утворення лусочок по краях повік<sup>3</sup>, підвищена слъозотеча<sup>3</sup>, зміни рефракції (у деяких через припинення терапії із застосуванням міотичних засобів)<sup>2</sup></p>
<p>З боку органів слуху та рівноваги</p>	<p><u>Частота невідома:</u> вертиго<sup>3</sup>, шум у вухах<sup>3</sup></p>
<p>З боку серцевої системи</p>	<p><u>Частота невідома:</u> зупинка серця<sup>2</sup>, погіршення функції серця<sup>2</sup>, застійна серцева недостатність<sup>2</sup>, атріовентрикулярна блокада<sup>2</sup>, кардіо-респіраторний дистрес<sup>3</sup>, стенокардія<sup>3</sup>, брадикардія<sup>2,3</sup>, нерегулярність частоти серцевих скорочень<sup>3</sup>, аритмія<sup>2,3</sup>, прискорене серцевиття<sup>2,3</sup>, тахікардія<sup>3</sup>, підвищена частота серцевих скорочень<sup>3</sup>, біль у грудях<sup>3</sup>, набряк<sup>2</sup></p>
<p>Судинні порушення</p>	<p><u>Нечасто:</u> зниження артеріального тиску<sup>1</sup>.</p> <p><u>Частота невідома:</u> гіпотензія<sup>2</sup>, гіпертензія<sup>3</sup>, підвищення артеріального тиску<sup>1</sup>, феномен Рейно<sup>2</sup>, похолодання кінцівок<sup>2</sup></p>

З боку дихальної системи, торакальні і медіастинальні порушення	<u>Нечасті:</u> кашель <sup>1</sup> . <u>Частота невідома:</u> бронхоспазм <sup>2</sup> (переважно у пацієнтів з попередньо існуючим бронхоспастичним захворюванням), задишка <sup>1</sup> , астма <sup>3</sup> , носова кровотеча <sup>1</sup> , гіперактивність бронхів <sup>3</sup> , подразнення горла <sup>3</sup> , закладеність носа <sup>3</sup> , застій у верхніх дихальних шляхах <sup>3</sup> , надлишкова секреція носоглоткового слизу <sup>3</sup> , чхання <sup>3</sup> , сухість у носі <sup>3</sup> , біль у глотці та гортані <sup>3</sup> , ринорея <sup>3</sup> , дихальна недостатність <sup>2</sup>
З боку шлунково-кишкового тракту	<u>Частота невідома:</u> блювання <sup>2,3</sup> , біль у верхній частині живота <sup>1,3</sup> , біль у животі <sup>2</sup> , діарея <sup>1,3</sup> , сухість у роті <sup>1</sup> , нудота <sup>1,3</sup> , езофагіт <sup>3</sup> , диспепсія <sup>2,3</sup> , абдомінальний дискомфорт <sup>3</sup> , дискомфорт у шлунку <sup>3</sup> , посилення перистальтики кишечника <sup>3</sup> , розлади шлунково-кишкового тракту <sup>3</sup> , гіпестезія ротової порожнини <sup>3</sup> , парестезія ротової порожнини <sup>3</sup> , метеоризм <sup>3</sup>
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	<u>Частота невідома:</u> відхилення від норми показників печінкових проб <sup>3</sup>
З боку шкіри та підшкірних тканин	<u>Частота невідома:</u> кропив'янка <sup>3</sup> , макуло-папульозні висипання <sup>2,3</sup> , генералізований свербіж <sup>3</sup> , ущільнення шкіри <sup>3</sup> , дерматит <sup>3</sup> , алопеція <sup>1</sup> , псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу <sup>2</sup> , висипання <sup>1</sup> , еритема <sup>1,3</sup>
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	<u>Частота невідома:</u> міалгія, спазми м'язів <sup>3</sup> , артралгія <sup>3</sup> , біль у спині <sup>3</sup> , біль у кінцівках <sup>3</sup> , кульгавість <sup>2</sup>
З боку нирок та сечовивідних шляхів	<u>Частота невідома:</u> біль у ділянці нирок <sup>3</sup> , полакіурія <sup>3</sup> , хвороба Пейроні <sup>2</sup>
Порушення репродуктивної функції та функції молочної залози	<u>Частота невідома:</u> порушення ерекції <sup>3</sup> , статева дисфункція <sup>3</sup> , зниження лібідо <sup>2</sup>
Порушення загального характеру та стани, пов'язані з місцем введення	<u>Частота невідома:</u> біль у грудях <sup>3</sup> , біль <sup>3</sup> , підвищена втомлюваність <sup>1,2</sup> , астенія <sup>2,3</sup> , нездужання <sup>3</sup> , дискомфорт у грудній клітці <sup>3</sup> , дискомфорт <sup>3</sup> , відчуття тривоги <sup>3</sup> , дратівливість <sup>3</sup> , периферичний набряк <sup>3</sup> , залишки лікарського препарату <sup>3</sup>
Лабораторні показники	<u>Нечасто:</u> підвищення рівня калію в крові, підвищення рівня лактатдегідрогеназів крові <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні препарату АЗАРГ<sup>®</sup>

<sup>2</sup> Додаткові побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні тимололу як монотерапії.

<sup>3</sup> Додаткові побічні реакції, які спостерігались при застосуванні бринзоламідуму як монотерапії.

#### Опис деяких побічних реакцій

Дизгевзія (гіркий або незвичний присмак у роті після закапування) була системною побічною реакцією, пов'язаною із застосуванням очних крапель АЗАРГ<sup>®</sup>, 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 нососльозового 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 карбоангідрози сульфонамідної групи, що абсорбується системно. Як правило, при застосуванні системних інгібіторів карбоангідрози виникають шлунково-кишкові, нервові, гематологічні, ниркові та метаболічні розлади. Такі ж типи побічних реакцій, які властиві пероральним інгібіторам карбоангідрози, можуть виникнути і при їх місцевому застосуванні.

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

Вище наведені 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. Для зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Повідомлялось про наступні побічні реакції під час терапії із системним застосуванням тимололу: набряк легенів, зниження рівня фізичних навантажень, підвищена пітливість, ексfolіативний 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 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®».

#### **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.