

ИНСТРУКЦИЯ

По медицинскому применению препарата

АЗАРГА

AZARGA®

Регистрационный номер: ЛСР-003647/10 от 30.04.2010

Торговое название: АЗАРГА

МНН или группировочное название: бринзоламид + тимолол.

Химическое название:

Бринзоламид: (R)-(+)-4-этиламино-2,3-дигидро-2-(3-метоксипропил)-4Н-тиено[3,2-е]-тиазин-6-сульфонамид-1,1-диоксид

Тимолол: (2S)-1-[(1,1-диметилэтил)амино]-3-[[4-(морфолин-4-ил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]окси]-пропанол-2-ол, (Z)-бутендиоат

Лекарственная форма: капли глазные.

Состав капли глазные (на 1 мл) :

Активные вещества:

Бринзоламид 10 мг

Тимолол 5 мг в виде тимолола малеата 6,8 мг.

Вспомогательные вещества:

Бензалкония хлорид (в виде 50 % раствора) 0,1 мг; динатрия эдетат 0,1 мг; натрия хлорид 1,0 мг; тилоксапол 0,25 мг; маннитол 33 мг; карбомер (974Р) 4 мг; натрия гидроксид и/ или кислота хлористоводородная концентрированная для доведения рН; вода очищенная до 1,0 мл.

Описание: однородная суспензия белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

противоглаукомное средство комбинированное (карбоангидразы ингибитор + бета-адреноблокатор)

Код АТХ: S01ED51

Фармакологическое действие

Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы II. Вследствие ингибирования карбоангидразы II происходит замедление образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия и жидкости, что приводит к уменьшению продукции внутриглазной жидкости в цилиарном теле глаза. В результате происходит снижение внутриглазного давления (ВГД).

Тимолол-неселективный блокатор бета-адренорецепторов без симпатомиметической активности, не оказывает прямого депрессивного влияния на миокард, не обладает мембраностабилизирующей активностью. При местном применении снижает внутриглазное давление за счет уменьшения образования водянистой влаги и небольшого увеличения ее оттока.

Комбинированное действие бринзоламида и тимолола превышает действие каждого вещества в отдельности.

Фармакокинетика

При местном применении бринзоламид и тимолол проникают в системный кровоток.

Бринзоламид абсорбируется в эритроцитах в результате избирательного связывания преимущественно с карбоангидразой II. Максимальная концентрация (С_{max}) бринзоламида в эритроцитах около 18,4 мМ. Связывание с белками плазмы составляет около 60%.

Метаболизм бринзоламида происходит путем N-деалкилирования, O-деалкилирования и окисления N-пропиловой боковой цепи. Основной метаболит – N-дезэтилбринзоламид, в присутствии бринзоламида связывается преимущественно с карбоангидразой I и также накапливается в эритроцитах. Исследования *in vitro* показывают, что за метаболизм бринзоламида отвечает, главным образом, изофермент CYP3A4, а также изоферменты CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Бринзоламид выводится, в основном, почками в неизменном виде – около 60%. Около 20% выводится в виде метаболитов: основного метаболита

(N-дезэтилбринзоламид) и следовых концентраций других метаболитов (N-дезметоксипропила и O-десметила).

Стаж тимолола в плазме крови составляет около 0,824 нг/мл и сохраняется до порога обнаружения в течение 12 часов. T_{1/2} тимолола составляет 4,8 часов после местного применения Азарги. Метаболизм тимолола происходит двумя путями: с образованием этаноламинной боковой цепи на тиadiaзольном кольце и с формированием этанольной боковой цепи у азота морфолина и аналогичной боковой цепи с карбонильной группой, соединенной с азотом. Метаболизм тимолола осуществляется главным образом изоферментом CYP 2D6. Тимолол и образующиеся метаболиты в основном выводятся почками. Около 20% тимолола выводится в неизмененном виде, остальная часть – в виде метаболитов.

Показания к применению

Снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов, у которых монотерапия оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления.

Противопоказания

Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения, гиперреактивность бронхов, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, аллергический ринит тяжелого течения, гиперчувствительность к группе бета-адреноблокаторов, гиперхлоремический ацидоз, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), закрытоугольная глаукома, гиперчувствительность к сульфонидам, одновременное использование с пероральными ингибиторами карбоангидразы, беременность, период кормления грудью, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Пациенты с гипертиреозом, стенокардией Принцметала, нарушением периферического и центрального кровообращения и артериальной гипотензией.

Опыт использования Азарги для лечения пациентов с псевдоэкзофалиативной глаукомой, пигментной глаукомой ограничен: в этих случаях следует использовать препарат с осторожностью и постоянно контролировать внутриглазное давление.

Анафилактические реакции. Пациенты с атопией или с тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе, получающие бета-адреноблокаторы, могут быть резистентны к обычным дозам адреналина при лечении анафилактических реакций.

Системные эффекты. Бринзоламид и тимолол могут подвергаться системной абсорбции.

Тимолол при местном использовании может вызывать такие же побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, как и системные бета-адреноблокаторы. Следует контролировать состояние пациента до начала и во время терапии тимололом. Описаны случаи тяжелых дыхательных и сердечно-сосудистых расстройств, включая смерть от бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой и смерть от сердечной недостаточности при использовании тимолола.

Бета-адреноблокаторы следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к гипогликемии или диабетом (особенно с диабетом лабильного течения), поскольку эти препараты могут маскировать симптомы острой гипогликемии.

Перед плановой операцией бета-адреноблокаторы должны быть постепенно (не одномоментно!) отменены за 48 часов до общей анестезии, т.к. во время общей анестезии они могут уменьшить чувствительность миокарда к симпатической стимуляции, необходимой для работы сердца.

Азарга содержит бринзоламид, являющийся сульфонамидом. Так как при местном применении происходит системная абсорбция препарата, могут возникнуть побочные реакции, характерные для сульфонамидов. Описано развитие нарушения кислотно-щелочного равновесия при применении пероральных форм ингибиторов карбоангидразы.

Способ применения и дозы

Местно. Флакон перед использованием встряхивать.

По 1 капле в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в сутки.

После применения препарата для уменьшения риска развития системных побочных эффектов рекомендуется легкое надавливание пальцем на область проекции слезных мешков у внутреннего угла глаза в течение 1-2 минут после инстилляции препарата – это снижает системную абсорбцию препарата.

Если доза была пропущена, то лечение следует продолжить со следующей дозы по расписанию.

Доза не должна превышать 1 капли в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в сутки.

В случае замены какого-либо антиглаукомного препарата на препарат Азарга, следует начать использование Азарги на следующий день после отмены предыдущего препарата.

Побочные эффекты

Местные. В 1-10% случаев наблюдаются затуманивание зрения, боль в глазу, раздражение глаз, чувство инородного тела.

В 0,1-1% случаев-эрозия роговицы, точечный кератит, синдром «сухого» глаза, выделения из глаз, зуд в глазу, блефарит, аллергический конъюнктивит, выпот в переднюю камеру глаза, гиперемия конъюнктивы, образование корок на краях век, астинопия, ощущение дискомфорта в глазах, зуд, эритема век, аллергический блефарит.

Системные побочные эффекты. В 1-10% случаев – дисгевзия.

В 0,1-1% случаев – бессонница, снижение артериального давления, хронические обструктивные заболевания легких, боль в области ротоглотки, ринорея, кашель, нарушение роста волос, плоский лишай

Бринзоламид:

Местные. Кератит, кератопатия, увеличение экскавации диска зрительного нерва, дефект эпителия роговицы, повышение внутриглазного давления, отложения на роговице, образование дефектов роговицы, отек роговицы, конъюнктивит, воспаление мейбомиевых желез, диплопия,

фотофобия, фотопсия, снижение остроты зрения, птеригиум, «сухой» кератоконъюнктивит, гипестезия глаза, пигментация склеры, субконъюнктивальная киста, повышенное слезоотделение, нарушение зрения, отек глаза, аллергические реакции глаза, мадароз, отек век.

Системные побочные эффекты.

Психоневрологические нарушения: апатия, депрессия, снижение либидо, ночные кошмары, нервозность, сонливость, моторные дисфункции, амнезия, ухудшение памяти, головокружение, парестезия, тремор, головная боль, гипестезия, агевзия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, стенокардия, брадикардия, аритмия, тахикардия, повышение артериального давления, гипертензия.

Со стороны дыхательной системы: одышка, астма, гиперреактивность бронхов, носовое кровотечение, раздражение горла, заложенность носа, верхних дыхательных путей, синдром постназального затека, чихание, ощущение сухости носа.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, эзофагит, рвота, диарея, тошнота, диспепсия, боль в верхней части брюшной полости, дискомфорт в брюшной полости, ощущение дискомфорта в желудке, усиление перистальтики, желудочно-кишечное расстройство, гипестезия и парестезия полости рта, метеоризм, нарушение показателей функции печени.

Прочие: назофарингит, фарингит, синусит, ринит, уменьшение количества эритроцитов, повышение содержания хлоридов в крови, звон в ушах, вертиго, крапивница, макулопапулезная сыпь, сыпь, генерализованный зуд, алопеция, уплотнение кожи, дерматит, эритема, боль в спине, мышечный спазм, миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в области почек, поллакиурия, эректильная дисфункция, астения, ощущение дискомфорта в груди, утомляемость, аномальные ощущения, ощущение тревожности, раздражительность, боль в груди, периферические отеки, недомогание.

Тимолол:

Местные. Конъюнктивит, диплопия, птоз, кератит, нарушение зрения.

Системные побочные эффекты. Гипогликемия, депрессия, церебральная ишемия, цереброваскулярные нарушения, обморок, миастения gravis, парестезии, головная боль, головокружение, остановка сердца, сердечная недостаточность, аритмии, атриовентрикулярная блокада, брадикардия, сердцебиение, гипотензия, дыхательная недостаточность, бронхоспазм, одышка, заложенность носа, диарея, тошнота, алопеция, сыпь, астения, боль в груди.

Передозировка

Сведения о случаях передозировки при местном применении отсутствуют.

Симптомы передозировки: нарушение электролитного баланса, развитие ацидозного состояния, нарушения со стороны центральной нервной системы.

Лечение. Немедленно промыть глаза водой. Симптоматическая и поддерживающая терапия.

Следует контролировать уровень электролитов и рН крови. Гемодиализ малоэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований по взаимодействию с другими препаратами не проводилось.

Не рекомендуется одновременное использование с пероральными ингибиторами карбоангидразы, так как существует вероятность усиления системных побочных реакций.

За метаболизм бринзоламида отвечают изоферменты цитохрома Р-450: СYP3A4 (в основном), СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8 и СYP2C9. Следует с осторожностью назначать препараты, ингибирующие изофермент СYP3A4, такие, как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, вследствие возможного ингибирования метаболизма бринзоламида. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении ингибиторов изофермента СYP3A4. Однако накопление бринзоламида маловероятно, так как он выводится почками. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов цитохрома Р-450.

Существует вероятность усиления гипотензивного действия и/или развитие выраженной брадикардии при одновременном применении тимолола с блокаторами кальциевых каналов для приема внутрь, гуанетидином, бета-адреноблокаторами, антиаритмическими препаратами, сердечными гликозидами и парасимпатомиметиками.

Развитие гипертензии после резкой отмены клонидина может усиливаться при одновременном приеме бета-адреноблокаторов.

Усиление системного действия бета-адреноблокаторов (снижение частоты сердечных сокращений) может развиваться при одновременном применении ингибиторов CYP2D6 (хинидина, циметидина) и тимолола.

Бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемическое действие противодиабетических средств. Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

В случае использования с другими местными офтальмологическими препаратами интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут.

Особые указания

У пожилых пациентов ингибиторы карбоангидразы, применяемые перорально, могут влиять на способность заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания или координации. Данный эффект следует учитывать при назначении Азарги, так как при местном применении препарат проникает в системный кровоток.

При применении бринзоламида у пациентов, носящих контактные линзы, следует контролировать состояние роговицы, так как ингибиторы карбоангидразы могут приводить к нарушению её гидратации. Рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг пациентов с аномалиями роговицы, сахарным диабетом или дистрофией роговицы.

Бензалкония хлорид, входящий в состав препарата Азарга, может вызывать точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию. При длительном использовании препарата рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг пациентов.

Бензалкония хлорид может абсорбироваться контактными линзами. Перед применением препарата линзы следует снять и установить обратно не ранее, чем через 15 минут после применения препарата.

После применения препарата может временно снижаться чёткость зрения, и до её восстановления не рекомендуется управлять автомобилем и заниматься видами деятельности,

требующими повышенного внимания.

Не следует прикасаться кончиком флакон-капельницы к какой-либо поверхности, чтобы избежать загрязнения флакона-капельницы и его содержимого.

Флакон необходимо закрывать после каждого использования.

Форма выпуска

Капли глазные. По 5 мл в пластиковый флакон-капельницу «Droptainer™». По 1 флакону с инструкцией по применению в пачку картонную.

Срок хранения

2 года.

Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

Использовать в течение 4 недель после вскрытия флакона.

Условия хранения

При температуре от 2 до 30°C, в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

по рецепту.

Производитель:

«с.а. Алкон-Куврер н.в.»,

В-2870 Пуурс, Бельгия.

Владелец регистрации на территории Российской Федерации

ООО «Алкон Фармацевтика»

Адрес компании ООО «Алкон Фармацевтика» и принятия претензий:

109004, Москва, ул. Николаямская, 54

Тел. (495) 961-13-33