ЛП-№(002179)-(РГ-RU) от 21.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЗАРГА, 10 мг/мл + 5 мг/мл, капли глазные.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: бринзоламид, тимолола малеат.

1 мл капель глазных содержит: 10 мг бринзоламида, 6,8 мг тимолола малеата (соответствует тимололу 5,0 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Однородная суспензия белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АЗАРГА показан к применению у взрослых для снижения повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов, у которых монотерапия оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые и пациенты пожилого возраста

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

При проведении носослезной окклюзии или закрытии век на 2 минуты системная абсорбция снижается. Таким образом, снижается вероятность системных нежелательных реакций и увеличивается местная активность (см. раздел 4.4).

Если доза была пропущена, то лечение следует продолжить со следующей дозы по расписанию. Доза не должна превышать 1 каплю в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

В случае замены какого-либо антиглаукомного препарата на препарат АЗАРГА следует начать применение препарата АЗАРГА на следующий день после отмены предыдущего препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В целом не наблюдалось различий в эффективности и безопасности применения препарата АЗАРГА у пожилых пациентов и других взрослых популяций.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Исследований по влиянию препарата АЗАРГА на пациентов с нарушением функции печени или почек не проводилось.

Дети

Препарат АЗАРГА не рекомендуется применять у детей в возрасте до 18 лет, поскольку данные по безопасности и эффективности препарата у пациентов данной возрастной группы отсутствуют.

Способ применения

Местно. Перед применением флакон встряхивать.

После снятия крышки, если защелкивающийся ободок с защитой от вскрытия не прилегает к горловине, его необходимо удалить перед применением препарата.

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

Флакон необходимо закрывать после каждого применения.

При применении нескольких офтальмологических лекарственных препаратов для местного применения их следует закапывать с интервалом не менее 5 минут. Глазные мази следует применять последними.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или сульфонамидам, или другим бета-адреноблокаторам.
- Реактивные заболевания дыхательных путей, в том числе бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

- Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II-III степени, выраженная сердечная недостаточность или кардиогенный шок.
- Аллергический ринит тяжелого течения.
- Нарушение функции почек тяжелой степени.
- Гиперхлоремический ацидоз.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Системные эффекты

Бринзоламид и тимолол могут подвергаться системной абсорбции. Ее можно минимизировать при помощи носослезной окклюзии (см. раздел 4.2).

Тимолол при местном применении может вызывать такие же нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также другие нежелательные реакции, как и системные бета-адреноблокаторы.

Бринзоламид является сульфонамидом и, несмотря на местное применение в виде инстилляций в конъюнктивальную полость, может поступать в системный кровоток и вызывать нежелательные реакции, характерные для сульфонамидов. В редких случаях у пациентов, получавших сульфонамиды, отмечались серьезные реакции непереносимости, включающие синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, фульминантный гепатит, агранулоцитоз, апластическую анемию, а также другие нарушения со стороны крови. Эти реакции могут рецидивировать при повторном введении сульфонамида независимо от пути введения. При появлении признаков серьезных реакций или гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение препарата.

При назначении препарата следует проинформировать пациента о соответствующих признаках и симптомах, необходимости отслеживания кожных реакций.

Нарушения со стороны сердца

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, ишемической болезнью сердца, стенокардией Принцметала, сердечной недостаточностью) и гипотензией, терапия бета-адреноблокаторами должна быть критически оценена и рассмотрена возможность лечения другими действующими веществами. Следует внимательно следить за появлением признаков обострения заболевания и нежелательных реакций у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Необходимо соблюдать осторожность при применении бета-адреноблокаторов пациентами с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

атриовентрикулярной блокадой I степени в связи с их отрицательным влиянием на время проведения сердечного импульса.

Нарушения со стороны сосудов

С осторожностью следует назначать пациентам с выраженным нарушением/расстройством периферического кровообращения (болезнь Рейно или синдром Рейно тяжелой формы).

Нарушения со стороны дыхательной системы

Сообщалось о реакциях со стороны дыхательной системы, включая смерть от бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой, после применения некоторых офтальмологических бета-адреноблокаторов.

Гипогликемия / сахарный диабет

Бета-адреноблокаторы следует с осторожностью применять у пациентов со склонностью к спонтанной гипогликемии или у пациентов, страдающим лабильным течением сахарного диабета, поскольку эти препараты могут маскировать признаки и симптомы острой гипогликемии.

Гипертиреоз

Бета-адреноблокаторы могут маскировать признаки гипертиреоза.

Мышечная слабость

Сообщалось о том, что бета-адреноблокаторы усиливают мышечную слабость, которая наблюдается при некоторых симптомах миастении (например, диплопии, птозе и общей слабости).

Сопутствующая терапия

При применении тимолола у пациентов, которые принимают системные бета-адреноблокаторы, необходимо учитывать возможное взаимное усиление фармакологического действия препаратов как в отношении известных системных эффектов бета-адреноблокаторов, так и в отношении снижения внутриглазного давления (ВГД). Необходимо тщательное наблюдение таких пациентов. Одновременное применение двух бета-адреноблокаторов местного действия не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Существует вероятность усиления системных эффектов, возникающих вследствие ингибирования карбоангидразы у пациентов, принимающих пероральные ингибиторы карбоангидразы и препарат АЗАРГА. Одновременное применение препарата АЗАРГА и пероральных ингибиторов карбоангидразы не рекомендуется.

Анафилактические реакции

Пациенты с атопией или с тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

в анамнезе, получающие бета-адреноблокаторы, могут сильнее реагировать на воздействие этих аллергенов, а также могут быть резистентны к обычным дозам адреналина при лечении анафилактических реакций.

Отслоение сосудистой оболочки глаза

Описаны случаи отслоения сосудистой оболочки глаза при применении лекарственных средств, снижающих выработку внутриглазной жидкости (например, тимолола, ацетазоламида), после операций по восстановлению оттока внутриглазной жидкости.

Анестезия в хирургии

Действие бета-адреноблокаторов в составе офтальмологических препаратов может блокировать системное действие бета-агонистов, например адреналина. Следует проинформировать анестезиолога о том, что пациент применяет тимолол.

Нарушение кислотно-основного равновесия

Описано развитие нарушения кислотно-щелочного равновесия при применении пероральных форм ингибиторов карбоангидразы. У пациентов с риском нарушения функции почек препарат следует применять с осторожностью в связи с возможным риском возникновения метаболического ацидоза.

Концентрация внимания

Ингибиторы карбоангидразы, применяемые перорально, могут влиять на способность заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания и/или физической координации. Бринзоламид проникает в системный кровоток, поэтому данные явления могут наблюдаться и при местном применении (см. раздел 4.7).

Эффекты со стороны органа зрения

Влияние бринзоламида на функцию эндотелия роговицы у пациентов с нарушениями роговицы (особенно у пациентов с низким числом эндотелиальных клеток) не изучалось.

Ингибиторы карбоангидразы могут влиять на гидратацию роговицы, что может привести к декомпенсации и отеку роговицы.

У пациентов, носящих контактные линзы, необходимо тщательно наблюдать состояние роговицы при применении бринзоламида, так как ингибиторы карбоангидразы могут влиять на гидратацию роговицы. Рекомендуется тщательное наблюдение пациентов с нарушениями роговицы, например при сахарном диабете, или с дистрофией роговицы.

Нарушение функции печени

Следует с осторожностью применять препарат АЗАРГА у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Препарат содержит бензалкония хлорид

Бензалкония хлорид, входящий в состав препарата АЗАРГА, может вызывать раздражение глаз, а также изменять цвет мягких контактных линз. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами.

Перед применением препарата контактные линзы следует снять и установить обратно не ранее, чем через 15 минут после применения препарата.

Препарат АЗАРГА содержит бензалкония хлорид, который может вызывать точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию. При длительном применении препарата следует тщательно наблюдать пациентов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат АЗАРГА содержит бринзоламид, ингибитор карбоангидразы, который при местном применении может абсорбироваться системно. Описаны случаи нарушения кислотно-щелочного равновесия в результате применения пероральных ингибиторов карбоангидразы. Следует учитывать возможность таких нарушений у пациентов, применяющих препарат АЗАРГА.

Не рекомендуется одновременное применение с пероральными ингибиторами карбоангидразы, так как существует вероятность усиления системных нежелательных реакций. За метаболизм бринзоламида отвечают изоферменты цитохрома Р-450: CYP3A4 (в основном), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Следует с осторожностью применять препараты, ингибирующие изофермент CYP3A4, такие, как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, вследствие возможного ингибирования метаболизма бринзоламида изоферментом CYP3A4.

Однако накопление бринзоламида маловероятно, так как он выводится почками. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов цитохрома Р-450.

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

Существует вероятность усиления гипотензивного действия и/или развития выраженной брадикардии при одновременном применении бета-адреноблокаторов для местного применения с блокаторами кальциевых каналов для приема внутрь, гуанетидином, бета-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

адреноблокаторами, антиаритмическими препаратами (включая амиодарон), гликозидами наперстянки или парасимпатомиметиками.

В некоторых случаях, в результате одновременного применения бета-адреноблокаторов для местного применения и адреналина (эпинефрина), сообщалось о развитии мидриаза.

Эффект, оказываемый на ВГД, или известные эффекты системных бета-адреноблокаторов могут усиливаться, если тимолол назначается пациенту, уже получающему системный бета-адреноблокатор. Таких пациентов необходимо тщательно наблюдать.

Применение двух бета-адреноблокаторов местного действия не рекомендуется.

В случае одновременного применения с другими местными офтальмологическими препаратами интервал между их применением должен составлять не менее 5 мин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Соответствующих требованиям и хорошо контролируемых исследований по офтальмологическому применению препарата Азарга или отдельных компонентов у беременных женщин не проводилось.

Эпидемиологические исследования не выявили врожденных пороков развития плода, но установили риск задержки внутриутробного развития плода при пероральном приеме бета-адреноблокаторов. В тех случаях, когда беременные женщины принимали системные бета-адреноблокаторы до момента родоразрешения, у новорожденных отмечались характерные для этой группы препаратов клинические симптомы (например, брадикардия, гипотензия, респираторный дистресс-синдром и гипогликемия).

В исследованиях токсического воздействия на внутриутробное развитие крыс во время органогенеза выявлено токсическое влияние на развитие плода при пероральном применении доз бринзоламида, в 91 раз превышающих максимальную рекомендованную офтальмологическую дозу для человека (Maximum Recommended Ocular Human Dose, MROHD), исходя из площади поверхности тела (Body Surface Area, BSA). При этом исследования на кроликах не выявили токсического влияния на плод после перорального введения доз бринзоламида во время органогенеза, в 61 раз превышающих MROHD, исходя из BSA. В аналогичных исследованиях на мышах, крысах и кроликах, получавших тимолол в период органогенеза перорально, не выявлено пороков развития плода при 254-кратном превышении MROHD, исходя из BSA (см. раздел 5.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Препарат АЗАРГА не следует применять во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

В случае применения препарата АЗАРГА до родов необходимо тщательное наблюдение за состоянием новорожденного в течение первых дней жизни.

Лактация

Нет достаточных данных относительно применения препарата АЗАРГА женщинами в период грудного вскармливания.

Нет данных о влиянии бринзоламида и тимолола на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, или на выработку молока.

Неизвестно, проникает ли бринзоламид в грудное молоко человека после местного офтальмологического применения. После перорального введения ^{14}C-бринзоламида лактирующим крысам радиоактивность была обнаружена в молоке в концентрациях ниже, чем в крови или плазме.

Тимолол проникает в грудное молоко человека после местного офтальмологического применения. Пероральные бета-адреноблокаторы могут вызывать серьезные нежелательные реакции у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Однако при применении тимолола в виде глазных капель в терапевтических дозах маловероятно, что его количество в грудном молоке приведет к развитию клинических симптомов бета-блокады у детей.

По вопросу уменьшения системной абсорбции см. раздел 4.2.

Преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья следует рассматривать наряду с клинической потребностью матери в терапии препаратом АЗАРГА и любыми потенциальными неблагоприятными последствиями для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Исследования влияния применения препарата АЗАРГА на фертильность человека не проводились. В исследовании фертильности на крысах не наблюдалось неблагоприятного воздействия бринзоламида на фертильность или репродуктивную способность самцов или самок при дозах до 18 мг/кг/сутки (в 91 раз больше MROHD, исходя из BSA). У крыс исследования фертильности с тимололом не показали никакого воздействия при пероральных дозах до 150 мг/кг/сутки (в 1525 раз больше MROHD, исходя из BSA).

Не ожидается, что применение препарата АЗАРГА окажет влияние на мужскую или женскую фертильность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат АЗАРГА оказывает незначительное влияние на способность к вождению и управлению механизмами.

Если у пациента после применения препарата возникло временное затуманивание зрения, не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и реакции, до его восстановления.

Ингибиторы карбоангидразы могут ослабить способность выполнять задачи, требующие концентрации внимания и/или координации движений.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были затуманивание зрения, раздражение глаз, боль в глазу, которые встречались примерно у 2-7 % пациентов.

Ниже представлены нежелательные реакции, отмеченные во время клинических исследований и пострегистрационного применения препарата АЗАРГА и его индивидуальных компонентов – бринзоламида и тимолола.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены с использованием следующих обозначений частоты: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции приведены в порядке снижения серьезности.

Системно-органный класс	**Частота встречаемости**	**Нежелательные реакции**
Инфекции и инвазии	Частота неизвестна	Назофарингит[3], фарингит[3], синусит[3], ринит[3]
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Снижение числа лейкоцитов[1]
	Частота неизвестна	Снижение числа эритроцитов[3], повышение уровня хлоридов в крови[3]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Системно-органный класс	**Частота встречаемости**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилаксия[2], анафилактический шок[1], системные аллергические реакции, в том числе ангиоотек[2], локализованная и генерализованная сыпь[2], гиперчувствительность[1], крапивница[2], зуд[2]
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна	Гипогликемия[2]
Психические нарушения	Редко	Бессонница[1]
	Частота неизвестна	Галлюцинации[2], депрессия[1], потеря памяти[2], апатия[3], сниженное настроение[3], снижение либидо[3], ночные кошмары[2,3], нервозность[3]
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Дисгевзия[1]
	Частота неизвестна	Церебральная ишемия[2], острое нарушение мозгового кровообращения[2], синкопе[2], усиление признаков и симптомов миастении гравис[2], сомнолентность[3], нарушение двигательной функции[3], амнезия[3], нарушение памяти[3], парестезия[2,3], тремор[3], гипестезия[3], агевзия[3], головокружение[1], головная боль[1]
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Точечный кератит, помутнение поля зрения[1], боль в глазу[1], раздражение глаз[1]
	Нечасто	Кератит[1,2,3], сухой глаз[1], наличие роговицы, окрашивающейся витальным красителем, выделения из глаз[1], зуд в глазу[1], ощущение присутствия стороннего тела в глазу[1], гиперемия глаз[1], гиперемия конъюнктивы[1]
	Редко	Эрозия роговицы[1], опалесценция передней камеры[1], фотофобия[1], гиперсекреторное слезоотделение[1], склеральная гиперемия[1], эритема век[1], образование корочек на краях век[1]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Системно-органный класс	**Частота встречаемости**	**Нежелательные реакции**
	Частота неизвестна	Повышение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва[3], отслоение сосудистой оболочки после операции по восстановлению оттока внутриглазной жидкости[2] (см. раздел 4.4), кератопатия[3], дефекты эпителия роговицы[3], нарушение со стороны эпителия роговицы[3], повышение ВГД[3], вкрапления в глазном яблоке[3], окрашивание роговицы[3], отек роговицы[3], снижение чувствительности роговицы[2], конъюнктивит[3], мейбомианит[3], диплопия[2,3], блики[3], фотопсия[3], уменьшение остроты зрения[3], расстройство зрения[1], птеригий[3], дискомфорт в глазах[3], «сухой» кератоконъюнктивит[3], гипестезия глаза[3], пигментация склеры[3], субконъюнктивальная киста[3], расстройство зрения[3], отечность глаз[3], аллергическая реакция глаза[3], мадароз[3], нарушение со стороны век[3], отек век[1], птоз[2]
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Частота неизвестна	Вертиго[3], тиннитус[3]
Нарушения со стороны сердца	Часто	Частота сердечных сокращений ниже нормы[1]
	Частота неизвестна	Прекращение сердечной деятельности[2], сердечная недостаточность[2], застойная сердечная недостаточность[2], атриовентрикулярная блокада[2], кардиореспираторный дистресс[3], стенокардия[3], брадикардия[2,3], нерегулярное сердцебиение[3], аритмия[2,3], ощущение сердцебиения[2,3], тахикардия[3], частота сердечных сокращений выше нормы[3], боль в грудной клетке[2], отек[2]
Нарушения со	Нечасто	Снижение артериального давления[1]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Системно-органный класс	**Частота встречаемости**	**Нежелательные реакции**
стороны сосудов	Частота неизвестна	Гипотензия[2], гипертензия[3], повышение артериального давления[1], феномен Рейно[2], холодные кисти и стопы[2]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Кашель[1]
	Редко	Боль в ротоглотке (орофарингеальная)[1], ринорея[1]
	Частота неизвестна	Бронхоспазм[2] (преимущественно у пациентов с бронхоспастической болезнью в анамнезе), одышка[1], астма[3], эпистаксис[1], гиперреактивность бронхов[3], раздражение горла[3], заложенность носа[3], заложенность верхних дыхательных путей[3], синдром постназального затека[3], чихание[3], сухость в носу[3]
Желудочно-кишечные нарушения	Частота неизвестна	Рвота[2,3], боль в животе[2], диарея[1], сухость во рту[1], тошнота[1], эзофагит[3], диспепсия[2,3], абдоминальный дискомфорт[3], ощущение дискомфорта в желудке[3], частая дефекация[3], патология желудочно-кишечного тракта[3], гипестезия и парестезия полости рта[3], флатуленция[3]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Отклонение от нормы результата функциональной печеночной пробы[3]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), крапивница[3], сыпь макулопапулезная[3], генерализованный зуд[3], уплотнение кожи[3], дерматит[3], алопеция[1], псориазиформная сыпь или обострение псориаза[2], сыпь[1], эритема[1]
Нарушения со стороны мышечной,	Частота неизвестна	Миалгия[1], мышечные спазмы[3], артралгия[3], боль со стороны спины[3], боль в конечности[3]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
скелетной и соединительной ткани		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Наличие крови в моче[1]
	Частота неизвестна	Почечная боль[3], поллакиурия[3]
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Частота неизвестна	Эректильная дисфункция[3], сексуальная дисфункция[2], снижение либидо[2]
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Недомогание[1,3]
	Частота неизвестна	Боль в грудной клетке[1], боль[3], усталость[1], астения[2,3], чувство дискомфорта в груди[3], ощущение тревоги[3], раздражительность[3], периферический отек[3], остатки лекарственного препарата[3]
Лабораторные и инструментальные данные	Частота неизвестна	Повышение уровня калия в крови[1], повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови[1]

[1] Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении препарата АЗАРГА
[2] Нежелательные реакции, наблюдаемые при монотерапии тимололом
[3] Нежелательные реакции, наблюдаемые при монотерапии бринзоламидом

Пострегистрационное применение

Во время пострегистрационного применения препаратов, содержащих бринзоламид, были выявлены следующие нежелательные реакции, частоту и причинную связь которых с действием препарата установить невозможно: серьезные реакции со стороны кожи и подкожных тканей, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Описание отдельных нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Дисгевзия (горький или необычный вкус во рту после инстилляции) – часто сообщаемая системная нежелательная реакция, связанная с применением препарата АЗАРГА во время клинических испытаний. Вероятно, это связано с бринзоламидом и вызвано проникновением глазных капель в носоглотку через слезный канал. Окклюзия слезных каналов или осторожное закрывание век после инстилляции может помочь уменьшить этот эффект (см. раздел 4.2).

Препарат АЗАРГА содержит бринзоламид, который является ингибитором карбоангидразы и обладает системной абсорбцией. Эффекты, возникающие со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, крови и лимфатической системы, почек и мочевыводящих путей, обмена веществ и питания, в основном, связаны с системным действием ингибиторов карбоангидразы. Аналогичные нежелательные реакции, характерные для пероральных форм ингибиторов карбоангидразы, могут наблюдаться и при местном применении.

При местном применении тимолол проникает в системный кровоток, что может вызвать нежелательные реакции, подобные тем, которые возникают при системном введении бета-адреноблокаторов. Перечисленные нежелательные реакции включают реакции, встречающиеся при применении прочих бета-адреноблокаторов в форме глазных капель. Дополнительные нежелательные реакции, связанные с применением отдельных действующих веществ, которые могут потенциально возникать при применении препарата АЗАРГА, описаны выше. Частота системных нежелательных реакций при местном применении ниже, чем при системном. Информацию о снижении системной абсорбции см. в разделе 4.2.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03, + 7 (499) 578-02-20

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь,

Республиканское Унитарное Предприятие «Центр Экспертиз и Испытаний в Здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон отдела фармаконадзора/факс: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

Могут наблюдаться симптомы передозировки бета-адреноблокаторов в случае случайного приема препарата внутрь: брадикардия, гипотензия, сердечная недостаточность и бронхоспазм.

В результате действия бринзоламида может произойти нарушение электролитного баланса, развитие ацидозного состояния, нарушения со стороны центральной нервной системы.

Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

В случае передозировки лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим.

Необходимо следить за уровнем электролитов в сыворотке крови (в частности, за содержанием калия) и pH крови. По результатам проведенных исследований тимолол плохо выводится с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоглаукомное средство комбинированное (карбоангидразы ингибитор + бета-адреноблокатор).

Код АТХ: S01ED51

Механизм действия

Препарат АЗАРГА содержит два действующих вещества: бринзоламид и тимолола малеат, которые снижают повышенное ВГД, в первую очередь за счет снижения секреции внутриглазной жидкости, однако различными путями.

При применении комбинации бринзоламида и тимолола гипотензивный эффект более выражен, чем при применении каждого из монокомпонентов в отдельности.

Бринзоламид – мощный ингибитор карбоангидразы II, которая является основной изоформой этого фермента в глазу. Ингибирование карбоангидразы в цилиарном теле глазного яблока снижает продукцию внутриглазной жидкости, предположительно, благодаря замедлению образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия и жидкости.

Тимолол – неселективный блокатор бета-адренорецепторов без симпатомиметической активности, не оказывает прямого депрессивного влияния на миокард, не обладает мембраностабилизирующей активностью. Результаты тонографических и флуорофотометрических исследований показали, что при местном применении тимолол снижает образование внутриглазной жидкости и незначительно усиливает ее отток.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При местном офтальмологическом применении бринзоламид и тимолол проникают через роговицу в системный кровоток.

Максимальная концентрация C_{max} бринзоламида в эритроцитах около 18,4 μM.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

В равновесном состоянии, после применения препарата АЗАРГА средняя максимальная концентрация C_{max} тимолола в плазме и $AUC_{0-12ч}$ тимолола составляла 0,824 ± 0,453 нг/мл и 4,71 ± 4,29 нг·ч/мл, соответственно, а T_{max} тимолола составляло 0,79 ± 0,45 ч.

Распределение

Бринзоламид умеренно связывается с белками плазмы (около 60 %) и накапливается в эритроцитах в результате избирательного связывания с карбоангидразой II и, в меньшей степени, с карбоангидразой I. Его активный метаболит N-дезэтилбринзоламид также накапливается в эритроцитах, где связывается преимущественно с карбоангидразой I. Благодаря сродству бринзоламида и его метаболита к эритроцитам и тканевой карбоангидразе их концентрация в плазме крови низкая.

Концентрацию тимолола в водянистой влаге и в плазме крови у человека можно измерить в течение 12 часов после применения офтальмологического раствора.

Биотрансформация

Метаболизм бринзоламида происходит путем N-деалкилирования, O-деалкилирования и окисления N-пропиловой боковой цепи. Основной метаболит – N-дезэтилбринзоламид, в присутствии бринзоламида, связывается с карбоангидразой I и также накапливается в эритроцитах. Исследования *in vitro* показали, что за метаболизм бринзоламида отвечает главным образом изофермент CYP3A4, а также изоферменты CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9.

Метаболизм тимолола происходит двумя путями: с образованием этаноламинной боковой цепи на тиадиазольном 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 CYP2D6.

Элиминация

Бринзоламид выводится в основном с мочой и калом в сравнительных количествах 32 % и 29 % соответственно. Около 20 % выводится в виде метаболитов с мочой. В моче обнаруживаются в основном бринзоламид и N-дезэтилбринзоламид, а также остаточные количества (<1 %) других метаболитов (N-дезметоксипропила и O-дезметила).

Тимолол и его метаболиты выводятся в основном почками. Около 20 % тимолола выводится с мочой в неизменном виде, остальная часть – в виде метаболитов. $T_{1/2}$ тимолола составляет 4,8 ч после местного применения глазных капель АЗАРГА.

Особые группы пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Лица пожилого возраста

В целом, различий в безопасности и эффективности у пожилых пациентов и взрослых пациентов более молодого возраста не выявлено.

Пол

После местного офтальмологического применения препарата клинически значимых различий в системных экспозициях бринзоламида, N-дезэтилбринзоламида или тимолола у лиц разного пола не выявлено.

Раса

Различий в эффективности и безопасности в случае применения препарата у лиц разной этнической принадлежности не ожидается.

Нарушение функции печени

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени не изучалось.

Нарушение функции почек

Применение препарата у пациентов с нарушениями функции почек не изучалось.

Дети

Применение препарата АЗАРГА у пациентов детского и подросткового возраста не изучалось.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследований репродуктивной и онтогенетической токсичности препарата АЗАРГА (комбинации бринзоламида и тимолола) не проводилось.

Доклинические данные по бринзоламиду и тимололу, полученные по результатам стандартных исследований токсичности однократной дозы, токсичности при многократном применении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и исследований местного раздражения глаз, не выявили особой опасности для человека.

Бринзоламид

Исследования токсического действия на развитие эмбриона и плода проводились на беременных крысах, которым вводили бринзоламид в дозе 0, 2, 6 или 18 мг/кг/сутки через желудочный зонд на 6–17 день беременности, в соответствии с периодом органогенеза. Снижение прибавки массы тела матери наблюдалось при дозах 6 и 18 мг/кг/сутки. Снижение массы тела плода и уменьшение окостенения скелета наблюдались при дозе 18 мг/кг/сутки (в 91 раз больше MROHD, исходя из BSA). Максимальная доза препарата, не приводящая к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (No Observed Effect Level, NOEL), составляла 2 мг/кг/сутки (в 10 раз больше MROHD, исходя из BSA).

Исследования токсического действия на развитие эмбриона и плода проводились на беременных кроликах, которым вводили бринзоламид в дозе 0, 1, 3 или 6 мг/кг/сутки через желудочный зонд на 6–18 день беременности, в соответствии с периодом органогенеза. Потеря массы тела матери во время беременности наблюдалась при дозе 3 мг/кг/сутки (в 30 раз больше MROHD, исходя из BSA) и выше. При дозе 6 мг/кг/сутки у самок отмечались летальные исходы, истощение, отсутствие стула и выкидыши. NOEL для материнской токсичности составляла 1 мг/кг/сутки (в 10 раз больше MROHD, исходя из BSA). Никакого воздействия на плод, связанного с лечением, не наблюдалось вплоть до максимальной тестируемой дозы 6 мг/кг/сутки (в 61 раз больше MROHD, исходя из BSA).

В пери-/постнатальном исследовании на крысах бринзоламид вводили перорально в дозах 1, 5 и 15 мг/кг/сутки с 16 дня беременности до 20 дня лактации. Снижение потребления пищи и среднего прироста массы тела наблюдалось у родительских самок во время беременности и лактации при дозе 15 мг/кг/сутки. Снижение массы тела потомства наблюдалось при дозе 15 мг/кг/сутки (в 76 раз больше MROHD, исходя из BSA). NOEL для материнской и онтогенетической токсичности составляла 5 мг/кг/сутки (в 25 раз больше MROHD, исходя из BSA).

После перорального введения ^{14}C-бринзоламида беременным крысам было обнаружено, что радиоактивность проникает через плаценту, а уровни радиоактивности в тканях плода были в 3–10 раз ниже, чем уровни, измеренные у самок.

Тимолол

Исследования тератогенности тимолола на мышах, крысах и кроликах при пероральных дозах до 50 мг/кг/сутки (более чем в 254 раза больше MROHD, исходя из BSA) не выявили признаков пороков развития плода. Хотя при этих дозах у крыс наблюдалась задержка окостенения плода, никакого неблагоприятного воздействия на постнатальное развитие потомства отмечено не было. Дозы 1000 мг/кг/сутки (в 5085 раз больше MROHD, исходя из BSA) обладали материнской токсичностью у мышей и приводили к увеличению числа резорбций плода. Повышенная резорбция плода также наблюдалась у кроликов при дозах 100 мг/кг/сутки (в 2034 раза больше MROHD, исходя из BSA) без явной материнской токсичности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Бензалкония хлорид (в виде 50 % раствора)

Динатрия эдетат

Натрия хлорид

Тилоксапол

Маннитол

Карбомер (974P)

Натрия гидроксид и/или хлористоводородная кислота (для доведения pH)

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Использовать в течение 28 дней после вскрытия флакона.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

Срок хранения после вскрытия флакона см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флакон-капельницу из полиэтилена низкой плотности.
По 1 флакону с листком-вкладышем в картонную пачку.
Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.
Допускается наличие стикера (для нанесения средств идентификации для мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения от производителя до конечного потребителя).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария /

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»

Адрес: 0051, г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +374 115 190 70

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002179)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 17 апреля 2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.06.2025 № 15722
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АЗАРГА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/