

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

AZARGA 10mg/ml + 5mg/ml капки за око, суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден ml суспензија содржи 10mg бринзоламид и 5mg тимолол (како тимолол малеат).

Ексципиенси:

Еден ml суспензија содржи 0,10 mg бензалкониум хлорид.

За комплетна листа на ексципиенси види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капки за очи, суспензија

Бела до беложолтеникава еднолична суспензија.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевски индикации

Намалување на интраокуларниот притисок (ИОП) кај возрасни пациенти со глауком со отворен агол или окуларна хипертензија во случаи кога монотерапијата обезбедува инсуфициента редукција на ИОП. (види во дел 5.1)

4.2. Дозирање и начин на употреба

Употреба кај возрасни, вклучувајќи и постари лица

Дозата е една капка AZARGA во конјунктивалната кеса во заболеното око (очи) два пати дневно.

Ако се пропушти доза, терапијата треба да продолжи со следната планирана доза. Дозата не треба да надмине една капка во заболеното око (очи) 2 пати на ден.

Кога употребата на друг офталмолошки антиглаукомен препарат се заменува со AZARGA, треба да се прекине со употребата на другиот препарат и наредниот ден да се започне со AZARGA

Употреба кај деца

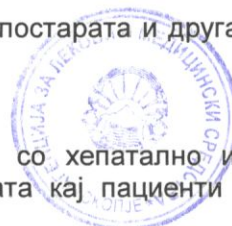
Не е востановена ефикасноста и безбедноста на AZARGA кај деца на возраст под 18 години и неговата употреба кај овие пациенти не се препорачува.

Употреба кај геријатриски пациенти

Не е забележана разлика во безбедноста и ефикасноста помеѓу постарата и другата возрасна популација.

Употреба при хепатални и бубрежни нарушувања

AZARGA или тимолол 5mg/ml не се испитувани кај пациенти со хепатално или бубрежно нарушување. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатални или бубрежни нарушувања.



AZARGA не е испитувана кај пациенти со тешко бубрежно нарушување (креатинин клиренс < 30 ml/min) или кај пациенти со хиперхлоремична ацидоза. Бидејќи бринзоламид и неговите метаболити се излачуваат главно преку бубрезите, AZARGA е контраиндицирана кај овие пациенти. (види дел 4.3).

Начин на употреба

За очуларна употреба.

Советувајте го пациентот пред употреба да го протресе шишенцето.

Кога се применува назолакримална оклузија или затварање на очните капаци во период од 2 минути, системската апсорпција се намалува. Ова може да резултира со намалување на несаканите системски ефекти и зголемување на локалната активност.

Доколку се употребуваат повеќе од еден локален офталмолошки медицински производ, истите треба да се администрираат на растојание од 5 минути. Масите за очи се администрираат последни.

За да се спречи контаминацијата на врвот на капалката и на суспензијата, треба да се внимава да не се допираат очните капаци, околните делови или други површини со врвот на капалката од шишето. Советувајте го пациентот да го чува шишенцето цврсто затворено кога истото не е во употреба.

Откако капачето е отстрането, доколку заштитниот прстен е олабавен, отстранете го пред да започнете со употреба на производот.

4.3. Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активните супстанции и на било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Хиперсензитивност на други бета-блокатори
- Хиперсензитивност на сулфонамиди (види дел 4.4)
- Реактивни воздушни заболувања вклучувајќи реактивна астма или пациенти со историја на бронхијална астма, сериозни хронични опструктивни пулмонарни заболувања
- Синусна брадикардија, синусен синдром, сино-атријален блок, втор или трет степен на атриовентрикуларен блок не контролиран со пес-мејкер. Срцева инсуфициенција, кардиоген шок
- Сериозен алергиски ринитис
- Хиперхлоремична ацидоза (види дел 4.2)
- Тешко ренално нарушување (види дел 4.2)

4.4. Специјални предупредувања и мерки на претпазливост

Системски ефекти

- Како и другите офталмолошки препарати со локална апликација, бринзоламид и тимолол се апсорбираат системски. Поради присуството на бета-адренергична компонента, тимолол, можна е појава на кардиоваскуларни, пулмонални и други несакани реакции во комбинација со системски бета-адренергични блокатори.
AZARGA содржи бринзоламид, супстанција која спаѓа во групата на сулфонамиди. Истите видови на несакани реакции кои се припишуваат на сулфонамидите може да се јават при локална апликација
- Реакциите на хиперсензитивност заеднички за сите сулфонамидни деривати може да се појават кај пациенти кои примаат AZARGA капки за око, бидејќи

апсорпцијата е системска. Во случај на појава на сериозни реакции или на хиперсензитивност, прекинете ја употребата на овој препарат.

- Пријавени се нарушувања на кисело-базната рамнотежа при употреба на орални инхибитори на јаглородна анхидраза. Потребно е внимателно давање кај пациенти со ризик на ренално нарушување , бидејќи поради можниот ризик од метаболна ацидоза.

Срцеви нарушувања

- Кај пациенти со кардиоваскуларни заболувања (пр. коронарни срцеви заболувања, Призметална ангина и срцева слабост) или хипотензија, терапијата со бета – блокатори и други активни супстанции треба внимателно да се разгледува. Пациентите со кардиоваскуларни заболувања треба да се мониторираат во случај на појава на знаци за влошување на болеста или појава на несакани реакции.

Васкуларни нарушувања

- Пациентите кои имаат сериозни нарушувања на периферната циркулација (пр. сериозни форми на Raynaud's заболување или Raynaud's синдром) треба да се третираат внимателно.

Респираторни нарушувања

- Респираторни реакции, вклучувајќи и смрт поради бронхоспазам кај пациенти со астма, се пријавени како последица на администрацијата на некои офталмолошки бета блокатори.

Хипогликемија/дијабетес

- Бета-блокаторите треба да се даваат внимателно кај пациенти кои се склони на спонтанa хипогликемија или кај пациенти со лабилен дијабетес, бидејќи бета-блокаторите може да ги маскираат знаците и симптомите на акутна хипогликемија.

Хипертироидизам

- Бета-блокаторите можат да ги маскираат знаците на хипертироидизам.

Мускулна слабост

- Бета блокаторите придонесуваат до потенцирање на мускулната слабост во согласност со одредени мијастенични симптоми (пр. диплопија, птоза и генерализирана слабост).

Други бета-блокатори

- Ефектот на интраокуларниот притисок или познатиот ефект на системска бета-блокада може да бидат зголемени кога тимолол се дава кај пациенти кои веќе примале системски бета-блокатор. Одговорот на овие пациенти треба да биде следен. Употребата на два локални бета-адренергични блокатори или на два локални инхибитори на јаглородната анхидраза не е препорачана. (види дел 4.5).

Ментална будност

- Оралните инхибитори на јаглородна анхидраза може да ја нарушат способноста кај постари пациенти за изведување на задачи кои бараат ментално внимание и/или физичка координација. АЗАРГА се апсорбира системски и оттука ова може да се јави при локална апликација.

Анафилактички реакции



- Во време додека се употребуваат бета-блокатори, пациентите со историја на атопија или на тешка анафилактичка реакција на различни алергени, може да станат почувствителни на овие алергени и да не реагираат на вообичаената доза на адреналин која се употребува за третирање на анафилактички реакции.

Хороидеално одвојување

- Одвојување на хороидеата е забележано при администрација на водена супресивна терапија (пр. тимолол, ацетозоламид) по процедури на филтрација.

Хируршка анестезија

- Офталмолошките бета-блокатори може да го блокираат системскиот бета-агонистички ефект пр. на адреналин. Анестезиолозите треба да се информирани кога пациентот прима тимолол.

Окуларни ефекти

- Постои ограничено искуство со АЗАРГА во третман на пациенти со псевдоексфолијативен глауком или со пигментен глауком. Треба да се внимава при лекување на овие пациенти и се препорачува внимателно следење на интраокуларниот притисок (ИОП).
- АЗАРГА не е испитуван кај пациенти со глауком со тесен агол и неговата употреба кај овие пациенти не се препорачува.
- Можната улога на бринзоламид на корнеалната ендотелијална функција не е испитувана кај пациенти со компромитирана корнеа (особено кај пациенти со низок број на ендотелијални клетки). Посебно, пациентите кои носат контактни леќи не се испитувани и се препорачува внимателно набљудување на овие пациенти кога се употребува бринзоламид, бидејќи инхибиторите на јаглородната анхидраза може да влијаат на корнеалната хидрација и носењето на контактни леќи може да го зголеми ризикот по корнеата. Се препорачува внимателно набљудување на пациентите со компромитирана корнеа, во случаи кога тие имаат дијабетес мелитус или корнеална дистрофија.
- Бензалкониум хлорид, кој вообичаено се користи како конзерванс во офталмолошките производи, пријавено е дека предизвикува точката кератопатија и/или токсична улцеративна кератопатија. Бидејќи АЗАРГА содржи бензалкониум хлорид, потребно е внимателно набљудување при честа или продолжена употреба.

Контактни леќи

- АЗАРГА содржи бензалкониум хлорид кој може да предизвика иритација на окото и познато е дека врши промена на бојата на меките леќи. Треба да се избегнува контакт со меки контактни леќи. Пациентите треба да се советуваат да ги извадат контактните леќи пред апликација на АЗАРГА и да почекаат 15 минути по капнувањето пред да ги вратат назад контактните леќи.

4.5. Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракции

- Специфични испитувања за интеракции со други лекови не биле спроведени за АЗАРГА.
- АЗАРГА содржи бринзоламид, инхибитор на јаглородна анхидраза и иако се дава локално, се апсорбира системски. Пријавени се нарушувања со ацидобазниот статус при употреба на орални инхибитори на јаглородна анхидраза.



Треба да се смета на потенцијалот за интеракции кај пациенти кои примаат АЗАРГА.

- Цитохромот Р-450 ги вклучува следните изоензими кои се одговорни за метаболизмот на бринзоламид CYP3A4 (главен), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Се очекува дека инхибиторите на CYP3A4 како кетоназол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандромицин ќе го инхибираат метаболизмот на бринзоламид преку CYP3A4. Се препорачува внимателност ако истовремено се даваат инхибитори на CYP3A4. Сепак, малку е веројатна акумулација на бринзоламид бидејќи главниот пат на елиминација е преку бибрезите. Бринзоламид не е инхибитор на изоензимите на цитохром Р-450.
- Постои можност за појава на адитивен ефект кој што може да резултира со хипотензија и/или маркирана брадикардија кога раствор на офталмолошки бета-блокатор се администрира истовремено со орален блокатор на калциумови канали, бета адренергични блокатори, антиаритмици (вклучувајќи го и амиодарон), гликозидите на дигиталис, парасимпатомиметици, гванетидин.
- Постои можност за адитивен ефект на познати системски ефекти од инхибицијата на јаглородна анхидраза кај пациенти кои примаат орален инхибитор на јаглородна анхидраза и АЗАРГА. Истовремената употреба на АЗАРГА и на орални инхибитори на јаглородната анхидраза не е испитана и не се препорачува.
- Ефектот на интраокуларниот притисок или познатиот ефект на системска бета-блокада може да бидат зголемени кога АЗАРГА капки за око се дава кај пациенти кои веќе примале системски бета-блокатор. Одговорот на овие пациенти треба да биде следен. Употребата на два локални бета-адренергични блокатори или на два локални инхибитори на јаглородната анхидраза не е препорачана.
- Хиперсензитивна реакција на ненадејно повлекување на клонидин може да биде потенцирана за време на употреба на бета блокатори
- Пријавена е потенцирана системска бета-блокада (пр. намалување на срцевите отчукувања, депресија), при комбиниран третман на инхибитори на CYP2D6 (пр. кинидин, флуоксетин, пароксетин) со тимолол.
- Бета-блокаторите може да го зголемат хипогликемичниот ефект на антидијабетичните агенси. Бета-блокаторите може да ги маскираат знаците и симптомите на хипогликемија (види дел 4.4).
- Повремено е пријавувана и појава на мидријаза како последица на истовремена употреба на офталмолошки бета-блокатор со адреналин (епинефрин).

4.6. Плодност, Бременост и Доење

Бременост

За употребата на бринзоламид или тимолол кај бремени жени нема соодветни податоци. Испитувањата на животни со бринзоламид покажале репродуктивна токсичност после системска администрација. Епидемиолошките студии не откриле малформативни ефекти, но покажале можен ризик за развој на интраутерина ретардација кога бета-блокаторите се администрираат по орален пат. Освен тоа, набљудувани се знаците и симптомите на бета-блокада (пр. брадикардија, отежнато дишење и хипогликемија) кај новороденче кога бета-блокаторите се администрирани до пораѓањето.

АЗАРГА не треба да се користи за време на бременост, освен доколку не е неопходно. Ако АЗАРГА е администрирана до раѓањето, новороденчето треба внимателно да се набљудува во првите денови.

Доење



Не е познато дали бринзоламид се излучува од мајчиното млеко. Испитувањата на животни покажале дека бринзоламид се излучува во мајчиното млеко. Бета-блокаторите се излучуваат во мајчиното млеко со можност да предизвикаат сериозни несакани ефекти во доењето на новороденчето.

Треба да се донесе одлука дали да се запре со доењето или се прекине терапијата со АЗАРГА капки за око земајќи ги во предвид бенефитот од доењето за детето и бенефитот од терапијата за жената.

Плодност

Не постојат податоци кои укажуваат на влијанието на бринзоламид или тимолол на женската и машката плодност.

Не се очекуваат ефекти врз женската и машката плодност од употребата на АЗАРГА.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и употреба на машини

АЗАРГА капки за око има мало влијание на способноста за возење и употреба на машини.

Привремено замаглен вид или други визуелни нарушувања може да влијаат на способноста за возење или употребата на машини. Ако заматен вид се јави по капнувањето, пациентот мора да почека се додека не настапи избистрување на видот пред да се започне со возење или употреба на машини.

Оралните инхибитори на јаглородна анхидраза може да ја нарушат способноста кај постари лица за изведување на задачи кои имаат потреба од ментално внимание и/или физичка координација (види дел 4.4).

4.8. Несакани ефекти

Преглед на безбедносниот профил

Направени се две клинички студии во траење од 6 до 12 месеци, каде што 394 пациенти се третираат со АЗАРГА, при што најчеста пријавувана несакана реакција била привремено замаглен вид по капнување (3,6%) со времетраење од неколку секунди до неколку минути.

Табеларен преглед на несаканите реакции

Следниве несакани ефекти се класифицирани според следнава фреквенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) или многу ретки ($< 1/10000$) или непознати (не може да се процени врз основа на расположливите податоци). Во секоја група на фреквенција, несаканите ефекти се наведени според сериозноста на опаѓачкиот редослед. Несаканите ефекти се добиени за време на клинички испитувања и постмаркетинското истражување.

Класификација според органски системи	МедДРА препорачана терминологија
Нарушувања на имуниот систем	<i>Непознати</i> : хиперсензитивност
Психијатриски нарушувања	<i>Невообичаени</i> : несоница <i>Непознати</i> : депресија
Нарушувања на нервниот систем	<i>Чести</i> : дисгеузија <i>Непознати</i> : вртоглавица, главоболка
Нарушувања на око	<i>Чести</i> : замаглен вид, болка во око, иритација на око, <i>Невообичаени</i> : корнеална ерозија, точкаст кератитис, одблесок на предна комора, фотофобија, суво око, јадеж во

	око, чувство на туѓо тело во око, зголемено солзење, исцедок во око, окуларна хиперемиија, блефаритис, алергиски конјуктивитис, корнеално нарушување, склерална хиперемиија, конјуктивална хиперемиија, создавање на крусти на раб на очен капак, абнормална сензација на око, јадеж на очен капак, алергиски блефаритис, еритем на очен капак. <i>Непознати:</i> алергиски оток на очен капак, нарушување на видот.
Васкуларни нарушувања	<i>Невообичаени:</i> намален крвен притисок <i>Непознати:</i> зголемен крвен притисок
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:	<i>Невообичаени:</i> хронични обструктни пулмонарни заболувања, фаринголарингеална болка, ринореа, кивање. <i>Непознати:</i> диспнеа, крварење од носот
Гастроинтестинални нарушувања	<i>Непознати:</i> абдоминална болка во горниот дел, дијареа, сува уста, гадење
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	<i>Невообичаени:</i> опаѓање на косата, лишаи <i>Непознати:</i> алопеција, црвенило, исип
Нарушување на мускулоскелетниот систем и на сврзното ткиво:	<i>Непознати:</i> мијалгија
Генерални нарушувања и состојби на место на администрација	<i>Непознати:</i> болка во градите, замор

Опис на избраните несакани реакции

Дисгеузија (горчлив или невообичаен вкус во устата по капнување) бил најчесто пријавуваниот системски несакан ефект поврзан со употребата на АЗАРГА за време на клиничките испитувања. Највероватно е предизвикан од премин на капките за очи во назофарингсот преку назолакрималниот канал. Назолакримална оклузија или нежно затворање на очниот капак по капнување може да помогне во редукција на појавата на овој ефект (види дел 4.2).

АЗАРГА содржи бринзоламид кој е сулфонамиден инхибитор на јаглородна анхидраза со системска апсорпција. Гастроинтестиналните, нервните, хематолошките, бубрежните и метаболните ефекти воглавно се асоцира со системските инхибитори на јаглородната анхидраза. Истиот вид на несакани ефекти кои се припишуваат на оралните инхибитори на јаглородна анхидраза може да се јават и при локална администрација.

АЗАРГА содржи бринзоламид и тимолол (како тимолол малеат). Ова може да предизвика слични несакани ефекти како и бета-блокирачките агенси. Споменати се несакани реакции кои се јавуваат и со офталмолошките бета-блокатори. Како и другите офталмолошки лекови со локална апликација, тимолол се апсорбира во системската циркулација. Ова може да предизвика слични несакани ефекти како и бета-блокирачките агенси.

Подолу во табелата се наведени несакани реакции кои може да појават при употребата на АЗАРГА во индивидуални компоненти. Можноста за појавата на системски несакани реакции после локална апликација е помала во однос на системската апликација.

	Бринзоламид 10mg/ml	Тимолол 5mg/ml
Класификација според органски системи	МедДРА препорачана терминологија	
Инфекции и инфестации	Назофарингитис, фарингитис, синуситис, ринитис	
Нарушувања на крвен и лимфен систем	Намален број на црвени крвни зрнца, зголемување на хлориди во крвта	
Нарушувања на имуниот систем		Системски алергиски реакции вклучувајќи ангиоедем, уртикарија, локализиран и генерализиран исип, јадеж, анафилакса
Метаболни и нутритивни нарушувања		хипогликемија
Психијатриски нарушувања	Апатија, депресија, депресивно расположение, намалено либидо, кошмари, нервоза	Кошмари, губење на меморија
Нарушувања на нервниот систем	Сомнолентност, моторна дисфункција, амнезија, нарушување на меморија, тремор, хипоестезија, агеузија	Церебрална изохемија, цереброваскуларна незгода, синкопа, зголемување на знаците и симптомите на миастенија гравис, парестезија, главоболка, вртоглавица
Нарушувања на око:	Кератитис, кератопатија, зголемен однос на купола/диск на оптичкиот нерв, дефект на корнеалниот епител, зголемен интраокуларен епител, наслага на око, корнеално обојување, корнеален едем, конјуктивитис, мејбوميанитис, диплопија, одсјај, фотофобија, фотопсија, намалена видлива острина, птеригиум, окуларна неудобност, кератоконјуктивитис сика, хипоестетично око, склерална пигментација, субконјунктивална циста, зголемена лакримација, видно нарушување, оток на окото, очна алергија, мадароза, нарушување на очниот капак, оток на	Знаци и симптоми на очна иритација (пр. горење, цешање, солзење, црвенило), кератитис, хороиделано одвојување по филтрациона хирургија (види дел 4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост), намалена осетливост на корнеата, птоза, диплопија



	очниот капак.	
Нарушувања на уво и лабиринт	Тинитус, вертиго	
Кардијални нарушувања	Кардио-респираторен дистрес, ангина пекторис, брадикардија, неправилна срцева работа, аритмија, палпитација, тахикардија, забрзана срцева работа	Брадикардија, болка во градите, палпитации, едем, аритмија, конгестивна срцева слабост, атривентрикуларен блок, срцев прекин, срцево откажување
Васкуларно нарушување	хипертензија	Хипотензија, Raynaud's феномен, ладни раце и стапала
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:	Диспнеа, астма, бронхијална хиперактивност, епистаксис, иритација на грло, назална конгестија, конгестија на горниот респираторен тракт, кивање, назална сувост.	Бронхоспазам (главно кај пациенти со претходно постоечки бронхоспазам), диспнеа.
Гастроинтестинални нарушувања	Сува уста, езофагитис, повраќање, диспепсија, абдоминална неудобност, желудочна неудобност, чести движења на цревата, гастроинтетинално нарушување, орална хипоестезија, орална парестезија, надиеност	Наузеја, диспепсија, дијареа, сува уста, абдоминантна болка, повраќање
Хепатобилијарни нарушувања	Абнормални тестови на хепатална функција	
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	Уртикарија, макуло-папуларен исип, генерализиран јадеж, алопеција, затегнатост на кожа, дерматитис, еритем	Алопеција, псоријазиформен исип или влошување на псорјазата, исип на кожа
Нарушување на мускулоскелетниот систем и на сврзното ткиво	Болка, во грбот, мускулни спазми, мијалгија, артралгија, болка во екстремитетите	мијалгија
Бубрежни и уринарни нарушувања	Бубрежна болка, полакиурија	
Нарушување на репродуктивниот систем и на градите	Еректилна дисфункција	Сексуална дисфункција и намалено либидо
Генерални нарушувања и состојби на место на администрација	Болка, астенија, нелагодност во градите, замор, абнормално чувство, чувство на исплашеност, иритабилност, болка во градите, периферен едем, слабост, остатоци од лекови	Астенија/замор



Повреди, труење и процедурални компликации	Туѓо тело во око	
--	------------------	--

Педијатриска популација

Поради недостаток на податоци за безбедноста и ефикасноста на лекот, АЗАРГА не се препорачува кај деца под 18 години.

4.9. Предозирање

Локалното предозирање со АЗАРГА капки за око може да се испакле од око со млека вода.

Нема пријавено случаи со предозирање.

Ако дојде до предозирање, симптоми на предозирање со бета-блокатори вклучуваат брадикардија, хипотензија, срцева слабост и бронхоспазам. А додека од бринзоламидот може да дојде до електролитен дисбаланс, развој на ацидозна состојба и може да дојде до несакани ефекти на централниот нервен систем.

Ако дојде до предозирање со АЗАРГА капки за око, терапијата треба да биде симптоматска и поткрепувачка. Може да се јави електролитен дебаланс, развој на ацидозна состојба и можни ефекти на нервниот систем. Мора да се врши набљудување на серумските нивоа на електролитите (особено калиум) и на рН нивото на крвта. Студиите покажаа дека тимолол не се дијализира брзо.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1. Фармакодинамски особености

Фармакотерапевска група: антиглаукомен препарат и миотик

АТЦ код: S01ED51

Механизам на дејство:

АЗАРГА содржи две активни супстанции: бринзоламид и тимолол малеат. Овие две компоненти го намалуваат покачениот интраокуларен притисок преку редуцирање на секрецијата на очната водичка, но со различни механизми на дејство. Комбинираниот ефект на овие две активни супстанции резултира со дополнителна редукција на ИОП споредбено со ефектот на една актина супстанција.

Бринзоламид е потентен инхибитор на човечката јаглородна анхидраза II (CA-II), предоминантен изо-ензим во окото. Инхибицијата на јаглородната анхидраза во цилијарните процеси во окото ја намалува секрецијата на очната водичка, највероватно со намалување на формирање на бикарбонатни јони и со последователна редукција на транспортот на натриум и на течности.

Тимолол е неселективен адренергичен блокатор кој нема значајно симпатомиметично директно депресивно дејство на миокардот или мембрана-стабилизирачка активност. Тонотографските и флуоропотенциометриски студии покажуваат дека активноста предоминантно е поврзана со редукција на формирањето на очната водичка и мало зголемување на можноста на одлив.

Фармакодинамски ефекти

Клинички ефекти:

Во 12 месечни контролирани клинички студии кај пациенти со глауком со отворен агол или окуларна хипертензија, кои според мислењето на истражувачите, би имале бенефит од комбинирана терапија, и чии средни вредности на ИОП биле од 25 до 27 mmHg, по третман со АЗАРГА два пати на ден, средните вредности на ИОП се намалиле и изнесувале од 7 до 9 mmHg. Неинфериорноста на АЗАРГА во споредба со

дорзоламид 20mg/ml + тимолол 5g/ml, во намалувањето на ИОП е деминстрирано преку сите мерни точки и посети.

Во 6 месечни контролирани клинички студии кај пациенти со глауком со отворен агол или окуларна хипертензија, средните вредности на ИОП од 25 до 27 mmHg, со третман со АЗАРГА два пати на ден се намалуваат на средна вредност од 7 до 9 mmHg ИОП. Статистички знајачно намалување на средните вредности на ИОП е забележано во споредба со бринзоламид и тимолол во сите мерни точки и посети за време на студиите.

Во три контролирани клинички студии, непријатноста во очите после капнување на АЗАРГА значително е намалена споредено со онаа на дорзоламид 20mg/ml + тимолол 5mg/ml.

5.2. Фармакокинетски особености

Абсорпција

По локална окуларна апликација, бринзоламид и тимолол се апсорбираат преку корнеата и во системската циркулација. Во фармакокинетските студии, здрави индивидуи примале бринзоламид (1mg) орално, два пати на ден во период од 2 недели со цел да се намали времето за достигнување на steady-state пред се започне администрацијата со АЗАРГА. По 13-неделната апликација на АЗАРГА, два пати на ден, просечната концентрацијата на бринзоламид во црвените крвни зрнца изнесува $18.8 \pm 3.29 \mu\text{M}$, $18.1 \pm 2.68 \mu\text{M}$ и $18.4 \pm 3.01 \mu\text{M}$ во 4, 10 и 15 недела соодветно, при што концентрацијата во црвените крвни зрнца укажува дека steady-state се одржува. (заситеност на црвените крвни зрнца на CA-II на околу $20 \mu\text{M}$).

Во steady-state, по администрација на АЗАРГА, средната вредност на плазма C_{max} и $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ на тимолол е 27% до 28% пониска. (C_{max} : $0.824 \pm 0.453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4.71 \pm 2.49 \text{ ng h/ml}$), соодветно, во споредба со администрација на тимолол 5mg/ml (C_{max} : $1.13 \pm 0.494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6.58 \pm 3.18 \text{ ng h/ml}$). Намалената системска изложеност на тимолол по администрацијата на АЗАРГА не е клинички релевантна. По администрацијата на АЗАРГА средната вредност на C_{max} на тимолол достигна до 0.79 ± 0.45 часа.

Дистрибуција

Врзувањето со плазма протеините е умерено (околу 60%). Поради неговиот висок афинитет за CA-II и во помала мера за CA-I, бринзоламид се дистрибуира во црвените крвни зрнца. Неговиот активен метаболит Н-дезетил исто така се акумулира во црвените крвни зрнца и примарно се врзува со CA-I. Афинитетот на бринзоламид и неговите метаболите кон црвените крвни зрнца и ткивата CA, резултира со намалена плазматска концентрација.

Податоците од дистрибуцијата во очното ткиво кај зајаци покажало дека тимолол може да се измери во очната водичка до 48 часа после администрацијата на АЗАРГА капки за око. Тимолол може да се измери во очната водичка после администрација на тимолол офталмолошки раствор.

Во steady-state, тимолол се детектира во човечката плазма за 12 часа после администрацијата на АЗАРГА.

Метаболизам

Метаболитичките патишта за метаболизирање на бринзоламид вклучува Н-деалкилација, О-деалкилација и оксидација на неговиот Н-пропил страничен синцир. Н-дезетил бринзоламид е главен метаболит на бринзоламид формиран кај луѓето, кој исто така се врзува со CA-I во присуство на бринзоламид и се акумулира во црвените крвни зрнца. Ин витро цитохром P450 изоензимот студиите покажуваат дека

метаболизмот на бринзоламид првенствено ги вклучува CYP3A4 како и следниве четири изо-ензими (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9).

Тимолол се метаболизира на два различни начини/шеми. Едниот начин произведува етаноламинска странична верига на тиадиазолскиот прстен, а другиот начин предизвикува етанолска странична верига на морфолин нитроген и друга слична странична верига со карбонилна група која граничи/ е соседна со нитрогенот. Метаболизмот на тимололот е посредуван преку CYP2D6.

Екскреција

Бринзоламид примарно се елиминира преку бубрежна екскреција (60 %). Околу 20% од дозата се излачува преку урината како метаболит. Бринзоламид и Н-дезетил-бринзоламид се предоминантни компоненти најдени во урината заедно со нивоа во трагови (< 1%) на Н-дезметоксипропил и О-дезметил метаболитите.

Тимолол и неговите метаболити примарно се екскретираат преку бубрезите. Околу 20% од дозата на тимолол непроменета се екскретира во урината и остатокот се екскретира во урината во форма на метаболити. Плазматското $t_{1/2}$ на тимолол е 4.8 часа после администрацијата на АЗАРГА капки за око.

Посебна популација и услови

Педијатрија: АЗАРГА капки за око не се евалуирани во педијатриска популација.

Геријатрија: Не е забележана разлика во безбедноста и ефикасноста помеѓу постарата и другата возрасна популација

Пол: Следејќи ја локалната очуларна апликација на АЗАРГА капки за око, нема клинички релевантни податоци за разликата на систематската изложеност кај различни полови на бринзоламид, Н-десетил бринзоламид или тимолол.

Раса: Не се очекуваат разлики во ефикасноста и безбедноста на АЗАРГА капки за око во зависност од етичката припадност.

Хепатална инсуфициенција: АЗАРГА капки за око не се испитуван кај пациенти со хепатално заболување.

Бубрежна инсуфициенција: АЗАРГА капки за око не се испитувани кај пациенти со бубрежно оштетување.

5.3. Претклинички податоци за безбедност

Бринзоламид

Неклиничките податоци кои се базирани на конвенционални испитувања за безбедна фармакологија, токсичност при повторена доза, генотоксичност и канцероген потенцијал не открија посебен ризик по луѓето кои употребуваат бринзоламид.

Развојните токсиколошки испитувања кај зајаци со орални дози на бринзоламид до 6mg/kg/ден (214 пати од препорачаната дневна клиничка доза од 28 µg/kg/ден) не откриле ефект на феталниот развој и покрај значителната утерина токсичност. Слични испитувања кај стаорци резултирале со мало редуцирање на осификацијата на черепот и ребрата на фетуси од мајки кои примале бринзоламид во дози од 18mg/kg/ден (642 пати од препорачаната дневна клиничка доза), но не 6mg/kg/ден. Овие наоди се јавиле при дози кои предизвикуваат метаболичка ацидоза со намалено покачување на телесната тежина кај мајките и намалена фетална тежина. Дозно-поврзаните намалувања на феталната тежина биле забележани кај кутриња од мајки кои примале бринзоламид орално, а се движеле од мало намалување (околу 5-6%) со доза од 2mg/kg/ден до приближно 14% со доза од 18mg/kg/ден. За време на лактација нивото за појава на несакани ефекти кај младенчина изнесува 5mg/kg/ден.

Тимолол

Неклиничките податоци кои се базирани на конвенционалните испитувања за безбедна фармакологија, токсичност при повторена доза, генотоксичност и канцероген

AZARGA, капки за око , суспензија Збирен извештај за особините на лекот
(brinzolamide, timolol) 10mg/ml + 5mg/ml

потенцијал не открија посебен ризик по луѓето кои употребуваат тимолол. Студиите за репродуктивна токсичност кај стаорци со тимолол покажаа одложена фетална осификација, при што не се јавуваат несакани реакции на постнаталниот развој (на 50mg/kg/ден или 3500 пати на дневна клиничка доза на 14 µg/kg/ден) и зголемена фетална ресорпција кај зајаци (на 90 mg/kg/ден или 6400 пати на дневна клиничка доза).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Бензалкониум хлорид
Манитол (E421)
Карбопол 974П
Тулоксапол
Динатриум едетат
Натриум хлорид
Хлороводородна киселина и/или натриум хидроксид (за прилагодување на рН)
Прочистена вода

6.2. Неесоодветности

Нема на располагање

6.3. Специјални мерки за чување

Да се чува на температура до 30°C.
Четири недели после првото отварање на шишенцето.
Да не се употребуваат после рокот на употреба кој е наведен на пакувањето.
Да се чува на места достапни за деца

6.4. Природа и содржина на контејнерот

Овално шише од 5ml изработено од полиетилен со ниска густина и со заштитен прстен и бело полипропиленско капаче за навртување (DROP-TAINER).

Пакувањето содржи од 1 до 3 шишиња. Можно е на пазарот да не бидат достапни сите големини на пакување.

6.5. Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Нема посебни услови.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

SA Alcon-Couvreur NV, Rijksweg 14, B-2870 Пуурс, Белгија и
Alcon-Cusi, S.A., CamilFabra 58, 08320 El Masnou, Барселона, Шпанија

8. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Novartis Pharma Services Inc. Претставништво Македонија,

Бул. Партизански одреди 15А/2-14, Скопје, Македонија

9. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-1773/13 од 18.06.2013

10. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот се издава на лекарски рецепт.

