

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, suspensie

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml suspensie conține brinzolamidă 10 mg și timolol (sub formă de maleat de timolol) 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Un ml suspensie conține clorură de benزالconiu 0,10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, suspensie (picături oftalmice)

Suspensie omogenă de culoare albă sau aproape albă, pH 7,2 (aproximativ).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Scăderea presiunii intraoculare (PIO) la pacienți adulți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune intraoculară la care monoterapia determină reducerea insuficientă a PIO (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Utilizare la adulți, inclusiv vârstnici

Doza este de o picătură AZARGA în sacul conjunctival al ochiului(ochilor) afectat(afectați), de două ori pe zi.

La aplicarea unei ocluzii nazolacrimale sau închiderea ușoară a pleoapelor, absorbția sistemică este redusă. Poate rezulta deci o scădere a reacțiilor adverse sistemice și o creștere a activității topice (vezi pct. 4.4).

Dacă este omisă o doză, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare, după cum s-a planificat inițial. Doza nu trebuie să depășească o picătură în ochiul(ochii) afectat(afectați), de două ori pe zi.

La substituirea unui alt medicament oftalmic antiglaucomatos cu AZARGA, administrarea celui alt medicament trebuie întreruptă, iar tratamentul cu AZARGA trebuie instituit începând din ziua următoare.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea AZARGA la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Insuficiența hepatică și renală

Nu au fost efectuate studii cu AZARGA sau cu timolol 5 mg/ml picături oftalmice la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală. La pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei.

AZARGA nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sau la pacienți cu acidoză hipercloremică (vezi pct. 4.3). Deoarece brinzolamida și metabolitul său principal sunt excretate predominant prin rinichi, AZARGA este așadar contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

AZARGA trebuie folosit cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru uz oftalmic.

Pacienții trebuie informați să agite bine flaconul înainte de utilizare. Dacă după îndepărtarea capacului sigiliul este desprins, îndepărtați-l înainte de a utiliza medicamentul.

Pentru a preveni contaminarea picurătorului și a suspensiei, se va evita atingerea picurătorului de pleoape, zone învecinate sau alte suprafețe. Pacienților li se va recomanda să păstreze flaconul bine închis când nu îl utilizează.

Dacă se utilizează mai multe medicamente oftalmice cu administrare topică, medicamentele trebuie administrate separat la interval de cel puțin 5 minute. Unguentele oftalmice trebuie administrate ultimele.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la alte beta-blocante.
- Hipersensibilitate la sulfonamide (vezi pct. 4.4).
- Boli reactive ale tractului respirator, incluzând astm bronșic, antecedente de astm bronșic, sau bronhopneumopatie obstructivă cronică severă.
- Bradicardie sinusală, sindrom de sinus bolnav, bloc sinoatrial, bloc atrioventricular de gradul II sau III necontrolat printr-un pacemaker. Insuficiență cardiacă manifestă sau șoc cardiogen.
- Rinită alergică severă.
- Acidoză hipercloremică (vezi pct. 4.2).
- Insuficiență renală severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte sistemice

- Brinzolamida și timololul sunt absorbite sistemic. Din cauza componentei blocante beta-adrenergice, timolol, pot apărea aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare sau alte reacții adverse sistemice care se observă și la administrarea sistemică a blocanților beta-adrenergice. Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea oftalmică este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.
- Reacții de hipersensibilitate, inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET) raportate în cazul derivaților de sulfonamidă pot apărea la pacienții cărora li se administrează AZARGA, odată cu absorbția sistemică a acestuia. La data prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și monitorizați atent pentru a se identifica reacții cutanate. Dacă apar semne de reacții grave sau reacții de hipersensibilitate, administrarea AZARGA trebuie întreruptă imediat.

Tulburări cardiace

În cazul pacienților cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu boli coronariene, angină Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și hipotensiune, tratamentul cu beta-blocante trebuie evaluat cu atenție și trebuie luată în considerare o schemă terapeutică cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați pentru a se observa semnele agravării acestor afecțiuni existente precum și semnele de apariție a reacțiilor adverse.

Din cauza efectului negativ pe care îl manifestă asupra timpului de conducție, beta-blocantele trebuie administrate cu prudență la pacienții cu bloc cardiac de gradul I.

Tulburări vasculare

Pacienții ce prezintă perturbări sau afecțiuni circulatorii periferice severe (de exemplu forme grave ale bolii Raynaud sau ale sindromului Raynaud) trebuie tratați cu prudență.

Hipertiroidie

Beta-blocantele pot de asemenea, să mascheze semnele hipertiroidiei.

Slăbiciune musculară

Medicamentele blocante beta-adrenergice au fost indicate ca potențatoare ale slăbiciunii musculare cu anumite simptome miastenice (de exemplu diplopie, ptoză și slăbiciune generalizată).

Tulburări respiratorii

În urma administrării oftalmice a unor beta-blocante la pacienții care sufereau de astm, au fost raportate reacții adverse respiratorii, incluzând moartea din cauza bronhospasmului. AZARGA trebuie utilizat cu prudență, la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), în forme ușoare sau moderate și numai atunci când beneficiul potențial depășește riscul potențial.

Hipoglicemie/diabet

Beta-blocantele trebuie administrate cu prudență la pacienții care prezintă episoade hipoglicemice spontane sau la cei cu diabet insulino-dependent instabil, deoarece blocantele beta-adrenergice pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

Tulburări acido-bazice

AZARGA conține brinzolamidă, o sulfonamidă. La administrarea topică pot apărea aceleași tipuri de reacții adverse care sunt atribuite sulfonamidelor. În cazul administrării orale a inhibitorilor anhidrazei carbonice, au fost raportate tulburări ale echilibrului acido-bazic. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc de insuficiență renală din cauza posibilului risc de acidoză metabolică. Utilizarea acestui medicament trebuie întreruptă dacă apar semne de reacții grave sau de hipersensibilitate.

Vigilența mentală

Inhibitorii anhidrazei carbonice cu administrare orală pot afecta capacitatea de a efectua sarcini care necesită vigilență și/sau coordonare fizică. Deoarece AZARGA este absorbit sistemic aceste efecte se pot produce și în cazul administrării topice.

Reacții anafilactice

În timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții care prezintă antecedente de teren atopic sau reacție anafilactică severă la o varietate de alergeni pot să fie mai reactivi la contactul repetat cu acești alergeni sau să nu obțină răspuns la dozele uzuale de adrenalină utilizate pentru tratarea reacțiilor anafilactice.

Dezlipirea de retină

După administrarea terapiei supresive sub formă de soluție apoasă (de exemplu timolol, acetazolamidă) în urma procedurilor chirurgicale filtrante, au fost raportate cazuri de dezlipire de retină.

Anestezia din timpul procedurilor chirurgicale

Preparatele oftalmologice beta-blocante pot bloca efectele sistemice ale agoniștilor beta-adrenergici, cum este, de exemplu, adrenalina. Medicul anestezist trebuie să fie informat atunci când pacientul se află sub tratament cu timolol.

Tratament concomitent

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot fi potențate atunci când timololul este administrat pacienților ce se află deja sub tratament cu un agent beta-blocant. Răspunsul acestor pacienți la tratament trebuie atent monitorizat. Nu este recomandată utilizarea a doi agenți beta-blocanți adrenergici sau a doi inhibitori ai anhidrazei carbonice cu administrare topică (vezi pct. 4.5).

În cazul pacienților care urmează un tratament concomitent cu un inhibitor al anhidrazei carbonice administrat oral și cu AZARGA, există posibilitatea apariției unui efect cumulativ al acțiunilor cunoscute la nivel sistemic. Administrarea concomitentă a AZARGA și a unui inhibitor de anhidrază carbonică nu a fost studiată și nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Efecte oculare

Există o experiență limitată privind utilizarea AZARGA în tratamentul pacienților cu glaucom pseudo-exfoliativ sau glaucom pigmentar. Se recomandă prudență în cazul tratamentului acestor pacienți și monitorizare strictă a PIO.

AZARGA nu a fost studiat la pacienții cu glaucom cu unghi îngust și utilizarea nu este recomandată la acești pacienți.

Beta-blocantele administrate oftalmic pot induce uscăciune oculară. Pacienții cu afecțiuni corneene trebuie tratați cu precauție.

Rolul posibil al brinzolamidei asupra funcției endoteliului cornean nu a fost investigat la pacienții cu corneă compromisă (în special la pacienții cu un număr scăzut de celule endoteliale). În mod specific, nu au fost studiați pacienții care poartă lentile de contact, așadar se recomandă urmărirea atentă a acestor pacienți pe durata tratamentului cu brinzolamidă, deoarece inhibitorii anhidrazei carbonice pot afecta hidratarea corneană. Aceasta poate duce la decompensare corneană și edem, iar purtarea lentilelor de contact ar putea crește riscul pentru corneă. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cu corneă compromisă, precum pacienții cu diabet zaharat sau distrofii corneene.

AZARGA poate fi utilizat în timpul purtării lentilelor de contact cu o supraveghere atentă (vezi mai jos la punctul „Clorură de benzalconiu”).

Clorura de benزالconiu

AZARGA conține clorură de benزالconiu, care poate provoca iritația ochilor și se cunoaște faptul că duce la modificarea culorii lentilelor de contact moi. Contactul cu lentilele de contact moi trebuie evitat. Pacienții trebuie instruiți să își scoată lentilele de contact înainte de aplicarea AZARGA și să aștepte timp de 15 minute după instilarea dozei înainte de reinserarea acestora.

Despre clorura de benزالconiu s-a raportat, de asemenea, că produce cheratopatie punctiformă și/sau cheratopatie toxică ulcerativă. Monitorizarea atentă este necesară în cazul utilizării frecvente sau prelungite.

Insuficiență hepatică

AZARGA trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au realizat studii specifice privind interacțiunile AZARGA cu alte medicamente.

AZARGA conține brinzolamidă, un inhibitor al anhidrazei carbonice și, deși se administrează topic, este absorbit la nivel sistemic. În cazul inhibitorilor anhidrazei carbonice cu administrare orală au fost raportate tulburări ale echilibrului acido-bazic. Trebuie luat în considerare la pacienții tratați cu AZARGA potențialul unor interacțiuni.

Există posibilitatea cumulării la efectele sistemice cunoscute de inhibiție ale anhidrazei carbonice la pacienții cărora li se administrează un inhibitor oral al anhidrazei carbonice și picături oftalmice cu brinzolamidă. Administrarea concomitentă a picăturilor oftalmice cu brinzolamidă și a inhibitorilor orali ai anhidrazei carbonice nu este recomandată.

Izoenzimele citocromului P-450 responsabile pentru metabolizarea brinzolamidei includ CYP3A4 (în principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9. Este de așteptat ca inhibitorii CYP3A4 precum ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir și troleandomicină să inhibe metabolizarea brinzolamidei de către CYP3A4. Se recomandă prudență în cazul în care inhibitorii CYP3A4 sunt administrați concomitent. Cu toate acestea, acumularea brinzolamidei este puțin probabilă dat fiind faptul că eliminarea se realizează în principal pe cale renală. Brinzolamida nu este un inhibitor al izoenzimelor citocromului P-450.

Există posibilitatea apariției de cumulare a efectelor care conduc la hipotensiune arterială și/sau bradicardie marcată la administrarea concomitentă a soluției oftalmice ce conține beta-blocant și a blocanților canalelor de calciu, agenților beta-blocanți adrenergici, antiaritmicele (inclusiv amiodarona), glicozizilor digitalici, parasimpatomimeticele, guanetidinei.

Beta blocantele pot încetini răspunsul la adrenalină utilizată în tratarea reacțiilor anafilactice. Trebuie acordată atenție deosebită pacienților cu atopie și anafilaxie în antecedente (vezi pct. 4.4).

Reacția hipertensivă la întreruperea bruscă a tratamentului cu clonidină poate fi potențată la administrarea de beta-blocante. Se recomandă atenție la utilizarea concomitentă a acestui medicament și a clonidinei.

Potențarea beta-blocadei sistemice (de exemplu scăderea frecvenței cardiace, depresie cardiacă) a fost raportată în cursul tratamentului asociat cu inhibitori CYP2D6 (de exemplu chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol. Se recomandă precauție.

Beta-blocantele pot mări efectul de reducere a glicemiei al antidiabeticelor. Beta-blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

A fost raportată ocazional apariția midriazei, ca rezultat al utilizării concomitente a beta-blocantelor oftalmice și a adrenalinei (epinefrină).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea oftalmică a brinzolamidei și a timololului de către femeile gravide. Studiile la animale cu brinzolamidă au indicat toxicitate reproductivă ca urmare a administrării sistemice, vezi pct. 5.3. AZARGA nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Studiile epidemiologice nu au demonstrat apariția unor malformații, dar au indicat un risc de încetinire a creșterii fătului, la administrarea orală a beta-blocantelor. În plus, au fost observate la nou-născuți semnele și simptomele beta-blocadei (de exemplu bradicardie, hipotensiune, depresie respiratorie și hipoglicemie), atunci când au fost administrate beta-blocante până la momentul nașterii. Dacă se administrează AZARGA până la naștere, nou-născutul trebuie atent monitorizat în primele zile de viață.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă brinzolamida administrată oftalmic la om este excretată în laptele matern. Studiile la animale au evidențiat că după administrarea orală, brinzolamida este excretată în laptele matern, vezi pct. 5.3.

Beta-blocantele sunt excretate în laptele matern. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de timolol prezente în preparatele oftalmice, este puțin probabil ca în laptele matern să fie prezentă o cantitate suficientă pentru a produce simptomele beta-blocadei la sugar. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Cu toate acestea, riscul pentru sugar nu poate fi exclus. Trebuie luată decizia fie de a înceta alăptarea sau de a înceta/întrerupe tratamentul cu AZARGA, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru a se evalua efectul administrării oculare topice a Azarga asupra fertilității la om.

Datele non-clinice nu indică existența vreunui efect al brinzolamidei sau al timololului asupra fertilității masculine sau feminine, după administrare orală. Nu se anticipează apariția niciunui efect asupra fertilității masculine sau feminine la utilizarea AZARGA.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

AZARGA are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Încețoșarea temporară a vederii sau alte tulburări ale vederii pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă la instilare survine încețoșarea vederii, pacientul trebuie să aștepte până ce vederea redevine clară înainte de a conduce un vehicul sau de a folosi utilaje.

Inhibitorii anhidrazei carbonice pot afecta capacitatea de a efectua sarcini care necesită vigilență și/sau coordonare fizică (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studii clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost încețoșarea temporară a vederii, iritația oculară și durerea oculară care s-au manifestat la aproximativ 2 până la 7% dintre pacienți.

Rezumatul reacțiilor adverse, prezentate sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu AZARGA și componentele sale individuale, brinzolamida și timololul, în timpul studiilor clinice și în timpul monitorizării post-autorizare de punere pe piață. Acestea sunt clasificate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ până la $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) sau cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Terminologia consacrată MedDRA (v. 18.0)
Infecții și infestări	<u>Cu frecvență necunoscută</u> : rinofaringită ³ , faringită ³ , sinuzită ³ , rinită ³
Tulburări hematologice și limfatic	<u>Mai puțin frecvente</u> : reducere a numărului de leucocite ¹ <u>Cu frecvență necunoscută</u> : reducerea numărului de hematii ³ , creșterea concentrației de clor din sânge ³
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Cu frecvență necunoscută</u> : anafilaxie ² , șoc anafilactic ¹ , reacții alergice sistemice, incluzând angioedem ² , erupții cutanate tranzitorii localizate și generalizate ² , hipersensibilitate ¹ , urticarie ² , prurit ²
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Cu frecvență necunoscută</u> : hipoglicemie ²
Tulburări psihice	<u>Rare</u> : insomnie ¹ <u>Cu frecvență necunoscută</u> : halucinații ² , depresie ¹ , pierderi de memorie ² , apatie ³ , stare depresivă ³ , scăderea libidoului ³ , coșmaruri ^{2,3} , nervozitate ³
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente</u> : disgeuzie ¹ <u>Cu frecvență necunoscută</u> : ischemie cerebrală ² , accident vascular cerebral ² , sincopă ² , creșterea semnelor și simptomelor de miastenia gravis ² , somnolență ³ , disfuncții motorii ³ , amnezie ³ , afectarea memoriei ³ , parestezii ^{2,3} , tremor ³ , hipoestezie ³ , ageuzie ³ , amețeli ¹ , cefalee ¹

Tulburări oculare	<p><u>Frecvente</u>: cheratită punctiformă¹, încețoșarea vederii¹, durere oculară¹, iritație a ochiului¹</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u>: cheratită^{1, 2, 3}, xeroftalmie¹, prezența colorației corneene la coloranți vitali¹, secreții oculare¹, prurit ocular¹, senzație de corp străin în ochi¹, hiperemie oculară¹, hiperemie conjunctivală¹</p> <p><u>Rare</u>: eroziune corneeană¹, infiltrat inflamator la nivelul camerei anterioare¹, fotofobie¹, lăcrimare excesivă¹, hiperemie sclerală¹, eritem palpebral¹, formarea de cruste la nivelul pleoapelor¹.</p> <p><u>Cu frecvență necunoscută</u>: creșterea raportului cupă/disc la nivelul nervului optic³, dezlipire de retină în urma chirurgiei filtrante² (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare), cheratopatie³, defect epitelial cornean³, tulburare epitelială corneeană³, presiune intraoculară crescută³, depozite oculare³, pătare corneeană³, edem cornean³, scăderea sensibilității corneene², conjunctivită³, meibomianită³, diplopie^{2,3}, senzație de strălucire³, fotopsie³, reducerea acuității vizuale³, incapacitate vizuală¹, pterigion³, disconfort ocular³, cheratoconjunctivită sicca³, hipoestezie oculară³, pigmentarea sclerei³, chist subconjunctival³, tulburări de vedere³, edem ocular³, alergii oculare³, madaroză³, afecțiuni ale pleoapei³, edem palpebral¹, ptoză palpebrală²</p>
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Cu frecvență necunoscută</u> : vertij ³ , tinitus ³
Tulburări cardiace	<p><u>Frecvente</u>: ritm cardiac scăzut¹</p> <p><u>Cu frecvență necunoscută</u>: stop cardiac², insuficiență cardiacă², insuficiență cardiacă congestivă², bloc atrioventricular², afectare cardio-respiratorie³, angină pectorală³, bradicardie^{2,3}, frecvență cardiacă neregulată³, aritmie^{2,3}, palpitații^{2,3}, tahicardie³, creșterea frecvenței cardiace³, dureri toracice³, edem²</p>
Tulburări vasculare	<p><u>Mai puțin frecvente</u>: scăderea tensiunii arteriale¹</p> <p><u>Cu frecvență necunoscută</u>: hipotensiune arterială², hipertensiune arterială³, creșterea tensiunii arteriale¹, sindrom Raynaud², mâini și picioare reci²</p>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<p><u>Mai puțin frecvente</u>: tuse¹</p> <p><u>Rare</u>: durere orofaringiană¹, rinoree¹</p> <p><u>Cu frecvență necunoscută</u>: bronhospasm² (predominant la pacienți cu boli bronhospastice preexistente), dispnee¹, astm bronșic³, epistaxis¹, hiperactivitate bronșică³, iritație faringiană³, congestie nazală³, congestie a căilor respiratorii superioare³, secreții retronazale³, strănut³, uscăciune nazală³</p>
Tulburări gastro-intestinale	<u>Cu frecvență necunoscută</u> : vărsături ^{2,3} , dureri în partea superioară a abdomenului ¹ , dureri abdominale ² , diaree ¹ , xerostomie ¹ , greață ¹ , esofagită ³ , dispepsie ^{2,3} , disconfort abdominal ³ , disconfort gastric ³ , hipermotilitate intestinală ³ , afecțiuni gastrointestinale ³ , hipoestezie orală ³ , parestezie orală ³ , flatulență ³
Tulburări hepatobiliare	<u>Cu frecvență necunoscută</u> : rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice ³
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Cu frecvență necunoscută</u> : sindrom Stevens-Johnson (SSJ)/necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct. 4.4), urticarie ³ , erupție maculo-papuloasă ³ , prurit generalizat ³ , rigiditate a pielii ³ , dermatită ³ , alopecie ¹ , erupție cutanată psoriaziformă sau exacerbarea psoriazisului ² , erupție cutanată tranzitorie ¹ , eritem ¹

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Cu frecvență necunoscută:</u> mialgie ¹ , spasme musculare ³ , artralgie ³ , dursalgii ³ , durere în extremități ³
Tulburări renale și ale căilor urinare	<u>Mai puțin frecvente:</u> hematurie ¹ <u>Cu frecvență necunoscută:</u> durere renală ³ , polachiurie ³
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<u>Cu frecvență necunoscută:</u> disfuncție erectilă ³ , disfuncție sexuală ² , scăderea libidoului ²
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Mai puțin frecvente:</u> stare generală de rău ^{1,3} <u>Cu frecvență necunoscută:</u> durere toracică ¹ , durere ³ , fatigabilitate ¹ , astenie ^{2,3} , disconfort toracic ³ , senzație de nervozitate ³ , iritabilitate ³ , edem periferic ³ , reziduuri ale medicației ³
Investigații diagnostice	<u>Mai puțin frecvente:</u> creștere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului ¹ , creștere a concentrațiilor plasmatice ale lactat dehidrogenazei ¹

¹ Reacții adverse raportate pentru Azarga

² Reacții adverse suplimentare raportate în cazul monoterapiei cu timolol

³ Reacții adverse suplimentare raportate în cazul monoterapiei cu brinzolamidă

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Disgeuzia (gust amar sau neobișnuit în gură după instilare) a fost o reacție adversă sistemică frecvent raportată, asociată utilizării AZARGA în studiile clinice. Este posibil să fie determinată de trecerea picăturilor oftalmice în rinofaringe prin canalul nazolacrimonial și poate fi atribuită administrării brinzolamidei. Ocluzia nazolacrimonială sau închiderea ușoară a pleoapei după instilare pot ajuta la reducerea apariției acestei reacții (vezi pct. 4.2).

AZARGA conține brinzolamidă, un inhibitor sulfonamidic al anhidrazei carbonice cu absorbție sistemică. Efectele la nivel gastrointestinal și la nivelul sistemului nervos, sanguin, renal și metabolic se asociază în general cu administrarea sistemică a inhibitorilor anhidrazei carbonice. Același tip de reacții adverse atribuit inhibitorilor orali ai anhidrazei carbonice, poate fi posibil și la administrarea topică.

Timolol este absorbit în circulația sistemică. Aceasta poate provoca reacții adverse nedorite, asemănătoare cu cele ce apar la administrarea sistemică a medicamentelor beta-blocante. Reacțiile adverse cunoscute includ reacții adverse observate pentru clasa beta-blocantelor oftalmice. Reacțiile adverse suplimentare asociate cu utilizarea componentelor individuale care ar putea apărea la administrarea AZARGA sunt incluse în tabelul anterior. Incidența apariției reacțiilor adverse sistemice după administrarea topică oftalmică este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi punctul 4.2.

Copii și adolescenți

AZARGA nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cazul ingestiei accidentale, simptomele de supradoză ale beta blocadei pot include bradicardie, hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă și bronhospasm.

În cazul în care se produce un supradozaj cu AZARGA picături oftalmice, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Din cauza brinzolamidei, se pot produce afectarea echilibrului electrolitic, dezvoltarea unei stări de acidoză și posibil efecte asupra sistemului nervos central. Valorile electrolitilor serici (în mod special ale potasiului) și valorile pH-ului sanguin trebuie monitorizate. Studiile au demonstrat că timolol nu dializează rapid.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Oftalmologice, antiglaucomatoase și miotice, codul ATC: S01ED51

Mecanism de acțiune

AZARGA conține două substanțe active: brinzolamidă și maleat de timolol. Aceste două componente scad presiunea intraoculară crescută, în principal prin reducerea secreției umorii apoase, însă realizează acest lucru prin mecanisme diferite de acțiune. Efectul combinat al acestor două substanțe active are ca rezultat o reducere suplimentară a PIO, în comparație cu oricare dintre compuși administrat separat.

Brinzolamida este un inhibitor puternic al anhidrazei carbonice umane II (AC-II), izoenzimă predominantă la nivel ocular. Inhibarea anhidrazei carbonice în procesele ciliare de la nivel ocular scade secreția umorii apoase, probabil prin încetinirea formării de ioni de bicarbonat, urmată de reducerea transportului de sodiu și fluide.

Timolol este un blocant adrenergic neselectiv fără acțiune simpatomimetică intrinsecă, de deprimare miocardică directă sau de stabilizare a membranei celulare. Studiile de tonografie și fluorofotometrie la om sugerează că acțiunea sa predominantă este legată de reducerea formării umorii apoase și de o ușoară creștere a facilitării fluxului.

Efecte farmacodinamice

Efecte clinice

Într-un studiu clinic controlat, cu durata de 12 luni la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară care, în opinia investigatorului ar putea beneficia în urma unui tratament combinat, și o valoare medie a PIO la momentul inițial între 25 și 27 mmHg, reducerea medie a PIO la pacienții în tratament cu AZARGA administrat de două ori pe zi a fost de 7 până la 9 mmHg. Non-inferioritatea AZARGA comparat cu dorzolamidă 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml în reducerea medie a PIO a fost demonstrată în toate momentele evaluate la toate vizitele.

Într-un studiu clinic controlat, cu durata de șase luni, la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară, și o valoare medie a PIO la momentul inițial între 25 și 27 mmHg, valoarea medie a efectului de reducere a PIO la pacienții în tratament cu AZARGA administrat de două ori pe zi a fost de 8 până la 9 mmHg, respectiv cu până la 3 mmHg mai mare decât la brinzolamidă 10 mg/ml administrată de două ori pe zi, și cu până la 2 mmHg mai mare decât la timolol 5 mg/ml administrat de două ori pe zi. O reducere statistic superioară a valorii medii a PIO a fost observată în comparație atât cu brinzolamidă cât și cu timolol la toate momentele de evaluare și vizitele efectuate pe durata studiului.

În trei studii clinice controlate, disconfortul ocular la administrarea AZARGA a fost semnificativ mai scăzut față de dorzolamidă 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea topică oculară, brinzolamida și timolol sunt absorbite prin corneea și în circulația sistemică. Într-un studiu farmacocinetic, la subiecți sănătoși s-a administrat brinzolamidă (1 mg) pe cale orală de două ori pe zi, timp de 2 săptămâni, pentru scurtarea timpului până la atingerea stării de echilibru înainte de inițierea administrării AZARGA. În urma administrării AZARGA de două ori pe zi timp de 13 săptămâni, concentrațiile brinzolamidei în hematii au atins valori medii de $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ și $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ în săptămânile 4, 10 și respectiv 15, indicând menținerea concentrațiilor brinzolamidei în hematii la starea de echilibru.

La starea de echilibru, după administrarea AZARGA, valorile medii ale concentrațiilor plasmatice C_{max} și $\text{ASC}_{0-12\text{h}}$ ale timolol au fost cu 27% și, respectiv cu 28% mai scăzute (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{ASC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$) în comparație cu administrarea timolol 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{ASC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). Expunerea sistemică mai scăzută la timolol după administrarea AZARGA, nu este clinic relevantă. După administrarea AZARGA, valoarea medie C_{max} a timolol a fost atinsă la $0,79 \pm 0,45$ ore.

Distribuție

Legarea brinzolamidei de proteinele plasmatice este moderată (aproximativ 60%). Brinzolamida este sechestrată în hematii datorită afinității mari de legare de AC-II și într-o mai mică măsură de AC-I. Metabolitul său activ, N-dezetil se acumulează de asemenea în hematii unde se leagă în principal de AC-I. Afinitatea brinzolamidei și a metabolitului său față de AC din hematii și țesuturi are ca rezultat concentrații plasmatice reduse.

Datele privind distribuția în țesutul ocular la iepuri au evidențiat că timolol poate fi măsurat în umoarea apoasă până la 48 de ore după administrarea AZARGA. La starea de echilibru, timolol este detectat în plasma umană timp de până la 12 ore după administrarea AZARGA.

Metabolizare

Căile metabolice în metabolizarea brinzolamidei implică N-dealchilare, O-dealchilare și oxidarea lanțului său lateral N-propil. N-dezetilbrinzolamida este un metabolit principal al brinzolamidei, care se formează la om, și care se leagă de asemenea de AC-I în prezența brinzolamidei și se acumulează în hematii. Studiile *in vitro* arată că metabolizarea brinzolamidei implică în principal CYP3A4 precum și cel puțin patru alte izoenzyme (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9).

Timolol este metabolizat pe două căi. Una dintre căi formează o catenă laterală de etanolamină la inelul de tiadiazol, iar cealaltă produce o catenă laterală etanolică la azotul morfolinic și o a doua catenă laterală similară cu un grup carbonil adiacent la azot. Metabolizarea timololului este mediată în principal de CYP2D6.

Eliminare

Brinzolamida este eliminată în principal pe cale renală (aproximativ 60%). Aproximativ 20% din doză a fost identificată în urină sub formă de metaboliți. Brinzolamida și N-dezetil-brinzolamida sunt componentele predominante carese regăsesc în urină împreună cu cantități minime (urme) (<1%) ale metaboliților N-dezmetoxipropil și O-dezmetil.

Timolol și metaboliții săi sunt eliminați în principal pe cale renală. Aproximativ 20% dintr-o doză de timolol este excretată nemodificată în urină, iar restul este eliminat în urină sub formă de metaboliți. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru timolol este de 4,8 ore după administrarea AZARGA.

5.3 Date preclinice de siguranță

Brinzolamida

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om la administrarea de brinzolamidă, pe baza evaluării toxicității după doză unică, a toxicității după doze repetate, a genotoxicității, a potențialului carcinogen, și a studiilor privind iritația oculară topică.

Studiile privind efectele toxice asupra dezvoltării, efectuate la iepuri cu doze orale de brinzolamidă de până la 6 mg/kg și zi (de 214 ori doza clinică zilnică recomandată de 8 μg/kg și zi), nu au evidențiat efecte asupra dezvoltării fătului, în ciuda unei toxicități semnificative constatate la mamă. Studii similare efectuate la șobolan au avut ca rezultat o ușoară reducere a osificării craniului și segmentelor de stern la fetelele tratate cu brinzolamidă în doze de 18 mg/kg și zi (de 642 de ori doza clinică zilnică recomandată), dar nu și la 6 mg/kg și zi. Aceste date au fost constatate la doze care au determinat acidoză metabolică cu reducerea luării în greutate la femele și scăderea greutății fetale. Reducerea greutății fetale, asociată dozei, a fost observată la puii femelelor la care s-a administrat brinzolamidă pe cale orală, variind de la o ușoară scădere (cam 5-6%) la o doză de 2 mg/kg și zi, până la aproape 14% la o doză de 18 mg/kg și zi. În timpul alăptării nu s-au înregistrat efecte nocive la pui până la o doză de 5 mg/kg și zi.

Timolol

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om la administrarea de timolol, pe baza evaluării toxicității după doză unică, a toxicității după doze repetate, a genotoxicității, a potențialului carcinogen și a studiilor privind iritația oculară topică. Studiile privind efectele toxice ale timolol asupra funcției de reproducere au evidențiat întârzierea osificării fetale la șobolani fără efecte nocive asupra dezvoltării postnatale (50 mg/kg și zi sau de 3 500 de ori doza clinică zilnică de 14 micrograme/kg și zi) și creșterea re-sorbției fetale la iepuri (90 mg/kg și zi sau de 6 400 de ori doza clinică zilnică).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benزالconiu
Manitol (E421)
Carbopol 974P
Tiloxapol
Edetat disodic
Clorură de sodiu
Acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

4 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon a 5 ml rotund, din polietilenă de joasă densitate, opac, cu dop picurător și capac alb filetat din polipropilenă conținând 5 ml suspensie.

Cutii conținând 1 sau 3 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/482/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 noiembrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 august 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Siegfried El Masnou, S.A.
Camil Fabra 58
El Masnou
08320 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU UN SINGUR FLACON A 5 ml + CUTIE PENTRU 3 FLACOANE A 5 ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, suspensie
brinzolamidă/timolol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml suspensie conține brinzolamidă 10 mg și timolol (sub formă de maleat de timolol) 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține: clorură de benzalconiu, manitol (E421), carbopol 974P, tiloxapol, edetat disodic, clorură de sodiu, acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă purificată.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Picături oftalmice, suspensie

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se agita bine înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare oftalmică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca după 4 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

Deschis:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/482/001	1 x 5 ml
EU/1/08/482/002	3 x 5 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

azarga

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice
brinzolamidă/timolol
Administrare oftalmică

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se arunca după 4 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.
Deschis:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6 ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, suspensie brinzolamidă/timolol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AZARGA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AZARGA
3. Cum să utilizați AZARGA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AZARGA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AZARGA și pentru ce se utilizează

AZARGA conține două substanțe active, brinzolamidă și timolol, care acționează împreună pentru reducerea presiunii din interiorul ochiului.

AZARGA este utilizat în tratamentul presiunii ridicate din interiorul ochiului, numită și glaucom sau hipertensiune oculară, la pacienții adulți cu vârsta mai mare de 18 ani și la care presiunea din interiorul ochiului nu poate fi controlată eficient cu ajutorul unui singur medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AZARGA

Nu utilizați AZARGA

- Dacă sunteți alergic la brinzolamidă, medicamente numite sulfonamide (exemplele includ medicamente utilizate în tratamentul diabetului zaharat, al infecțiilor, dar și diureticele (comprimate pentru eliminarea apei)), timolol, beta-blocante (medicamente utilizate pentru a reduce tensiunea arterială și în tratamentul bolilor de inimă) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți în prezent sau ați avut în trecut probleme respiratorii cum sunt astm bronșic, bronșită obstructivă severă cronică (afecțiune severă la nivelul plămânilor care poate cauza respirație șuierătoare, dificultate în respirație și/sau tuse prelungită) sau alte tipuri de probleme de respirație.
- Dacă aveți o frecvență lentă a bătăilor inimii, insuficiență cardiacă sau tulburări de ritm cardiac (bătăi neregulate ale inimii).
- Dacă prezentați prea multă aciditate în sânge (o afecțiune numită acidoză hipercloremică)
- Dacă aveți probleme severe cu rinichii

Atenționări și precauții

Utilizați AZARGA doar pentru picurare în ochi.

Dacă apar semne ale unor reacții grave sau hipersensibilitate, întrerupeți utilizarea acestui medicament și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Înainte să utilizați AZARGA, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți sau ați avut:

- boli coronariene (simptomele pot include dureri sau tensiune în piept, dificultate în respirație, senzație de sufocare), insuficiență cardiacă, tensiune arterială scăzută
- tulburări de ritm, precum bătăi lente ale inimii
- probleme de respirație, astm sau boală pulmonară obstructivă cronică
- tulburări ale circulației sângelui (boala Raynaud sau sindrom Raynaud)
- diabet zaharat, deoarece timololul poate masca semnele și simptomele valorilor scăzute ale glucozei în sânge
- hiperactivitate a glandei tiroidiene, deoarece timololul poate masca semnele și simptomele afecțiunilor tiroidiene
- slăbiciune musculară (miastenia gravis)
- spuneți medicului dumneavoastră înaintea unei intervenții chirurgicale, că utilizați AZARGA, deoarece timololul poate modifica efectele unor medicamente folosite în timpul anesteziei
- dacă aveți atopie în antecedente (o tendință de a dezvolta o reacție alergică) și reacții alergice severe este posibil să fiți mai sensibil la apariția unei reacții alergice în timpul utilizării AZARGA și adrenalina poate să nu fie la fel de eficace în tratamentul unei reacții alergice. Dacă vi se prescrie orice alt tratament, informați medicul sau asistenta că utilizați AZARGA.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă suferiți de ochi uscat sau probleme corneene.
- dacă aveți probleme cu rinichii.
- dacă ați prezentat vreodată o erupție trecătoare, severă, pe piele sau descumare a pielii, vezicule și/sau ulcerări la nivelul gurii după ce ați utilizat AZARGA sau alte medicamente.

Aveți grijă deosebită când administrați AZARGA:

Au fost raportate reacții grave la nivelul pielii, inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, în asociere cu tratamentul cu brinzolamidă. Opriți administrarea AZARGA și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele legate de aceste reacții grave la nivelul pielii, descrise la pct. 4.

Copii și adolescenți

AZARGA nu este recomandat pentru a fi utilizat la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

AZARGA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

AZARGA poate afecta sau poate fi afectat de alte medicamente pe care le utilizați, inclusiv alte picături oftalmice pentru tratarea glaucomului. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sau intenționați să utilizați medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale cum sunt parasimpatomimeticele și guanetidina sau alte medicamente pentru tratamentul bolilor de inimă inclusiv chinidina (utilizată în tratamentul bolilor de inimă și al unor tipuri de malarie), amiodarona sau alte medicamente pentru a trata tulburările bătăilor inimii și glicozide pentru a trata insuficiența cardiacă. De asemenea spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sau aveți intenția de a utiliza medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, medicamente pentru tratamentul ulcerului gastric, antifungice, antivirale sau antibiotice, sau antidepresive precum fluoxetină și paroxetină.

Dacă utilizați un alt inhibitor al anhidrazei carbonice (acetazolamidă sau dorzolamidă), adresați-vă medicului dumneavoastră.

Ocazional, s-a raportat creșterea dimensiunii pupilei la administrarea Azarga împreună cu adrenalină (epinefrină).

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să utilizați AZARGA dacă sunteți gravidă sau ați putea să fiți gravidă, cu excepția situațiilor în care medicul dumneavoastră consideră acest lucru necesar. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să utilizați AZARGA.

Nu utilizați AZARGA dacă alăptați, deoarece timololul poate trece în lapte.

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua orice medicament pe perioada alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât după ce vederea vi se limpezește. Veți observa că vederea vi se poate încetșoșa pentru o perioadă de timp după administrarea AZARGA.

Una dintre substanțele active poate afecta capacitatea de a efectua sarcini care necesită vigilență și/sau coordonare fizică. Dacă medicamentul vă afectează în acest mod, aveți grijă când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

AZARGA conține clorură de benzalconiu

Acest medicament conține 3,34 μg clorură de benzalconiu per fiecare picătură (= 1 doză) care este echivalent cu 0,01% ori 0,1 mg/ml.

AZARGA conține un conservant (clorura de benzalconiu) care poate fi absorbit de lentilele de contact și poate modifica culoarea acestora. Trebuie să îndepărtați lentilele de contact înainte de utilizarea acestui medicament și să le puneți la loc după 15 minute. Clorura de benzalconiu poate determina iritație la nivelul ochilor în special dacă aveți senzație de uscăciune la nivelul ochilor sau afecțiuni ale corneei (învelișul transparent din zona din față a ochiului). Dacă după utilizarea acestui medicament aveți manifestări anormale, înțepături sau durere la nivelul ochiului, adresați-vă medicului dumneavoastră.

3. Cum să utilizați AZARGA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă înlocuiți un alt medicament pentru ochi antiglaucomatos pe bază de picături cu AZARGA, trebuie să întrerupeți administrarea celui alt medicament, și să începeți tratamentul cu AZARGA din ziua următoare. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur.

Pentru a evita contaminarea vârfului picurătorului și suspensiei, trebuie să aveți grijă să nu atingeți pleoapele, zonele adiacente sau alte suprafețe cu vârful picurătorului. Țineți flaconul bine închis când nu îl utilizați.

Următoarea măsură este utilă pentru a limita cantitatea de medicament intrată în sânge după aplicarea picăturilor de ochi:

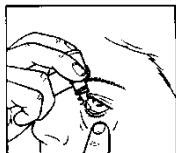
- Țineți pleoapa închisă, aplicând în același timp presiune ușoară colțului de ochi de lângă nas cu un deget cel puțin 2 minute.

Doza recomandată este

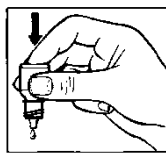
O picătură în ochiul(ochii) afectat(afecțat), de două ori pe zi.

Utilizați AZARGA pentru ambii ochi numai dacă așa v-a spus medicul dumneavoastră. Urmați tratamentul atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

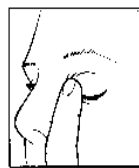
Cum se utilizează Azarga



1



2



3

- Luați flaconul AZARGA și o oglindă.
- Spălați-vă pe mâini.
- Agitați flaconul înainte de utilizare.
- Deșurubați capacul flaconului. Dacă după îndepărtarea capacului sigiliul este desprins, îndepărtați-l înainte de a utiliza medicamentul.
- Țineți flaconul între degetul mare și arătător, cu vârful în jos.
- Lăsați capul pe spate. Trageți pleoapa în jos cu un deget curat, până când se formează un „buzunar” între pleoapă și ochi. Picătura va cădea aici (figura 1).
- Apropiați picurătorul de ochi. Vă puteți ajuta și de oglindă.
- Nu atingeți picurătorul de ochi sau de pleoapă, de suprafețele învecinate sau alte suprafețe. Astfel s-ar putea infecta picăturile rămase în flacon.
- Apăsăți ușor flaconul la bază astfel încât la o apăsare să eliberați o picătură de AZARGA.
- Nu strângeți flaconul prea tare: este conceput astfel încât să fie nevoie doar de o ușoară apăsare la baza flaconului pentru a se elibera picătura necesară (figura 2).
- După administrarea AZARGA, apăsăți cu un deget colțul ochiului, lângă nas, timp de 2 minute (figura 3). Aceasta ajută la împiedicarea trecerii AZARGA în restul corpului.
- Dacă vă administrați picături în ambii ochi, repetați aceste etape și pentru celălalt ochi.
- Imediat după utilizare, puneți capacul flaconului la loc și înșurubați-l strâns.
- Utilizați complet un flacon înainte de a-l deschide pe următorul.

Dacă o picătură nu ajunge în ochi, încercați din nou.

Dacă se utilizează și alte picături pentru ochi sau unguent pentru ochi, medicamentele trebuie administrate separat la interval de cel puțin 5 minute. Unguentele pentru ochi trebuie administrate ultimele.

Dacă utilizați mai mult AZARGA decât trebuie, clătiți-vă cu apă caldă. Nu vă mai administrați altă picătură până la momentul dozei următoare.

Următoarele simptome se pot manifesta: bătăi lente ale inimii, tensiune arterială scăzută, insuficiență cardiacă, dificultate în respirație și sistemul dumneavoastră nervos poate fi afectat.

Dacă uitați să utilizați AZARGA, continuați tratamentul obișnuit, cu doza următoare. Nu vă administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Nu utilizați mai mult de o picătură în ochiul(ochii) afectat(afecțat) de două ori pe zi.

Dacă încetați să utilizați AZARGA fără să discutați cu medicul dumneavoastră, tensiunea din interiorul ochiului nu va mai fi controlată, ceea ce ar putea duce la pierderea vederii.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Oprii administrarea AZARGA și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- înroșire severă sau iritație la nivelul ochilor, zone înroșite, plate, în formă de țintă sau circulară, la nivelul trunchiului, frecvent cu vezicule în zona centrală, descuamarea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).

De obicei vă puteți administra picăturile în continuare, exceptând situația în care reacțiile adverse sunt grave. Dacă aceasta vă îngrijorează, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Nu întrerupeți tratamentul cu AZARGA fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- **Reacții la nivelul ochiului:** inflamare la nivelul suprafeței ochiului, vedere încetșată, semne și simptome ale iritațiilor oculare (de exemplu senzație de usturime, înțepături, mâncărime, lăcrimare, roșeață), durere în ochi.
- **Reacții adverse generale:** ritm cardiac scăzut, tulburări de gust

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- **Reacții la nivelul ochiului:** eroziune la nivelul corneei (deteriorare a stratului frontal al ochiului), inflamare la nivelul suprafeței ochiului, cu deteriorarea acesteia, inflamații în interiorul ochiului, colorare a corneei, senzație anormală în ochi, secreții oculare, ochi uscat, ochi obosiți, mâncărime la nivelul ochiului, înroșirea ochilor, înroșirea pleoapelor.
- **Reacții adverse generale:** reducere a numărului de celule albe, hipotensiune arterială, tuse, sângerare în urină, slăbiciune a corpului.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- **Reacții la nivelul ochiului:** modificări la nivelul corneei, sensibilitate la lumină, creștere a secreției lacrimale, formare de cruste la nivelul pleoapei.
- **Reacții adverse generale:** tulburări de somn (insomnie), durere în gât, secreții din nas.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- **Reacții la nivelul ochiului:** alergie oculară, tulburări de vedere, deteriorarea nervului optic, creșterea presiunii intraoculare, depuneri pe suprafața ochiului, reducerea sensibilității la nivelul ochiului, inflamarea sau infectarea conjunctivei (albul ochilor), vedere anormală, dublă sau redusă, pigmentare crescută a ochiului, excrescențe pe suprafața ochiului, umflarea ochilor, sensibilitate la lumină, încetinirea creșterii sau reducerea numărului de gene, deplasarea în jos a pleoapelor superioare (determinând ochiul să fie pe jumătate închis), inflamarea pleoapelor și a glandelor palpebrale, inflamarea corneei și dezlipirea stratului de sub retină care conține vase de sânge, în urma chirurgiei filtrante, ceea ce poate determina tulburări de vedere, scăderea sensibilității corneene.
- **Reacții adverse generale:** zone înroșite, plate, în formă de țintă sau circulară, la nivelul trunchiului, frecvent cu vezicule în zona centrală, descuamarea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor, care pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei. Aceste erupții grave pe piele pot amenința viața (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).

- **Inimă și circulație:** modificări ale ritmului sau frecvenței inimii, bătăi lente ale inimii, palpitații, un tip de afecțiune a bătăilor inimii, creștere anormală a ritmului bătăilor inimii, dureri în piept, reducere a funcției inimii, atac de cord, creștere a tensiunii arteriale, irigare scăzută cu sânge a creierului, accident vascular cerebral, edem (acumulare de lichid), insuficiență cardiacă congestivă (afecțiune a inimii manifestată prin scurtare a respirației, umflare a picioarelor și a gambelor din cauza retenției de lichid), umflare a extremităților, tensiune arterială scăzută, albire a degetelor de la mâini și de la picioare, ocazional și a altor zone ale corpului (fenomen Raynaud), mâini și picioare reci.
- **Aparat respirator:** constricție a căilor aeriene din plămâni (mai ales la pacienții cu afecțiune preexistentă), scurtare a respirației sau respirație dificilă, simptome de răceală, congestie bronșică, sinuzită, strănut, nas înfundat, nas uscat, sângerări din nas, astm bronșic, gât iritat
- **Tulburări generale și la nivelul sistemului nervos:** halucinații, depresie, coșmaruri, pierderi de memorie, dureri de cap, nervozitate, iritabilitate, oboseală, tremurături, senzație anormală, leșin, amețeli, somnolență, stare de slăbiciune generalizată sau severă, senzație de furnicături.
- **Aparat digestiv:** greață, vărsături, diaree, gaze intestinale sau disconfort abdominal, inflamație în gât, uscăciune sau senzație anormală în gură, indigestie, dureri de stomac.
- **Sânge:** valori anormale ale testelor funcționale hepatice, valori crescute ale clorului în sânge sau scăderea numărului de globule roșii la testele de sânge.
- **Alergie:** amplificarea simptomelor de alergie, reacții alergice generalizate incluzând umflarea țesuturilor de sub piele în zona feței, a membrelor și care pot obstrucționa căile aeriene, determinând dificultate la respirație și înghițire, urticarie, iritație localizată sau generalizată, mâncărime, reacție alergică bruscă și severă care poate pune în pericol viața.
- **Ureche:** țuitori în urechi, senzație de amețeli
- **Piele:** erupție trecătoare pe piele, roșeață sau inflamație a pielii, senzație anormală sau reducerea sensibilității pielii, căderea părului, erupție de culoare albă-argintie (erupție psoriaziformă) sau agravarea psoriazisului.
- **Sistem muscular:** durere generalizată la spate, articulații sau mușchi, care nu este cauzată de exerciții fizice, spasme musculare, dureri în extremități, slăbiciune/oboseală musculară, creșterea numărului semnelor și simptomelor din miastenia gravis (o afecțiune musculară).
- **Rinichi:** dureri în rinichi, cum ar fi dureri lombare, urinări frecvente
- **Reproducere:** disfuncție sexuală, scăderea libidoului, dificultăți sexuale la bărbați
- **Metabolism:** reducerea cantității de zahăr din sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AZARGA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Trebuie să aruncați flaconul la 4 săptămâni de la prima deschidere pentru a evita infecțiile și să utilizați un flacon nou. Scrieți data la care ați deschis flaconul în spațiul prevăzut pe eticheta fiecărui flacon și pe cutie.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AZARGA

- Substanțele active sunt brinzolamidă și timolol. Un ml suspensie conține brinzolamidă 10 mg și 5 mg de timolol (sub formă de maleat).
- Celelalte componente sunt clorura de benzalconiu (vezi pct. 2, „AZARGA conține clorură de benzalconiu”), carbopol 974P, edetat disodic, manitol(E421), apă purificată, clorură de sodiu, tiloxapol, acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu.
Cantități mici de acid clorhidric și/sau de hidroxid de sodiu se adaugă pentru a menține nivelul de aciditate (valoarea pH-ului) în limite normale.

Cum arată AZARGA și conținutul ambalajului

AZARGA este un lichid (suspensie omogenă de culoare albă sau aproape albă) disponibil într-o cutie conținând un flacon din plastic a 5 ml cu capac filetat, sau într-o cutie conținând trei flacoane a 5 ml. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Siegfried El Masnou, S.A.
Camil Fabra 58
El Masnou
08320 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.