

1. IME ZDRAVILA

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml kapljice za oko, suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml suspenzije vsebuje 10 mg brinzolamida in 5 mg timolola (v obliki timololijevega maleata).

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml suspenzije vsebuje 0,10 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, suspenzija (kapljice za oko)

Bela do belkasta, enakomerna suspenzija, pH 7,2 (približno).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje očesnega tlaka pri odraslih bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo, pri katerih z monoterapijo ni mogoče doseči zadostnega znižanja očesnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih, vključno s starostniki

Odmerek je ena kapljica zdravila AZARGA v veznično vrečko prizadetega očesa (oči) dvakrat na dan.

Z zaprtjem nazolakrimalnega kanala ali vek bolnik zmanjša sistemsko absorpcijo zdravila, kar lahko vodi tudi do zmanjšanja njegovih sistemskih neželenih učinkov in do močnejšega lokalnega delovanja (glejte poglavje 4.4).

Če si bolnik pozabi vkapati posamezen odmerek zdravila AZARGA, naj nadaljuje zdravljenje z naslednjim odmerkom po načrtu. Odmerek ne sme biti večji od ene kapljice v prizadeto oko (oči) dvakrat na dan.

Pri zamenjavi drugega očesnega zdravila proti glavkomu z zdravilom AZARGA naj bolnik najprej preneha uporabljati drugo zdravilo in začne šele naslednji dan uporabljati zdravilo AZARGA.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila AZARGA pri otrocih in mladostnikih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Jetrna in ledvična okvara

Študij z zdravilom AZARGA ali s timololom 5 mg/ml kapljice za oko pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro niso izvedli. Pri bolnikih z jetrno okvaro ali pri tistih z blago do zmerno ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka.

Zdravila AZARGA še niso preskušali pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina <30 ml/min) ali pri tistih s hiperkloremično acidozo (glejte poglavje 4.3). Ker se brinzolamid in njegov glavni presnovek izločata predvsem skozi ledvice, je zdravilo AZARGA kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo AZARGA je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za okularno uporabo.

Bolnikom morate naročiti, naj pred uporabo dobro pretresejo kapalni vsebnik. Če je varnostni obroček po odstranitvi zaporkе ohlapen, ga je treba pred uporabo zdravila odstraniti.

Kontaminacijo vrha kapalke in suspenzije preprečimo tako, da pazimo, da se z vrhom kapalke kapalnega vsebnika ne dotaknemo vek, kože v bližini ali drugih površin. Bolnike poučite, da mora biti kapalni vsebnik tesno zaprt, ko ni v uporabi.

Če bolnik uporablja več kot eno topikalno očesno zdravilo, naj zdravila uporablja z razmikom najmanj 5 minut. Mazila za oko naj uporabi nazadnje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost na druge zaviralce adrenergičnih receptorjev beta,
- preobčutljivost na sulfonamide (glejte poglavje 4.4),
- reaktivna bolezen dihalnih poti, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v pretekli anamnezi, ali huda kronična obstruktivna bolezen,
- sinusna bradikardija, sindrom bolnega sinusa, sinuatrialni blok, atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje, ki ga ni mogoče nadzorovati s srčnim spodbujevalnikom, očitno srčno popuščanje, kardiogeni šok,
- hud alergijski rinitis,
- hiperkloremična acidoza (glejte poglavje 4.2),
- huda ledvična okvara.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sistemiški učinki

- Brinzolamid in timolol se absorbirata sistemsko. Zaradi zaviralca adrenergičnih receptorjev beta v zdravilu (timolola) se lahko pojavijo enake vrste srčnožilnih, pljučnih in drugih neželenih učinkov, kot so jih opazili pri sistemskih zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po topikalni očesni uporabi zdravila je manjša kot pri njegovi sistemski uporabi. Glede zmanjšanja sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.
- Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo AZARGA, se zaradi njegove sistemske absorpcije lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije, ki so značilne za sulfonamidne derivate, kar vključuje Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). Zdravnik naj ob predpisovanju zdravila bolnika seznani z znaki in simptomi kožnih reakcij in nato bolnika skrbno spremlja glede pojavljanja kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki resnih reakcij ali preobčutljivosti za zdravilo, je treba zdravljenje z zdravilom AZARGA takoj ukiniti.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino in srčnim popuščanjem), ter hipotenzijo je treba zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta kritično oceniti in upoštevati možnost zdravljenja z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Bolnike s srčnožilnimi boleznimi je treba spremljati, da boste pri njih pravočasno ugotovili znake poslabševanja bolezni in morebitne neželene učinke.

Zaradi neugodnega delovanja zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta na čas srčnega prevajanja jih smete pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje uporabljati le previdno.

Žilne bolezni

Bolnike s hudimi motnjami oziroma boleznimi perifernega ožilja (npr. s hudimi oblikami Raynaudove bolezni ali z Raynaudovim sindromom) je treba zdraviti previdno.

Hipertiroidizem

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo znake hipertiroidizma.

Mišična slabost

Pri uporabi zdravil z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so poročali o okrepljeni mišični slabosti, združljivi z določenimi miastenjskimi simptomi (kot so diplopija, ptoza in splošna slabost).

Bolezni dihal

Po uporabi nekaterih očesnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta so poročali o učinkih na dihalo, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma pri bolnikih z astmo. Zdravilo AZARGA je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago ali zmerno kronično obstruktivsko pljučno boleznijo (KOPB) in le če njegove potencialne koristi odtehtajo morebitno tveganje.

Hipoglikemija, sladkorna bolezen

Zaviralce adrenergičnih receptorjev beta je treba uporabljati previdno pri bolnikih s spontanimi napadi hipoglikemije ter pri tistih z nestabilno sladkorno boleznijo, ker lahko zaviralci adrenergičnih receptorjev beta prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja

Zdravilo AZARGA vsebuje brinzolamid, ki sodi v skupino sulfonamidov. Pri njegovi topikalni uporabi se lahko pojavijo enake vrste neželenih učinkov, kot se pojavljajo pri sulfonamidih. Pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze so poročali o motnjah kislinsko-bazičnega ravnovesja. Zaradi možnega tveganja za metabolično acidozo je treba to zdravilo uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro. Če se pojavijo znaki resnih reakcij ali preobčutljivosti na zdravilo, prenehajte z njegovo uporabo.

Miselna pozornost

Uporaba peroralnih zaviralcev karboanhidraze lahko zmanjša sposobnost bolnika za opravljanje nalog, ki zahtevajo miselno pozornost in/ali telesno koordinacijo. Zdravilo AZARGA se absorbira sistemsko, zato se to lahko zgodi tudi pri njegovi topikalni uporabi.

Anafilaktične reakcije

Bolniki z atopičnimi boleznimi ali hudimi anafilaktičnimi reakcijami na številne različne alergene v pretekli anamnezi so lahko med jemanjem zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta bolj odzivni na večkratno izpostavljenost takim alergenom in neodzivni na običajne odmerke adrenalina, ki ga uporabljamo za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Odstop žilnice

Med uporabo zdravil za zaviranje izločanja očesne vodke (npr. timolola, acetazolamida) so poročali o odstopu žilnice po filtracijskih posegih.

Kirurška anestezija

Očesna zdravila z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko zavrejo sistemske učinke beta agonistov npr. učinke adrenalina. Če bolnik prejema timolol, mora biti o tem obveščen tudi anesteziolog.

Sočasna terapija

Učinki na očesni tlak ali znani učinki sistemskega zaviranja adrenergičnih receptorjev beta so lahko okrepljeni pri dajanju timolola bolnikom, ki že prejemajo sistemski zaviralec adrenergičnih receptorjev beta. Odziv teh bolnikov na zdravljenje je torej treba skrbno spremljati. Tudi uporaba dveh topikalnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta ali dveh lokalnih zaviralcev karboanhidraze ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralni zaviralec karboanhidraze skupaj z zdravilom AZARGA, obstaja nevarnost za aditivno delovanje z znanimi sistemskimi učinki zaviralcev karboanhidraze. Sočasne uporabe zdravila AZARGA in peroralnega zaviralca karboanhidraze niso proučevali in torej ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Učinki na oko

Izkušnje z uporabo zdravila AZARGA pri zdravljenju bolnikov s psevdoeksfoliativnim glavkomom ali pigmentnim glavkomom so omejene. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost, priporočljivo pa je tudi skrbno spremljanje očesnega tlaka.

Zdravila AZARGA še niso preskušali pri bolnikih z glavkomom ozkega zakotja, zato ga pri njih ne priporočamo.

Očesni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo suhost oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

Morebitnega vpliva brinzolamida na delovanje roženičnega endotelija še niso raziskovali pri bolnikih z okvaro roženice (še posebej pri tistih z majhnim številom endotelijskih celic). Natančneje, v raziskavah niso obravnavali bolnikov, ki nosijo kontaktne leče, zato priporočamo skrbno spremljanje teh bolnikov med uporabo brinzolamida, saj lahko zaviralci karboanhidraze vplivajo na hidracijo roženice. To lahko vodi v dekompenzacijo ter edem roženice in bi nošenje kontaktnih leč lahko povečalo tveganje za okvaro roženice. Tudi pri drugih bolnikih z okvaro roženice, npr. pri tistih s sladkorno boleznijo ali distrofijo roženice, priporočamo skrbno spremljanje bolnika.

Zdravilo AZARGA lahko uporabljajo nosilci kontaktnih leč s skrbnim spremljanjem (glejte spodaj pod 'Benzalkonijev klorid').

Benzalkonijev klorid

Zdravilo AZARGA vsebuje benzalkonijev klorid, ki lahko povzroči draženje očesa in je zanj tudi znano, da spremeni barvo mehkih kontaktnih leč. Stiku z mehкими kontaktnimi lečami se je treba izogibati. Bolnikom svetujte, naj kontaktne leče odstranijo pred vkapanjem zdravila AZARGA in naj po vkapanju počakajo še 15 minut, preden si jih spet vstavijo.

Poročali so tudi, da benzalkonijev klorid povzroča točkasto keratopatijo ali toksično ulcerozno keratopatijo ali oboje. Skrbno spremljanje je potrebno pri pogosti ali daljši uporabi.

Jetrna okvara

Zdravilo AZARGA je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja drugih zdravil z zdravilom AZARGA niso izvedli.

Zdravilo AZARGA vsebuje brinzolamid, ki je zaviralec karboanhidraze in čeprav se uporablja topikalno, se absorbira tudi sistemsko. Pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze so poročali o motnjah kislinsko-bazičnega ravnovesja. Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo AZARGA, je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralni zaviralec karboanhidraze skupaj z brinzolamid kapljicami za oko, obstaja nevarnost za aditivno delovanje z znanimi sistemskimi učinki zaviralcev karboanhidraze. Sočasna uporaba kapljic za oko, ki vsebujejo brinzolamid, in peroralnega zaviralca karboanhidraze ni priporočljiva.

Izoencimi citokroma P-450, ki so odgovorni za presnovo brinzolamida, so CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9. Pričakujemo, da bodo zaviralci izoencima CYP3A4, kot npr. ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir in troleandomicin zavirali presnovo brinzolamida preko CYP3A4. Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 svetujemo previdnost. Vendar pa je kopičenje brinzolamida malo verjetno, saj se zdravilo izloča predvsem preko ledvic. Brinzolamid ni zaviralec izoencimov citokroma P-450.

Pri sočasni uporabi očesne raztopine zaviralca adrenergičnih receptorjev beta s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatikomimetiki ali gvanetidinom obstaja možnost aditivnega delovanja, ki vodi do hipotenzije ali izrazite bradikardije ali obojega.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko zmanjšajo odziv na adrenalin, ki se uporablja za zdravljenje anafilaktičnih reakcij. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z atopijo ali anafilaksijo v pretekli anamnezi (glejte poglavje 4.4).

Med jemanjem zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta lahko pride do okrepljene hipertenzivne reakcije pri nagli odtegnitvi klonidina. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi tega zdravila s klonidinom.

Pri sočasnem zdravljenju s timololom in zaviralci izoencima CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) so poročali o okrepljeni sistemski beta blokadi (npr. zmanjšani srčni frekvenci in depresiji). Potrebna je previdnost.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko okrepijo hipoglikemično delovanje antidiabetikov. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko tudi prikrijejo znake in simptome hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Občasno so poročali o midriazi, ki se je pojavila kot posledica sočasne uporabe očesnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in adrenalina (epinefrina).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov glede uporabe očesnega brinzolamida ali timolola pri nosečnicah. Študije na živalih s sistemskim dajanjem brinzolamida so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, glejte poglavje 5.3. Zdravila AZARGA ne smete uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno potrebno. Glede zmanjšanja sistemske absorpcije zdravila glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke študije niso pokazale malformacijskih učinkov zdravila, kažejo pa tveganje za intrauterini zastoj rasti ploda pri peroralni uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so pri novorojenčkih opazili znake in simptome zavore adrenergičnih receptorjev beta (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo), če je mati uporabljala zaviralce adrenergičnih receptorjev beta do poroda. Če mati uporablja zdravilo AZARGA do poroda, je treba novorojenčka skrbno spremljati v prvih nekaj dneh življenja.

Dojenje

Ni znano, ali se očesni brinzolamid izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se brinzolamid po peroralni uporabi izloča v mleko samic, glejte poglavje 5.3.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko, vendar pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oko ni verjetno, da bodo v materino mleko prišle zadostne količine zdravila, da bi povzročile klinične simptome zaviranja adrenergičnih receptorjev beta pri dojenčku. Glede zmanjšanja sistemske absorpcije zdravila glejte poglavje 4.2.

Vendar pa tveganja za dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom AZARGA, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij za vrednotenje učinka topikalne okularne uporabe zdravila Azarga na plodnost pri človeku niso izvedli.

Neklinični podatki ne kažejo učinkov bodisi brinzolamida ali timolola na plodnost pri moških ali ženskah po peroralnem odmerjanju in tudi pri uporabi zdravila AZARGA ni pričakovati učinkov zdravila na plodnost pri moških ali ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo AZARGA ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Začasno zamegljen vid ali druge motnje vida lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Če ima po vkapanju bolnik zamegljen vid, mora počakati, da se mu vid zbistri, preden sme voziti ali upravljati s stroji.

Zaviralci karboanhidraze lahko zmanjšajo sposobnost za opravljanje del, pri katerih je potrebna miselna zbranost ali dobra telesna koordinacija ali oboje (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila varnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se v kliničnih študijah pojavili pri približno 2 % do 7 % bolnikov, so bili zamegljen vid, draženje očesa in očesna bolečina.

Seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila AZARGA in posameznih učinkovin, brinzolamida in timolola. Razvrščeni so v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) ali pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razvrstitev po organskih sistemih	Najprimernejši izraz po klasifikaciji MedDRA (v. 18.0)
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>Neznana</u> : nazofaringitis ³ , faringitis ³ , sinusitis ³ , rinitis ³
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Občasni</u> : zmanjšano število levkocitov ¹ <u>Neznana</u> : zmanjšano število eritrocitov ³ , povečana koncentracija klorida v krvi ³
Bolezni imunskega sistema	<u>Neznana</u> : anafilaksa ² , anafilaktični šok ¹ , sistemske alergijske reakcije, vključno z angioedemom ² , lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem ² , preobčutljivostjo ¹ , urtikarijo ² , pruritusom ²
Presnovne in prehranske motnje	<u>Neznana</u> : hipoglikemija ²
Psihiatrične motnje	<u>Redki</u> : nespečnost ¹ <u>Neznana</u> : halucinacije ² , depresija ¹ , izguba spomina ² , apatija ³ , depresivno razpoloženje ³ , zmanjšan libido ³ , nočne more ^{2,3} , živčnost ³
Bolezni živčevja	<u>Pogosti</u> : disgevizija ¹ <u>Neznana</u> : ishemija možgan ² , cerebrovaskularni inzult ² , sinkopa ² , okrepljeni znaki in simptomi miastenije gravis ² , somnolenca ³ , motnje motorike ³ , amnezija ³ , motnje spomina ³ , parestezija ^{2,3} , tremor ³ , hipoestezija ³ , agevzija ³ , omotica ¹ , glavobol ¹

Očesne bolezni	<u>Pogosti</u>: točkasti keratitis¹, zamegljen vid¹, očesna bolečina¹, draženje očesa¹ <u>Občasni</u>: keratitis^{1,2,3}, suho oko¹, prisotno obarvanje roženice z vitalnim barvilom¹, izcedek iz očesa¹, očesni pruritus¹, občutek tujka v očeh¹, očesna hiperemija¹, hiperemija veznice¹ <u>Redki</u>: erozija roženice¹, migljanje v sprednjem očesnem prekatu¹, fotofobija¹, povečano solzenje¹, hiperemija beločnice¹, eritem veke¹, kraste na robovih vek¹ <u>Neznana</u>: povečano razmerje med jamico in diskusom vidnega živca³, odstop žilnice po filtracijskem posegu² (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi), keratopatija³, okvara roženičnega epitelijskega sloja³, bolezen roženičnega epitelijskega sloja³, zvišan očesni tlak³, obloge na očesu³, pege na roženici³, edem roženice³, zmanjšana občutljivost roženice², konjunktivitis³, vnetje Meibomovih žlez³, diplopija^{2,3}, bleščanje³, fotopsija³, zmanjšana ostrina vida³, okvara vida¹, pterigij³, neprijeten občutek v očesu³, suhi keratokonjunktivitis³, hipoestezija očesa³, pigmentacija beločnice³, cista pod veznico³, motnje vida³, otekanje očesa³, očesna alergija³, madaroza³, bolezen očesnih vek³, edem očesnih vek¹, ptoza²
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>Neznana</u> : vertigo ³ , tinitus ³
Srčne bolezni	<u>Pogosti</u>: zmanjšan srčni utrip¹ <u>Neznana</u>: srčni zastoj², srčno popuščanje², kongestivno srčno popuščanje², atrioventrikularni blok², kardiorespiratorna striska³, angina pectoris³, bradikardija^{2,3}, nepravilen srčni utrip³, aritmija^{2,3}, palpitacije^{2,3}, tahikardija³, povečan srčni utrip³, bolečine v prsih², edem²
Žilne bolezni	<u>Občasni</u>: znižan krvni tlak¹ <u>Neznana</u>: hipotenzija², hipertenzija³, zvišan krvni tlak¹, Raynaudov fenomen², hladne dlani in stopala²
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>Občasni</u>: kašelj¹ <u>Redki</u>: orofaringealna bolečina¹, rinoreja¹ <u>Neznana</u>: bronhospazem² (predvsem pri bolnikih z obstoječo bronhospastično boleznijo), dispneja¹, astma³, epistaksa¹, prevelika bronhialna reaktivost³, draženje žrela³, kongestija nosne sluznice³, kongestija zgornjih dihalnih poti³, kapljanje izcedka po zadnji strani žrela³, kihanje³, suh nos³
Bolezni prebavil	<u>Neznana</u> : bruhanje ^{2,3} , bolečine v zgornjem delu trebuha ¹ , bolečine v trebuhu ² , diareja ¹ , suha usta ¹ , navzea ¹ , ezofagitis ³ , dispepsija ^{2,3} , neprijeten občutek v trebuhu ³ , neprijeten občutek v želodcu ³ , pogosto odvajanje blata ³ , bolezen prebavil ³ , hipoestezija ust ³ , parestezija ust ³ , napenjanje ³
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>Neznana</u> : nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter ³
Bolezni kože in podkožja	<u>Neznana</u> : Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (glejte poglavje 4.4), urtikarija ³ , makulopapulozni izpuščaj ³ , generalizirani pruritus ³ , občutek napete kože ³ , dermatitis ³ , alopecija ¹ , psoriazi podoben izpuščaj ali poslabšanje psoriaze ² , izpuščaj ¹ , eritem ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Neznana</u> : mialgija ¹ , mišični krči ³ , artralgijska bolečina ³ , bolečine v hrbtu ³ , bolečine v udih ³
Bolezni sečil	<u>Občasni</u>: prisotna kri v urinu¹ <u>Neznana</u>: ledvične bolečine³, polakisurija³
Motnje reprodukcije in dojk	<u>Neznana</u> : motnje erekcije ³ , spolne motnje ² , zmanjšana spolna slaz ²

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Občasni</u> : splošno slabo počutje ^{1,3} <u>Neznana</u> : bolečine v prsih ¹ , bolečine ³ , utrujenost ¹ , astenija ^{2,3} , neprijeten občutek v prsnem košu ³ , občutek vznemirjenosti ³ , razdražljivost ³ , periferni edem ³ , vidni ostanki zdravila ³
Preiskave	<u>Občasni</u> : povečana koncentracija kalija v krvi ¹ , povečana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi ¹

¹ neželeni učinki, ki so jih opazili za zdravilo Azarga

² dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri monoterapiji s timololom

³ dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri monoterapiji z brinzolamidom

Opis izbranih neželenih učinkov

Disgevizija (grenak ali nenavaden okus v ustih po vkapanju zdravila) je bila pogosto prijavljen sistemski neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila AZARGA v kliničnih preskušanjih. Verjetno ga povzroča prehajanje kapljic za oko v nazofarinks skozi nazolakrimalni kanal, pripisujejo pa ga brinzolamidu. Pogostnost tega pojava lahko zmanjšamo z zaprtjem nazolakrimalnega kanala ali z nežnim priprtjem veke po vkapanju zdravila (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo AZARGA vsebuje brinzolamid, ki je sulfonamidni zaviralec karboanhidraze s sistemsko absorpcijo. Uporaba sistemskih zaviralcev karboanhidraze je običajno združena s pojavom učinkov na prebavila, živčevje, kri, ledvice in presnovo. Enake vrste neželenih učinkov, kot jih pripisujejo peroralnim zaviralcem karboanhidraze, se lahko pojavljajo tudi pri topikalni uporabi.

Timolol se absorbira v sistemski krvni obtok in lahko povzroči podobne neželene učinke, kot so jih opazili pri sistemski uporabi zdravil z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Našteti neželeni učinki zajemajo tudi tiste, ki so jih opazili pri uporabi zdravil iz razreda očesnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Dodatni neželeni učinki, povezani z uporabo posameznih sestavin zdravila, ki bi se lahko pojavili tudi pri uporabi zdravila AZARGA, so vključeni v zgornjo tabelo. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po topikalni očesni uporabi je manjša kot pri sistemski uporabi. Glede zmanjšanja sistemske absorpcije zdravila glejte poglavje 4.2.

Pediatrična populacija

Zdravilo AZARGA ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o njegovi varnosti in učinkovitosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru nenamernega zaužitja prevelikega odmerka zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, lahko simptomi vključujejo bradikardijo, hipotenzijo, srčno popuščanje in bronhospazem.

Če pride do prevelikega odmerjanja zdravila AZARGA kapljice za oko, naj bo zdravljenje simptomatsko in podporno. Zaradi brinzolamida se lahko pojavijo motnje ravnovesja elektrolitov, acidoza in morda tudi učinki na osrednje živčevje. Spremljati morate serumske koncentracije elektrolitov (še posebej kalija) in pH vrednost krvi. Študije so pokazale, da se timolol ne odstranjuje zlahka z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, oznaka ATC: S01ED51

Mehanizem delovanja

Zdravilo AZARGA vsebuje dve zdravilni učinkovini: brinzolamid in timololijev maleat. Ti dve sestavini znižata zvišan očesni tlak predvsem z zmanjševanjem izločanja prekatne vodke, vendar to dosežeta z različnima načinoma delovanja. Kombiniran učinek teh dveh zdravilnih učinkovin vodi do dodatnega znižanja očesnega tlaka v primerjavi z vsako od obeh spojin posamezno.

Brinzolamid je močan zaviralec človeškega encima karboanhidraze II (CA-II), prevladujočega izoencima v očesu. Inhibicija karboanhidraze v ciliarnih izrastkih očesa zmanjša izločanje prekatne vodke, verjetno tako, da upočasni nastajanje bikarbonatnih ionov in s tem zmanjša transport natrija in tekočine.

Timolol je neselektiven zaviralec adrenergičnih receptorjev, ki nima lastnega simpatikomimetičnega delovanja, neposrednega zaviralnega delovanja na miokard ali stabilizacijskega delovanja na membrane. Tonografske in fluorofotometrične študije pri človeku kažejo, da timolol predvsem povzroča zmanjšano nastajanje prekatne vodke in rahlo poveča njeno odtekanje.

Farmakodinamični učinki

Klinični učinki

V dvanajstmesečnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo, za katere so raziskovalci menili, da bi jim koristila kombinirana terapija, in ki so imeli začetno srednjo vrednost očesnega tlaka od 25 do 27 mmHg, je bila srednja vrednost znižanja očesnega tlaka pri uporabi zdravila AZARGA dvakrat na dan od 7 do 9 mmHg. Pri vseh obiskih bolnikov so v vseh časovnih točkah dokazali, da kar zadeva srednjo vrednost znižanja očesnega tlaka, zdravilo AZARGA ni slabše od dorzolamida v odmerku 20 mg/ml s timololom v odmerku 5 mg/ml.

V šestmesečni nadzorovani klinični študiji pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo in začetno srednjo vrednostjo očesnega tlaka od 25 do 27 mmHg je srednja vrednost znižanja očesnega tlaka pri uporabi zdravila AZARGA dvakrat na dan znašala od 8 do 9 mmHg, kar je bilo do 3 mmHg več kot pri brinzolamidu v odmerku 10 mg/ml dvakrat na dan in do 2 mmHg več kot pri timololu v odmerku 5 mg/ml dvakrat na dan. Ugotovili so tudi statistično večje zmanjšanje srednje vrednosti očesnega tlaka, tako v primerjavi z brinzolamidom kot s timololom, ob vseh časovnih točkah in vseh obiskih skozi ves čas trajanja študije.

V treh nadzorovanih kliničnih študijah je bil neprijeten občutek v očesu po vkapanju zdravila AZARGA bistveno manjši kot pri uporabi dorzolamida v odmerku 20 mg/ml s timololom v odmerku 5 mg/ml.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po topikalni okularni uporabi zdravila se brinzolamid in timolol absorbirata skozi roženico in v sistemski krvni obtok. V farmakokinetični študiji so zdravi preiskovanci jemali brinzolamid (1 mg) peroralno dvakrat na dan v času 2 tednov, da bi skrajšali čas za doseganje stanja dinamičnega ravnovesja pred uvedbo zdravila AZARGA. Po odmerjanju zdravila AZARGA dvakrat na dan v času 13 tednov je bila povprečna koncentracija brinzolamida v eritrocitih v 4. tednu $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, v 10. tednu $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ in v 15. tednu $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$, kar kaže, da se je ohranjala eritrocitna koncentracija brinzolamida v stanju dinamičnega ravnovesja.

Po uporabi zdravila AZARGA je bila v stanju dinamičnega ravnovesja srednja največja plazemska koncentracija C_{max} za timolol zmanjšana za 27 %, vrednost $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ za timolol pa za 28 % (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$) v primerjavi z uporabo timolola v odmerku 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). Manjša sistemska izpostavljenost timololu po uporabi zdravila AZARGA ni bila klinično pomembna. Po vkapanju zdravila AZARGA je bila srednja vrednost C_{max} za timolol dosežena po $0,79 \pm 0,45$ urah.

Porazdelitev

Brinzolamid se zmerno veže na plazemske proteine (približno 60 %). Zaradi velike afinitete za vezavo na CA-II in v manjši meri tudi na CA-I se porazdeli pretežno v eritrocitih. Tudi njegov aktivni N-desetilni presnovek se kopiči v eritrocitih, kjer se veže predvsem na CA-I. Zaradi afinitete brinzolamida in njegovega presnovka za eritrocitni in tkivni CA so njegove plazemske koncentracije nizke.

Podatki o porazdelitvi brinzolamida v očesnih tkivih pri kuncih so pokazali, da lahko timolol izmerimo v prekatni vodki do 48 ur po uporabi zdravila AZARGA. V človeški plazmi najdemo timolol do 12 ur po uporabi zdravila AZARGA pri doseženem stanju dinamičnega ravnovesja.

Biotransformacija

Med presnovne poti za presnovo brinzolamida sodijo N-dealkilacija, O-dealkilacija in oksidacija N-propilne stranske verige. Glavni presnovek brinzolamida pri človeku je N-desetilbrinzolamid, ki se tudi veže na CA-I v prisotnosti brinzolamida in se kopiči v eritrocitih. *In vitro* študije kažejo, da se brinzolamid presnavlja predvsem z izoencimom CYP3A4, pri njegovi presnovi pa sodelujejo še najmanj štirje drugi izoencimi (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9).

Timolol se presnavlja po dveh poteh. Ena vodi do nastanka etanolaminske stranske verige na tiadiazolnem obroču, druga pa do nastanka etanolne stranske verige na morfolinskem dušiku in druge podobne stranske verige s karbonilno skupino sosedno od dušika. Presnova timolola poteka predvsem s pomočjo izoencima CYP2D6.

Izločanje

Brinzolamid se izloča predvsem preko ledvic (približno 60 %). Približno 20 % odmerka se izloči s sečem v obliki presnovka. Tako v seču najdemo predvsem brinzolamid in N-desetil-brinzolamid poleg N-desmetoksipropilnih in O-desmetilnih presnovkov, ki pa so prisotni le v sledovih (<1 %).

Timolol in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Približno 20 % odmerka timolola se izloči s sečem v nespremenjeni obliki, preostanek pa v obliki presnovkov. Plazemska razpolovna doba $t_{1/2}$ timolola po uporabi zdravila AZARGA je 4,8 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Brinzolamid

Predklinični podatki za brinzolamid na osnovi toksičnosti pri enkratnem odmerku, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in topikalne okularne uporabe zdravila v študijah draženja oči, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije razvojne toksičnosti pri kuncih z uporabo peroralnih odmerkov brinzolamida do 6 mg/kg/dan (214-kratnik priporočenega kliničnega dnevnega odmerka 28 µg/kg/dan) niso pokazale nobenih učinkov na razvoj ploda kljub veliki toksičnosti zdravila za samice. Podobne študije pri podganah so pokazale nekoliko zmanjšano osifikacijo lobanje in sternalnih reber plodov pri samicah četveronožcev, ki so prejemale brinzolamid v odmerkih po 18 mg/kg/dan (642-kratnik priporočenega kliničnega dnevnega odmerka), vendar ne pri odmerku 6 mg/kg/dan. Te izsledke so dobili pri odmerkih, ki so povzročili metabolno acidozo ter zmanjšano pridobivanje telesne mase pri samicah in zmanjšano telesno maso plodov. Od odmerka odvisno zmanjšanje telesne mase plodov so opazili pri mladičih samic, ki so prejemale brinzolamid peroralno, od majhnega zmanjšanja (približno 5-6 %) pri odmerku 2 mg/kg/dan, do skoraj 14 % zmanjšanja pri odmerku 18 mg/kg/dan. Med dojenjem je odmerek brez neželenih učinkov pri mladičih znašal 5 mg/kg/dan.

Timolol

Predklinični podatki za timolol na osnovi toksičnosti pri enkratnem odmerku, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in topikalne okularne uporabe zdravila v študijah draženja oči, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije toksičnosti timolola za razmnoževanje so pokazale zapoznelo osifikacijo pri podganjih plodovih, brez neželenih učinkov na poporodni razvoj (pri odmerku 50 mg/kg/dan oziroma pri 3500-kratniku kliničnega dnevnega odmerka 14 µg/kg/dan) in povečano pogostnost resorpcije ploda pri kuncih (pri odmerku 90 mg/kg/dan oziroma pri 6400-kratniku kliničnega dnevnega odmerka).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Benzalkonijev klorid,
manitol (E421),
karbopol 974P,
tiloksapol,
dinatrijev edetat,
natrijev klorid,
klorovodikova kislina ali natrijev hidroksid ali oboje (za prilagoditev pH),
prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

4 tedne po prvem odprtju

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml okrogli neprozorni kapalni vsebniki iz polietilena nizke gostote s kapalnim delom in belo polipropilensko navojno zaporko, ki vsebujejo po 5 ml suspenzije.

Škatle z 1 ali 3 kapalnimi vsebniki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/08/482/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. november 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 26. avgust 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. oktober 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>