

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, suspensio

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi ml suspensiota sisältää 10 mg brintsolamidia ja timololimaleaattia, joka vastaa 5 mg:aa timololia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml suspensiota sisältää 0,10 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Silmätipat, suspensio (silmitipat)

Valkoinen tai lähes valkoinen homogeeninen suspensio, pH noin 7,2.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Silmänsisäisen paineen pienentämiseksi aikuispotilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio ja joilla monoterapia ei alenna silmänsisäistä painetta riittävästi (ks. kohta 5.1).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Annostus

Aikuiset, mukaan lukien iäkkäät

Annos on yksi tippa Azarga-valmistetta hoidettavan silmän tai hoidettavien silmien sidekalvopussiin kahdesti vuorokaudessa.

Systeemistä imeytymistä voidaan vähentää käyttämällä nasolakrimaalista okklusiota tai pitämällä silmät kiinni. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Jos potilas jättää yhden annoksen ottamatta, on hoitoa jatkettava antamalla seuraava annos hoitosuunnitelman mukaisesti. Kokonaisvuorokausiannos ei saa ylittää yhtä tippaa hoidettavaan silmään tai hoidettaviin silmiin kahdesti vuorokaudessa.

Jos jokin toinen silmänpainetaudin hoitoon tarkoitettu lääkevalmiste korvataan Azarga-valmisteella, on toinen lääkevalmiste lopetettava ja Azarga aloitettava seuraavana päivänä.

Erityisryhmät

*Pediatriset potilaat*

Azarga-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

### *Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty tutkimuksia Azarga-valmisteella eikä timololi 5 mg/ml-silmätipoilla. Maksan vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien annostusta ei tarvitse muuttaa. Azarga-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) tai potilailla, joilla on hyperkloreeminen asidoosi (ks. kohta 4.3). Koska brintsolamidi ja sen pääasiallinen metaboliitti erittyvät ensisijaisesti munuaisteitse, Azarga on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Azarga-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

Silmään.

Potilaita on neuvottava ravistamaan pulloa hyvin ennen käyttöä. Jos korkista avaamisen yhteydessä irtoava sinettirengas on löysällä korkin poistamisen jälkeen, pitää se irrottaa ennen valmisteen käyttämistä.

Jotta tippapullon kärki ja pullossa oleva suspensio eivät kontaminoituisi, on noudatettava varovaisuutta, jottei tippapullon kärki koskettaisi silmäluomia, silmänympärysalueita eikä muita pintoja. Potilasta on opastettava pitämään pullo hyvin suljettuna, kun pulloa ei käytetä.

Jos käytössä on useita paikallisesti silmään annosteltavia lääkevalmisteita, on valmisteiden annon välillä oltava vähintään 5 minuutin aikaväli. Silmävoiteet on annosteltava viimeiseksi.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys muille beetasalpaajille
- Yliherkkyys sulfonamideille (ks. kohta 4.4)
- Reaktiivinen keuhkosairaus, mukaan lukien vaikea keuhkoastma tai anamnestinen vaikea keuhkoastma tai vaikea keuhkohtaumatauti
- Sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sino-atriaalinen katkos, II ja III asteen eteis-kammiokatkos, jota ei säädellä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta tai kardiogeeninen sokki
- Vaikea allerginen nuha
- Hyperkloreeminen asidoosi (ks. kohta 4.2)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Systemiset vaikutukset

- Brintsolamidi ja timololi imeytyvät systeemisesti. Johtuen valmisteen sisältämän timololin beta-adrenergisesta salpausominaisuudesta samantyyppisiä kardiiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa, kuin systeemisesti annosteltaessa. Systemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).
- Kaikkien sulfonamidijohdannaisten aiheuttamia yliherkkyysreaktioita voi ilmetä Azarga-valmistetta saavilla potilailla, koska se imeytyy systeemisesti.

#### Sydänhäiriöt

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetaln angina tai sydämen vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoitoa on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkehoitoa harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen ja haittavaikutusten takia.

Koska beetasalpaajat vaikuttavat johtumisaikaan, niitä on annettava varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen katkos.

#### Verisuonistohäiriöt

Potilaita, joilla on vakava ääreisverenkiertohäiriö (s.o. vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä), on lääkittävä varoen.

#### Kilpirauhasen liikatoiminta

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet.

#### Lihasjeikkous

Beeta-adrenergisten salpaavien lääkevalmisteiden on raportoitu aiheuttavan lihasjeikkoutta, joka muistuttaa tiettyjä lihasjeikkoustaudin oireita (joita ovat esim. diploopia, riippuluomi ja yleinen lihasjeikkous).

#### Hengitystiehäiriöt

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen.

Azargaa pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD) ja vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

#### Hypoglykemia/diabetes

Beetasalpaajia on annettava varoen potilaille, joilla voi spontaanisti ilmetä hypoglykemiaa, tai epävakaa diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet.

#### Happo-emästasapainon häiriöt

Azarga sisältää brintsolamidia, joka on sulfonamidi. Kun valmistetta käytetään paikallisesti, saattaa esiintyä samanlaisia haittavaikutuksia kuin sulfonamidien käytön yhteydessä. Happo-emästasapainon häiriöitä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet oraalisia karboanhydraasin estäjiä. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä mahdollisen metabolisen asidoosin riskin vuoksi varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminnan riski. Jos potilaalla ilmenee vakavia reaktioita tai yliherkkyyttä, tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava.

#### Henkinen vireystila

Suun kautta otettavat karboanhydraasin estäjät saattavat heikentää potilaiden kykyä suoriutua riittävää vireystilaa ja/tai fyysisistä koordinaatiokykyä edellyttävistä tehtävistä. Azarga imeytyy systeemisesti, ja siksi tällaista saattaa esiintyä paikallisenkin käytön yhteydessä.

#### Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoitoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistuksella eikä vastetta saada anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniannoksilla.

#### Suonikalvon irtauma

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

#### Kirurginen anestesia

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien, esim. adrenaliinin, vaikutukset. Anestesia-ääkärille pitää kertoa, jos potilas on saanut timololia.

#### Muut samanaikaiset lääkkeet

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia annetaan potilaalle, joka ennestään käyttää suun kautta otettavia beetasalpaajia. Tällaisen potilaan vastetta tulee tarkkailla tiiviisti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Karboanhydraasin eston tunnetut systeemivaikutukset voivat johtaa additiiviseen vaikutukseen potilailla, jotka saavat jo suun kautta otettavaa karboanhydraasin estäjää ja Azargaa. Azargan ja suun kautta otettavan karboanhydraasin estäjän yhteiskäyttöä ei ole tutkittu, eikä sitä suositella (ks. kohta 4.5).

#### Silmävaikutukset

On vain vähän kokemusta Azargan käytöstä potilailla, joilla on pseudoeksfoliatiivinen glaukooma tai pigmenttiglaukooma. Tämän potilasryhmän hoidossa on oltava varovainen ja silmänpaineen seuraamista tarkoin suositellaan.

Azarga-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma, eikä sen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon suositella.

Silmään annettavat beetasalpaajat saattavat aiheuttaa silmien kuivumista. Potilaita, joilla on sarveiskalvosairaus, on lääkittävä varoen.

Brintsolamidin mahdollista merkitystä sarveiskalvon endoteelifunktiolle ei ole tutkittu potilailla, joilla sarveiskalvo on heikentynyt (etenkin potilailla, joilla on pieni endoteelisolujen määrä). Erityisesti piilolinssijä käytettäviä potilaita ei ole tutkittu ja näiden potilaiden huolellista seuranta suositellaan brintsolamidia käytettäessä, sillä karboanhydraasinestäjät saattavat vaikuttaa sarveiskalvon hydraatioon. Tämä voi johtaa sarveiskalvon dekompensointiin ja turvotukseen, ja piilolinssien käyttö saattaa lisätä sarveiskalvohaittojen riskiä. Suositetaan tarkkaa seuranta, jos potilaalla on heikentynyt sarveiskalvo, esimerkiksi diabeteksen tai sarveiskalvodystrofian vuoksi.

Azarga-valmistetta voidaan käyttää piilolinssien kanssa, kunhan potilaan tilaa tarkkaillaan huolellisesti (ks. alla ”Bentsalkoniumkloridi”-kohta).

#### Bentsalkoniumkloridi

Azarga sisältää bentsalkoniumkloridia, joka saattaa ärsyttää silmää ja jonka tiedetään värjäävän pehmeitä piilolinssijä. Siksi valmisteen ja pehmeiden piilolinssien välistä kontaktia on syytä välttää. Potilaita on neuvottava poistamaan piilolinssit ennen Azarga-valmisteen käyttöä ja odottamaan 15 minuuttia lääkkeen tiputtamisen jälkeen ennen piilolinssien uudelleen paikalleenasettamista.

Bentsalkoniumkloridin on myös raportoitu aiheuttaneen pistekeratopatiaa ja/tai haavaista keratopatiaa. Tarkka seuranta on aiheellista, jos valmistetta käytetään usein tai pitkään.

#### Maksan vajaatoiminta

Azarga-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Azarga-valmisteella .

Azarga sisältää brintsolamidia, joka on karboanhydraasinestäjä ja joka imeytyy systeemivierinkiertoön myös paikallisesti käytettäessä. Suun kautta otettavilla karboanhydraasinestäjillä on raportoitu happo-emästäsapainon häiriöitä. Azargaa käyttävillä potilailla voi esiintyä yhteisvaikutuksia.

Karboanhydraasin eston tunnetut systeemivaikutukset voivat lisääntyä potilailla, jotka saavat jo suun kautta otettavaa karboanhydraasin estäjää ja brintsoliamidisilmätippoja. Brintsolamidia sisältävien silmätippojen ja suun kautta otettavan karboanhydraasin estäjän yhteiskäyttöä ei suositella.

Brintsolamidin metaboliasta vastaavat sytokromi P-450-isoentsyymit ovat mm.

CYP3A4 (pääasiallinen), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9. On odotettavissa, että CYP3A4-inhibiittorit kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, klotrimatsoli, ritonaviiri ja troleandromysiini inhiboivat brintsolamidin CYP3A4-välitteistä metaboliaa. Siksi suositetaan varovaisuutta, jos CYP3A4-isoentsyymien inhibiittoreita käytetään samanaikaisesti Azarga-valmisteen kanssa. On

kuitenkin epätodennäköistä, että brintsolamidi kumuloituu, koska yhdiste poistuu pääasiassa munuaisten kautta. Brintsolamidi ei inhiboi sytokromi P-450-isoentsyymejä.

Hypotensioon ja/tai ilmeiseen bradykardiaan johtavia additiivisia vaikutuksia voi mahdollisesti ilmetä, kun silmään annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta annettavien kalsiuminestäjien, beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden, (kuten amiodaroni), digitalisglykosidien, parasympatomimeettien tai guanetidiinin kanssa.

Beetasalpaajat voivat heikentää vastetta anafylaktisten reaktioiden hoidossa käytettävälle adrenaliinille. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisilla potilailla, joilla on ollut aiemmin atopiia tai anafylaksiaa (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat voivat voimistaa klonidiinin äkilliseen lopettamiseen liittyvää verenpaineen nousua. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen yhdessä klonidiinin kanssa. Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kinidiini, fluoksetiini ja paroksetiini) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota). Harkintaa suositellaan.

Beetasalpaajat saattavat tehostaa diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Beetasalpaajat voivat peittää hypoglykemiaan liittyvät oireet ja löydökset (ks. kohta 4.4).

Ajoittain on raportoitu samanaikaisesti silmään annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin (epinefriini) käytöstä aiheutuvaa mydriasiaa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa riittävää tietoa paikallisesti annettavan brintsolamidin ja timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Brintsolamidilla suoritetuissa eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta systeemisen antamisen jälkeen (ks. kohta 5.3). Azargaa ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole tullut ilmi epämuodostumia, mutta ne osoittavat, että on olemassa riski sikiön kasvun hidastumiseen, kun beetasalpaajia annetaan suun kautta. Lisäksi beetasalpaajien oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Azargaa annetaan synnytykseen asti, on vastasyntyntä tarkkaan seurattava ensipäivien aikana.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö paikallisesti annettava brintsolamidi äidinmaitoon. Eläinkokeissa on havaittu, että brintsolamidi erittyy rintamaitoon suun kautta annettuna (ks. kohta 5.3).

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Silmätipossa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus äidinmaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpaajien oireita vastasyntyneellä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Azarga-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Silmään annettavan Azarga-paikallishoidon vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen arvioivia tutkimuksia ei ole tehty.

Ei-kliinisissä tiedoissa ei ole viitteitä siitä, että suun kautta otetulla brintsolamidilla tai timololilla olisi vaikutusta miesten tai naisten hedelmällisyyteen. Azargan käytön ei oleteta vaikuttavan miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Azarga-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tilapäinen näön sumentuminen tai muut näköaistin häiriöt voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos näkö sumentuu tippoja silmään tiputettaessa, potilaan tulee odottaa näön kirkastumista, ennen kuin ajaa autoa tai käyttää koneita.

Karboanhydraasineistäjät saattavat heikentää potilaiden kykyä suorittaa tehtäviä, jotka edellyttävät henkistä valppautta ja/tai fyysistä koordinaatiota (ks. kohta 4.4).

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat näön sumentuminen, silmä-ärsytys ja silmäkipu, joita esiintyi noin 2–7 prosentilla potilaista.

##### Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa ja Azarga-valmisteen ja sen yksittäisten ainesosien, brintsolamidin ja timololin, markkinoilletulon jälkeisessä käytössä, ja niiden esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>MedDRA:n mukainen termi (versio 18.0)</b>
Infektiot	<u>Tuntematon</u> : nenänielun tulehdus <sup>3</sup> , nielutulehdus <sup>3</sup> , nenän sivuonteloiden tulehdus <sup>3</sup> , nuha <sup>3</sup>
Veri ja imukudos	<u>Melko harvinainen</u> : valkosolun määrän pieneneminen <sup>1</sup> <u>Tuntematon</u> : vähentynyt punasolujen lukumäärä <sup>3</sup> , veren kloridipitoisuuden kasvu <sup>3</sup>
Immuunijärjestelmä	<u>Tuntematon</u> : anafylaksia <sup>2</sup> , anafylaktinen sokki <sup>1</sup> , systeemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien angioedeema <sup>2</sup> , paikallinen ja laajalle levinnyt ihottuma <sup>2</sup> , yliherkkyys <sup>1</sup> , nokkosihottuma <sup>2</sup> , kutina <sup>2</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Tuntematon</u> : hypoglykemia <sup>2</sup>
Psyykkiset häiriöt	<u>Harvinainen</u> : unettomuus <sup>1</sup> <u>Tuntematon</u> : depressio <sup>1</sup> , muistinmenetyks <sup>2</sup> , apatia <sup>3</sup> , masentunut mieliala <sup>3</sup> , heikentynyt libido <sup>3</sup> , painajaiset <sup>2,3</sup> , hermostuneisuus <sup>3</sup>
Hermosto	<u>Yleinen</u> : makuhäiriö <sup>1</sup> <u>Tuntematon</u> : aivojen hapenpuute <sup>2</sup> , aivoverenkiertohäiriö <sup>2</sup> , synkopee <sup>2</sup> , myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen <sup>2</sup> , uneliaisuus <sup>3</sup> , motorisen toiminnan häiriö <sup>3</sup> , muistinmenetyks <sup>3</sup> , heikentynyt muisti <sup>3</sup> , parestesia <sup>2,3</sup> , vapina <sup>3</sup> , heikentynyt tuntoaistimus <sup>3</sup> , makuaistimuksen menetys <sup>3</sup> , pyöräytys <sup>1</sup> , päänsärky <sup>1</sup>
Silmät	<u>Yleinen</u> : pistemäinen sarveiskalvotulehdus <sup>1</sup> , näön sumentuminen <sup>1</sup> , silmäkipu <sup>1</sup> , silmä-ärsytys <sup>1</sup> <u>Melko harvinainen</u> : sarveiskalvotulehdus <sup>1,2,3</sup> , silmän kuivuminen <sup>1</sup> , sarveiskalvon värjäytyminen vitaalivärillä <sup>1</sup> , silmän vuotaminen <sup>1</sup> , silmän kutina <sup>1</sup> , rikantunne silmissä <sup>1</sup> , silmän verekkyyks <sup>1</sup> , sidekalvon verekkyyks <sup>1</sup> <u>Harvinainen</u> : sarveiskalvon eroosio <sup>1</sup> , etukammion valotie <sup>1</sup> , valonarkuus <sup>1</sup> , lisääntynyt kyynelvuoto <sup>1</sup> , kovakalvon verekkyyks <sup>1</sup> ,

	<p>silmäluomen punoitus<sup>1</sup>, karstan muodostuminen silmäluomen reunaan<sup>1</sup></p> <p><u>Tuntematon</u>: suurentunut näköhermon nystyn kuopan ja näköhermon nystyn välinen suhde<sup>3</sup>, suonikalvon irtauma filtroivan silmäleikkauksen jälkeen<sup>2</sup> (ks. kohta 4.4), keratopatia<sup>3</sup>, sarveiskalvon epiteelipuutos<sup>3</sup>, sarveiskalvon epiteelin häiriö<sup>3</sup>, silmänpaineen nousu<sup>3</sup>, saostumia silmässä<sup>3</sup>, sarveiskalvon väärytyminen<sup>3</sup>, sarveiskalvon turvotus<sup>3</sup>, sarveiskalvon tuntoherkkyyden heikkeneminen<sup>2</sup>, sidekalvotulehdus<sup>3</sup>, Meibomin rauhasen tulehdus<sup>3</sup>, kahtena näkeminen<sup>2,3</sup>, häikäisy<sup>3</sup>, fotopsia<sup>3</sup>, heikentynyt näöntarkkuus<sup>3</sup>, näköhäiriö<sup>1</sup>, siipikalvo<sup>3</sup>, epämukava tunne silmässä<sup>3</sup>, kyynelvajauksesta johtuva sarveis- ja sidekalvon tulehdus (keratoconjunctivitis sicca)<sup>3</sup>, alentunut tuntoaistimus silmässä<sup>3</sup>, kovakalvon pigmentaatio<sup>3</sup>, sidekalvonalainen kysta<sup>3</sup>, näköaistin häiriö<sup>3</sup>, silmän turvotus<sup>3</sup>, silmäallergia<sup>3</sup>, silmäripsien tai kulmakarvojen menetys (madaroosi)<sup>3</sup>, silmäluomen häiriö<sup>3</sup>, silmäluomen turvotus<sup>1</sup>, riippuluomi<sup>2</sup></p>
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Tuntematon</u> : huimaus <sup>3</sup> , tinnitus <sup>3</sup>
Sydän	<p><u>Yleinen</u>: sydämen sykkeen hidastuminen<sup>1</sup></p> <p><u>Tuntematon</u>: sydänpysähdys<sup>2</sup>, sydämen vajaatoiminta<sup>2</sup>, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta<sup>2</sup>, eteis-kammiokatkos<sup>2</sup>, kardiorespiratorinen vajaus<sup>3</sup>, rasisrintakipu<sup>3</sup>, sydämen harvallyöntisyys<sup>2,3</sup>, epäsäännöllinen syke<sup>3</sup>, rytmihäiriö<sup>2,3</sup>, sydämen tykytys<sup>2,3</sup>, sydämen tiheälyöntisyys<sup>3</sup>, nopeutunut syke<sup>3</sup>, rintakipu<sup>2</sup>, turvotus<sup>2</sup></p>
Verisuonisto	<p><u>Melko harvinainen</u>: verenpaineen lasku<sup>1</sup></p> <p><u>Tuntematon</u>: hypotensio<sup>2</sup>, hypertensio<sup>3</sup>, verenpaineen nousu<sup>1</sup>, Raynaud'n tauti<sup>2</sup>, kylmät kädet ja jalat<sup>2</sup></p>
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	<p><u>Melko harvinainen</u>: yskä<sup>1</sup></p> <p><u>Harvinainen</u>: suu-nielukipu<sup>1</sup>, voimakas nuha<sup>1</sup></p> <p><u>Tuntematon</u>: bronkospasmi<sup>2</sup> (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus), hengenahdistus<sup>1</sup>, astma<sup>3</sup>, nenäverenvuoto<sup>1</sup>, keuhkoputken hyperaktiiviteetti<sup>3</sup>, kurkun ärsytys<sup>3</sup>, nenän tukkoisuus<sup>3</sup>, ylähengitysteiden tukkoisuus<sup>3</sup>, nenän takaosan eritteiden valuminen nieluun<sup>3</sup>, aivastelu<sup>3</sup>, nenän kuivuus<sup>3</sup></p>
Ruoansulatuselimistö	<p><u>Tuntematon</u>: oksentaminen<sup>2,3</sup>, ylävatsakipu<sup>1</sup>, vatsakipu<sup>2</sup>, ripuli<sup>1</sup>, suun kuivuminen<sup>1</sup>, pahoinvointi<sup>1</sup>, ruokatorvitulehdus<sup>3</sup>, ruoansulatushäiriö<sup>2,3</sup>, epämiellyttävä tunne vatsan alueella<sup>3</sup>, epämiellyttävä tunne mahassa<sup>3</sup>, tihentynyt suolen toiminta<sup>3</sup>, mahasuolikanavan häiriö<sup>3</sup>, suun heikentynyt tuntoaistimus<sup>3</sup>, suun tuntuhäiriöt<sup>3</sup>, ilmavaivat<sup>3</sup></p>
Maksa ja sappi	<u>Tuntematon</u> : poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset <sup>3</sup>
Iho ja ihonalainen kudus	<p><u>Tuntematon</u>: nokkosihottuma<sup>3</sup>, makulopapulaarinen ihottuma<sup>3</sup>, yleistynyt kutina<sup>3</sup>, ihon kireyden tunne<sup>3</sup>, dermatiitti<sup>3</sup>, hiustenlähtö<sup>1</sup>, psoriaasin tyyppinen ihottuma tai psoriaasin paheneminen<sup>2</sup>, ihottuma<sup>1</sup>, punoitus<sup>1</sup></p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Tuntematon</u> : myalgia <sup>1</sup> , lihasspasmit <sup>3</sup> , nivelkipu <sup>3</sup> , selkäkipu <sup>3</sup> , raajakipu <sup>3</sup>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><u>Melko harvinainen</u>: verivirtsaisuus<sup>1</sup></p> <p><u>Tuntematon</u>: munuaiskipu<sup>3</sup>, tiheä virtsaamisen tarve<sup>3</sup></p>
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Tuntematon</u> : erektiohäiriö <sup>3</sup> , seksuaaliset toimintahäiriöt <sup>2</sup> , libidon heikkeneminen <sup>2</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><u>Melko harvinainen</u>: huonovointisuus<sup>1,3</sup></p> <p><u>Tuntematon</u>: rintakipu<sup>1</sup>, kipu<sup>3</sup>, uupumus<sup>1</sup>, heikkous<sup>2,3</sup>, epämukava tunne rinnassa<sup>3</sup>, rauhaton olo<sup>3</sup>, ärtyneisyys<sup>3</sup>, perifeerinen turvotus<sup>3</sup>,</p>



	lääkejäämät <sup>3</sup>
Tutkimukset	<u>Melko harvinainen</u> : veren kaliumpitoisuuden lisääntyminen <sup>1</sup> , veren laktaattidehydrogenaasin pitoisuuden lisääntyminen <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Azargan käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

<sup>2</sup> Muut haittavaikutukset, joita on havaittu timololimonoterapiassa / PhVWP:n vaatimusten mukaisesti

<sup>3</sup> Muut haittavaikutukset, joita on havaittu brintsolamidimonoterapiassa

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Makuhäiriötä (dysgeusia eli kitkerä tai epätavallinen maku suussa silmätipan käytön jälkeen) raportoitiin usein systeemisenä haittavaikutuksena, joka liittyi Azarga-valmisteeseen käyttöön kliinisessä lääketutkimuksessa. Todennäköisesti tämä haitta johtuu siitä, että silmätippoja pääsee kulkeutumaan nenänieluun kyynelkanavaa myöten ja vaikutus johtuu brintsolamidista. Tätä haittaa voidaan vähentää painamalla kevyesti kyynelkanavaa tai varovaisesti sulkemalla silmäluomet silmätippojen annon jälkeen (ks. kohta 4.2).

Azarga sisältää brintsolamidia, joka on systeemisesti imeytyvä sulfonamidiryhmään kuuluva karboanhydraasin estäjä. Tavalliset, systeemisesti käytettäviin karboanhydraasin estäjiin liitettävät haittavaikutukset ovat maha-suolikanavan haitat, hermoston haitat, hematologiset haitat sekä munuaisiin ja aineenvaihduntaan liittyvät haitat. Samantyyppisiä haittavaikutuksia, jotka liittyvät suun kautta otettaviin karboanhydraasin estäjiin, saattaa esiintyä myös paikallisesti käytettävillä karboanhydraasin estäjillä.

Timololi imeytyy systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajalääkevalmisteita käytettäessä. Listattuihin haittavaikutuksiin sisältyy silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä nähdyt luokkavaikutukset. Yllä olevassa taulukossa on muita Azargan käytön yhteydessä mahdollisesti esiintyviä haittavaikutuksia, joita on esiintynyt valmisteen yksittäisten vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa, kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemisen imeytymisen vähentämisestä on lisätietoja kohdassa 4.2.

#### Pediatriset potilaat

Azarga-valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska tietoa valmisteen turvallisuudesta ja tehosta ei ole.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Jos valmistetta niellään vahingossa, beetasalpaajan yliannostuksen oireita voivat olla bradykardia, hypotensio, sydämen vajaatoiminta ja bronkospasmi.

Jos tapahtuu Azarga-silmätippojen yliannostus, hoidon tulee olla oireenmukaista ja supportiivista. Elektrolyyttihäiriöitä, asidoosia ja mahdollisesti keskushermostovaikutuksia saattaa ilmetä brintsolamidin vuoksi. Seerumin elektrolyyttitasoja (erityisesti kaliumpitoisuutta) sekä veren pH arvoja on syytä seurata. Tutkimukset ovat osoittaneet, ettei timololi poistu helposti dialyysissä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmälääkkeet, glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet.

ATC-koodi: S01ED51

### Vaikutusmekanismi

Azargassa on kaksi vaikuttavaa ainetta: brintsolamidi ja timololimaleaatti. Nämä kaksi aineosaa laskevat kohonnuttua silmänsisäistä painetta ensisijaisesti vähentämällä etukammionesteen eritystä mutta tämä tapahtuu eri mekanismein. Näiden kahden vaikuttavan aineen yhteinen vaikutus lisää silmänsisäisen paineen laskua enemmän kuin kumpikaan osatekijä yksinään.

Brintsolamidi on voimakas ihmisen karboanhydraasi-II:n (CA-II) estäjä; kyseessä on silmässä vallitsevasti esiintyvä isoentsyymi. Karboanhydraasin esto silmän processus ciliariksessa vähentää etukammionesteen eritystä, oletettavasti hidastamalla bikarbonaatti-ionien muodostumista, jolloin natriumin ja nesteen kuljetus vähenee.

Timololi on epäselektiivinen adrenergisen järjestelmän salpaaja, jolla ei ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta, suoraa sydänlihasta lamaavaa vaikutusta eikä membraaneja stabiloivaa vaikutusta. Ihmisillä tehdyt tonografiset ja fluorofotometriset tutkimukset viittaavat siihen, että sen vallitseva vaikutus liittyy etukammionesteen vähentyneeseen muodostumiseen ja ulosvirtauksen lievään lisääntymiseen.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### *Kliiniset vaikutukset:*

12 kuukautta kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä lääketutkimuksessa, johon osallistui avokulma-glaukoomaa tai silmän hypertensiota sairastavia potilailta ja jotka tutkijan mielestä saattoivat hyötyä yhdistelmähoidosta ja joiden keskimääräinen silmänpaineen lähtöarvo oli 25-27 mmHg, kahdesti vuorokaudessa annettu Azarga laski silmänpainetta keskimäärin 7–9 mmHg. Azarga todettiin vähintään yhtä tehokkaaksi (non-inferiority) kuin dortsolamidi 20 mg/ml + timololi 5 mg/ml silmänpaineen laskun keskiarvon perusteella kaikkina ajankohtina ja kaikkien käyntien yhteydessä.

Kuusi kuukautta kestäneessä kontrolloidussa lääketutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio ja keskimääräinen silmänpaineen lähtöarvo 25–27 mmHg, kahdesti vuorokaudessa annettu Azarga laski silmänpainetta keskimäärin 7–9 mmHg. Paine laski jopa 3 mmHg enemmän kuin kahdesti vuorokaudessa annetulla brintsolamidilla (10 mg/ml) ja jopa 2 mmHg enemmän kuin kahdesti vuorokaudessa annetulla timololilla (5 mg/ml). Silmänpaineen keskiarvon lasku oli tilastollisesti suurempi kuin brintsolamidia tai timololia käytettäessä kaikkina ajankohtina ja kaikilla käynneillä koko tutkimuksen ajan.

Kolmessa kontrolloidussa kliinisessä lääketutkimuksessa ilmeni, että Azargan silmään tiputukseen liittyvä silmän epämukavuus oli vähäisempää kuin dortsoliamidi 20 mg/ml + timololi 5 mg/ml-valmisteella.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Silmään paikallisesti annettu brintsolamidi ja timololi imeytyvät sarveiskalvon läpi systeemiseen verenkiertoon. Farmakokinetiikkaa koskevassa tutkimuksessa terveet koehenkilöt saivat suun kautta 1 mg brintsolamidia kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan tavoitteena lyhentää vakaan tilan saavuttamiseen tarvittavaa aikaa ennen Azargan käytön aloittamista. Kun Azargana oli annettu 13 viikon ajan kaksi kertaa vuorokaudessa, oli punasolujen brintsolamidipitoisuus keskimäärin  $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$  neljän viikon kohdalla,  $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$  10 viikon kohdalla ja  $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$  15 viikon kohdalla. Tämä tulos viittaa siihen, että punasolujen brintsolamidipitoisuus oli vakaa.

Azarga-valmisteen annossa saavutetussa vakaassa tilassa timololin keskimääräinen plasman  $C_{\text{max}}$ -arvo oli 27 % pienempi ja  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ -arvo 28 % pienempi ( $C_{\text{max}}$ :  $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$  ja  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$ ) kuin annettaessa pelkkää timololia 5 mg/ml ( $C_{\text{max}}$ :  $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$  ja  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$ ). Pienempi systeeminen altistuminen timololille Azarganannon

jälkeen ei ole kliinisesti merkitsevää. Timololin keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo saavutettiin 0,79 ± 0,45 tuntia Azargan annon jälkeen.

#### Jakautuminen

Brintsolamidi sitoutuu kohtuullisesti plasman proteiineihin (n. 60 %). Se siirtyy punasoluihin, koska sillä on korkea affiniteetti CA-II:een ja vähemmässä määrin CA-I:een. Brintsolamidin aktiivinen N-desetyylimetaboliitti kumuloituu myös punasoluihin, jossa se sitoutuu ensisijaisesti CA-I:een. Koska brintsolamidilla ja sen metaboliitilla on suuri affiniteetti punasoluihin ja kudskarboanhydraasiin, ovat näiden yhdisteiden pitoisuudet plasmassa pieniä.

Kaneilla tehdyissä tutkimuksissa selvitettiin timololin jakautumista silmän kudoksiin. Timololipitoisuuksia voidaan mitata kammionesteestä vielä 48 tuntia Azarga-valmisteiden annon jälkeen. Vakaassa tilassa timololia on ihmisplasmassa vielä 12 tuntia Azarga-valmisteiden annon jälkeen.

#### Biotransformaatio

Brintsolamidin metabolinen reitti käsittää N-dealkylaation, O-dealkylaation ja oksidaation, jotka kohdistuvat brintsolamidin N-propyyilisivuketjuun. Ihmisellä brintsolamidin pääasiallinen metaboliitti on N-desetyylibrintsolamidi, joka myös sitoutuu CA-I:een brintsolamidin läsnä ollessa ja kumuloituu punasoluihin. *In vitro* -tutkimusten mukaan brintsolamidin metaboliaan osallistuu lähinnä CYP3A4-isoentsyymi sekä ainakin neljä muuta isoentsyymiä (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9).

Timololi metaboloituu kahta reittiä pitkin. Toinen reitti tuottaa etanoliamiinisivuketjun brintsolamidin tiadiatsolirenkaseen. Toinen reitti tuottaa etanolisivuketjun morfoliinityyppeen ja toisen samanlaisen sivuketjun, joka sisältää karbonyyliryhmän typen vieressä. Timololi metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n kautta.

#### Eliminaatio

Brintsolamidi erittyy pääasiassa munuaisten kautta (n. 60 %). Noin 20 % annoksesta erittyy virtsaan metaboloituneena. Brintsolamidi ja N-desetyylibrintsolamidi ovat virtsaan erittyvät tärkeimmät yhdisteet, ja lisäksi virtsaan erittyy vähäisiä määriä (<1 %) N-desmetoksi-propyyli- ja O-desmetyylimetaboliitteja.

Timololi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Noin 20 % timololiannoksesta erittyy muuttumattomana ja loput metaboloituneena virtsaan. Timololin puoliintumisaika plasmassa on 4,8 tuntia Azarga-valmisteiden annon jälkeen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Brintsolamidi

Brintsolamidilla tehtyjen farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kehitystoksisuustutkimukset kaniineilla, joille annettiin suun kautta enimmillään 6 mg/kg/vrk brintsolamidia (214 kertaa suositeltua kliinistä vuorokausiannosta 28 µg/kg/vrk suurempi annos), eivät tuoneet esiin vaikutusta sikiön kehitykseen huolimatta merkittävästä emoon kohdistuneesta toksisuudesta. Samanlaiset tutkimukset rotilla aiheuttivat sikiön kallon luutumisen lievää heikkenemistä ja sikiön rintalastan kehityshäiriöitä, kun emo sai annoksen 18 mg/kg/vrk brintsolamidia (642 kertaa suositeltua kliinistä vuorokausiannosta suurempi annos), mutta tätä vaikutusta ei todettu, kun annos oli 6 mg/kg/vrk. Nämä tulokset saatiin annoksilla, jotka aiheuttivat metabolista asidoosia, johon liittyi emojen ruumiinpainon lisääntymisen vähenemistä ja sikiöiden painon laskua. Annokseen liittyvää sikiön painon laskua havaittiin poikasilla, joiden emot saivat brintsolamidia suun kautta, alkaen lievästä painon laskusta (noin 5–6 %) annoksella 2 mg/kg/vrk lähes 14 %:iin annoksella 18 mg/kg/vrk. Jälkeläisille imetyksen aikana haitaton annostus (NAEL) oli 5 mg/kg/vrk.

## Timololi

Timololilla tehtyjen farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Timololin reproduktiotoksisuustutkimuksissa rottien sikiöillä todettiin luunmuodostuksen hidastumista, joka ei vaikuttanut haitallisesti postnataaliseen kehitykseen (annoksella 50 mg/kg/vrk tai 3500 kertaa kliinistä vuorokausiannosta 14 µg/kg/vrk suuremmalla annoksella), ja kaniineilla todettiin sikiöiden resorption lisääntymistä (annoksella 90 mg/kg/vrk tai 6400 kertaa kliinistä vuorokausiannosta suuremmalla annoksella).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsalkoniumkloridi  
Mannitoli (E 421)  
Karbopoli 974P  
Tyloksapoli  
Dinatriumedetaatti  
Natriumkloridi  
Kloorivetyhappo ja/tai natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

4 viikkoa pakkauksen ensiavaamisesta lukien.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

5 ml pyöreä läpinäkymätön matalan tiheyden polyetyleenipullo, jossa on annostulppa ja valkoinen, polypropyleeni-kierrekorkki (DROP-TAINER) ja joka sisältää 5 millilitraa suspensiota.

Pakkauksessa on 1 tai 3 pulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Iso-Britannia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/08/482/001-002

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.11.2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.08.2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN  
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgia

tai

Alcon Cusí S.A.  
Camil Fabra 58  
08320 El Masnou (Barcelona)  
Espanja

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO YKSITTÄISPAKATTUA 5 ml:n PULLOA VARTEN + PAHVIKOTELO, JOSSA 3 x 5 ml PULLOA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, suspensio  
brintsolamidi/timololi

**2. VAIKUTTAVA AINE**

1 ml suspensiota sisältää 10 mg brintsolamidia ja 5 mg timololia (timololimaleaattina)

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää bentsalkoniumkloridia, mannitolia, karbopoli 974P:tä, tyloksapolia, dinatriumedetaattia, natriumkloridia, kloorivetyhappoa ja/tai natriumhydroksidia (pH:n säätämiseen), puhdistettua vettä.

Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Silmätipat, suspensio  
1 x 5 ml  
3 x 5 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Silmään.  
Ravistettava hyvin ennen käyttöä.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:  
Hävitettävä 4 viikon kuluttua pakkauksen avaamisesta.  
Avattu:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR,  
Iso-Britannia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

azarga

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat  
brintsolamidi/timololi  
Silmään

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:  
Hävitettävä 4 viikon kuluttua pakkauksen avaamisesta.  
Avattu:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

5 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, suspensio** Brintsolamidi/timololi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän sairautensa oireet olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Azarga on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Azargaa
3. Miten Azargaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Azargan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Azarga on ja mihin sitä käytetään**

Azarga sisältää kahta eri vaikuttavaa ainetta, brintsolamidia ja timololia, jotka vaikuttavat yhdessä niin, että silmän sisäinen paine laskee.

Azarga-valmistetta käytetään hoidettaessa korkeaa silmänpainetta, jota kutsutaan myös glaukoomaksi tai silmänpainetaudiksi, yli 18-vuotiailla aikuisilla potilailla, joiden silmien liian korkeaa painetta ei saada tehokkaasti hallintaan vain yhdellä lääkkeellä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Azargaa**

##### **Älä käytä Azargaa**

- Jos olet allerginen brintsolamidille, sulfonamideiksi kutsutuille lääkkeille (joista esimerkkejä ovat diabeteksen ja infektioiden hoidossa käytetyt lääkkeet sekä diureetit), timololille, beetasalpaajille (lääkkeet, joita käytetään verenpaineen alentamiseen tai sydänsairauden hoitoon) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- Jos sinulla on tai on aikaisemmin ollut hengitystieongelmia, kuten astma, vaikea pitkäaikainen ahtauttava keuhkoputkitulehdus (vakava keuhkosairaus, joka saattaa aiheuttaa vinkuvaa hengitystä, hengitysvaikeutta ja/tai pitkäkestoista yskää), tai muunlaisia hengitysongelmia
- Jos sinulla on vaikea heinänuha
- Jos sinulla on hidas syke, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriöitä (epäsäännöllinen syke)
- Jos veresi happamuus on liian suuri (tätä tilaa kutsutaan hyperkloremiseksi asidoosiksi)
- Jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Käytä Azarga-valmistetta vain silmään/silmiin.

Jos vakavan reaktion tai yliherkkyyden merkkejä ilmenee, lopeta valmisteiden käyttö ja käänny lääkärin puoleen.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Azargaa, jos sinulla on tai on aikaisemmin ollut

- sepevaltimotauti (oireet saattavat sisältää rintakipua tai puristavaa tunnetta rinnassa, hengenahdistusta tai tukehtumisen tunnetta), sydämen vajaatoiminta, alhainen verenpaine
- häiriöitä sydämensykkeessä, kuten sydämen harvalyöntisyyttä
- hengitysongelmia, astma tai keuhkohtaumatauti
- ääreisvaltimotauti (kuten Raynaud'n tauti tai oireyhtymä)
- sokeritauti, koska timololi saattaa peittää matalasta verensokerista johtuvat oireetkilpirauhasen liikatoimintaa, koska timololi voi peittää sen oireet
- lihasheikkoutta (myasthenia gravis)
- jos olet menossa leikkaukseen, kerro lääkärille, että käytät Azargaa, koska timololi saattaa muuttaa joidenkin anestesia-lääkkeiden vaikutusta nukutuksen aikana
- jos sinulla on ollut aiemmin atopiaa (taipumus allergisen reaktion kehittymiseen) ja vakavia allergisia reaktioita, sinulle saattaa kehittyä herkemmin allerginen reaktio Azarga-valmisteiden käytön aikana, eikä adrenaliini välttämättä tehoa yhtä hyvin allergisen reaktion hoitoon. Siksi sinun on syytä kertoa lääkärille tai sairaanhoitajalle, että käytät Azargaa, jos saat mitä tahansa muuta hoitoa.
- maksaongelmia
- kuivat silmät tai sarveiskalvon ongelmia
- munuaisongelmia.

### **Lapset ja nuoret**

Azarga-valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Azarga**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Azarga voi vaikuttaa haitallisesti muiden lääkkeiden tehoon, joita käytät, tai muut lääkkeet voivat vaikuttaa haitallisesti Azargan tehoon, mukaan lukien muut silmätipat glaukooman hoitoon. Kerro lääkärille, jos käytät tai olet aikeissa käyttää verenpainelääkkeitä, sydänlääkkeitä, kuten parasympatomimeettejä ja guanetidiinia, tai muita sydänlääkkeitä, mukaan lukien kinidiini (jota käytetään sydänsairauksien ja joidenkin malariatyyppien hoitoon), amiodaronia tai muita lääkkeitä sydämen rytmihäiriöiden hoitoon ja glykosideja sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Kerro lääkärille myös, jos käytät tai aiot käyttää diabeteslääkkeitä, mahahaavan hoitoon käytettäviä lääkkeitä, sienilääkkeitä, viruslääkkeitä, tai antibiootteja tai masennuslääkettä, kuten fluoksetiinia tai paroksetiinia.

Jos otat toista karboanhydraasin estäjää (asetsoolamidia tai dortsolamidia), käänny lääkärin puoleen. Silmän mustuaisten laajentumista on ilmoitettu satunnaisesti Azargan ja adrenaliinin samanaikaisen käytön aikana.

### **Raskaus ja imetys**

Älä käytä Azargaa, jos olet raskaana tai saatat tulla raskaaksi, ellei lääkäri pidä sitä välttämättömänä. Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin alat käyttää Azargaa.

Älä käytä Azargaa, jos imetät. Timololi saattaa päästä äidinmaitoon. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä rintaruokinnan aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin näkösi on kirkas. Näkösi ehkä sumenee hetkeksi juuri Azarga-silmätippojen tiputtamisen jälkeen.

Tämän lääkkeen vaikuttavista aineista toinen saattaa heikentää henkilöiden kykyä selviytyä tehtävistä, jotka vaativat henkistä valppautta ja/tai fyysistä koordinaatiota. Jos näin käy, on oltava varovainen ajaessa ja koneita käytettäessä.

### **Azarga sisältää bentsalkoniumkloridia**

Azarga sisältää bentsalkoniumkloridia, joka on säilöntäaine. Tämä aine saattaa värjätä pehmeitä piilolinssejä ja aiheuttaa silmän ärsytystä. Älä siis käytä piilolinssejä käyttäessäsi Azargaa. Odota 15 minuuttia Azargan käytön jälkeen ennen kuin laitat piilolinssit uudelleen paikoilleen.

### **3. Miten Azargaa käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos olet vaihtamassa toisesta silmänpainetaudin hoitoon käytetystä silmätippalääkkeestä Azarga-valmisteeseen, sinun tulee lopettaa toisen lääkkeen käyttö ja alkaa käyttää seuraavana päivänä Azarga-valmistetta. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jotta tippapullon kärki ja suspensio pysyisivät puhtaina, on varottava koskettamasta tippapullon kärjellä silmäluomia, silmänympärysalueita ja muita pintoja. Pidä pullo tiiviisti suljettuna, kun pulloa ei käytetä.

Seuraavalla menettelyllä voit kätevästi rajoittaa silmätippojen ottamisen jälkeen verenkiertoon pääsevää lääkkeen määrää:

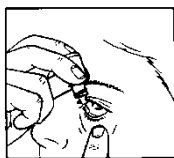
- Pidä silmäluomi suljettuna ja paina samalla kevyesti silmäkulmasta nenän vierestä sormellasi vähintään 2 minuutin ajan.

### **Suositteltu annos on**

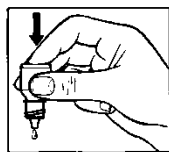
yksi tippa hoidettavaan silmään tai silmiin kaksi kertaa vuorokaudessa.

Käytä Azargaa molempiin silmiin vain, jos lääkäri on niin määrännyt. Käytä lääkettä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

### **Käyttäminen**



1



2



3

- Ota esiin silmätippapullo ja peili.
- Pese kätesi.
- Ravista pulloa hyvin ennen käyttöä.
- Ota pullon korkki pois kiertämällä. Jos korkista avaamisen yhteydessä irtoava sinettirengas on löysällä korkin poistamisen jälkeen, irrota se ennen valmisteen käyttämistä.
- Pitele pulloa tippanokka alaspäin peukalosi ja sormiesi välissä.
- Taivuta päätäsi hieman taaksepäin. Vedä alaluomea alaspäin puhtaalla sormella, kunnes muodostuu ”tasku” silmäluomen ja silmän väliin. Silmätippa tiputetaan tähän taskuun (kuva 1)
- Vie pullon tiputuskärki lähelle silmää. Käytä tarvittaessa peiliä apunasi.
- Älä anna pullon tiputuskärjen koskea silmiäsi, silmäluomiasi, silmien ympäröivää aluetta, äläkä muita pintoja, jotta pulloon ei pääse epäpuhtauksia.
- Paina kevyesti pullon pohjaa, jolloin pullosta vapautuu yksi Azarga-silmätippa kerrallaan.



- Älä purista pulloa: se on suunniteltu niin että kevyt painallus pullon pohjaan riittää (kuva 2).
- Kun olet käyttänyt Azargaa paina sormella nenäpuoleista silmäkulmaa kahden minuutin ajan (kuva 3). Tämä estää Azarga pääsemästä muualle kehoon.
- Jos käytät tippoja molempiin silmiisi, tiputa tippa toiseen silmään täsmälleen samalla tavalla kuin edellä on esitetty.
- Sulje pullon korkki huolellisesti käytön jälkeen. Käytä pullo loppuun ennen kuin avaat seuraavan pullon.

Jos tippa ei osu silmään, tiputa uudelleen.

Jos käytät muita silmätippoja tai silmävoiteita, odota lääkkeen käytön jälkeen vähintään 5 minuuttia ennen toisen lääkkeen ottoa. Silmävoiteet on annosteltava viimeiseksi.

**Jos käytät enemmän Azargaa kuin sinun pitäisi**, on sinun huuhdeltava silmä lämpimällä vedellä. Älä tämän jälkeen enää tiputa Azargaa silmään, vaan odota kunnes on aika ottaa seuraava annos.

Sinulle voi ilmaantua sydämen syketiheyden laskua, verenpaineen laskua, sydämen vajaatoimintaa, hengitysvaikeuksia ja hermosto-ongelmia.

**Jos unohdat Azarga-annoksen**, ota seuraava annos tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

**Jos lopetat Azargan käytön** keskustelematta asiasta lääkärisi kanssa, saattaa silmänpaineesi nousta ja tämä saattaa johtaa näönmenetykseen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, myös tämä lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Lopeta tämän lääkkeen käyttö ja käänny välittömästi lääkärin puoleen**, jos sinulle tulee ihottumaa, vaikea ihoreaktio tai vaikeaa punoitusta ja silmän kutinaa. Nämä saattavat olla merkkejä allergisesta reaktiosta (esiintymistiheyttä ei tunneta).

Yleensä voit jatkaa silmätippojen käyttöä, elleivät haittavaikutukset ole vakavia. Jos olet huolissasi, niin kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Älä lopeta Azargan käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa.

##### **Yleiset haittavaikutukset**

*(saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)*

- **Silmään kohdistuvat haittavaikutukset:** silmänpinnan tulehdus, näön sumeneminen, silmä-ärsytyksen oireet (esim. polte, kirvely, kutina, kyynelehtiminen, punoitus), silmäkipu.
- **Muut haittavaikutukset:** sydämen sykkeen hidastuminen, makuhäiriö.

##### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

*(saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta)*

- **Silmään kohdistuvat haittavaikutukset:** sarveiskalvon eroosio (silmänunan etukerroksen vahingoittuminen), silmänpinnan tulehdus ja vaurio, silmänsisäinen tulehdus, sarveiskalvon värjäytyminen, epänormaali tunne silmässä, erite silmästä, kuivasilmäisyys, väsyneet silmät, silmän kutina, silmän punoitus, silmäluomen punoitus.
- **Muut haittavaikutukset:** valkosolun määrän pieneneminen, matala verenpaine, yskä, verivirtsaisuus, heikkous.

## Harvinaiset haittavaikutukset

(saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 1 000:sta)

- Silmään kohdistuvat haittavaikutukset: sarveiskalvon häiriö, valonarkuus, lisääntynyt kyyneleritys, silmäluomen karstoittuminen.
- Muut haittavaikutukset: unettomuus, kurkkukipu, nuha.

**Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin):**

- **Silmään kohdistuvat haittavaikutukset:** silmän allerginen reaktio, näköhäiriöt, silmähermon vaurio, silmänpaineen kohoaminen, silmän pinnan kertymät, heikentynyt silmän tuntoherkkyys, sidekalvon (silmanvalkuaisen) tulehdus tai infektiio, epänormaali näkö, kahtena näkeminen tai heikentynyt näkö, silmän pigmentin lisääntyminen, silmän pinnan kerrostumat, silmän turvotus, valoherkkyys, silmäripsien kasvun hidastuminen tai niiden määrän väheneminen, riippuluomi (silma pysyy puoliummessa), luomitulehdus ja silmäluomirauhasten tulehdus, sarveiskalvotulehdus ja verkkokalvonalaisen verisuonia sisältävän kerroksen irtauma filtoivan silmäleikkauksen jälkeen, mikä saattaa aiheuttaa näköhäiriöitä, sarveiskalvon tuntoherkkyuden aleneminen.
- **Sydän ja verisuonisto:** sydämen rytmin tai sykenopeuden muutokset, hidas sydämensyke, sydämen tykytys, tietyn tyyppinen sydämen rytmihäiriö, sydämen sykkeen poikkeava nopeutuminen, rintakipu, heikentynyt sydämen toiminta, sydänkohtaus, verenpaineen kohoaminen, aivoverenkiertohäiriö, aivohalvaus, turvotus (nesteiden kertyminen), sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa esiintyy hengästyminen ja jalkojen turpoamista nesteiden kertymisen takia), raajojen turvotus, alhainen verenpaine, sormien, varpaiden ja joskus myös muiden kehon alueiden värin häviäminen (Raynaud'n ilmiö), kylmät kädet ja jalat.
- **Hengityselimet:** Keuhkoputkien supistuminen (etupäässä potilailla, joilla on keuhkoputkia aiheuttava sairaus), hengenahdistus tai hengitysvaikeudet, vilustumisoireet, pakahtumisen tunne rinnassa, nenän sivuonteloiden tulehdus, aivastelu, nenän tukkoisuus, nenän kuivuminen, nenäverenvuoto, astma, kurkun ärsytys.
- **Hermosto ja yleisoireet:** masennus, painajaiset, muistinmenetys, päänsärky, hermostuneisuus, ärtyneisyys, väsymys, vapina, epänormaali olo, pyörtyminen, huimaus, uneliaisuus, yleinen heikkous tai voimakas heikkouden tunne, epätavalliset tuntemukset, kuten pistely.
- **Ruoansulatuselimistö:** pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ilmavaivat tai epämukavat tuntemukset vatsassa, kurkun tulehdus, suun kuivuminen tai poikkeava tunne suussa, ruoansulatushäiriöt, mahakipu.
- **Veri:** verikokeissa havaitut poikkeavat maksan toimintakokeiden arvot, suurentunut kloridipitoisuus veressä tai veren punasolumäärän väheneminen.
- **Allergia:** vaikeutuneet allergiset oireet, yleistyneet allergiset reaktiot mukaan lukien ihonalainen turvotus, jota voi esiintyä kasvoissa tai raajoissa, ja joka voi tukkia hengitystiet ja saattaa aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia, nokkosihottuma, paikallinen tai laaja-alainen ihottuma, kutina, vakava ja yllättävä henkeä uhkaava allerginen reaktio.
- **Kuulo:** korvien soiminen, pyöräytyksen tai huimauksen tunne.
- **Iho:** ihottuma, ihon punaisuus tai tulehdus, poikkeava tai heikentynyt ihotunto, hiustenlähtö, hopeanhoitoisen valkea ihottuma (psoriaasin kaltainen ihottuma) tai psoriaasin paheneminen.
- **Lihakset:** yleistynyt selkä-, nivel- tai lihaskipu, mikä ei johdu liikunnasta, lihaskouristukset, raajakipu, lihasheikkous/väsymys, myasthenia graviksen (lihasheikkoussairaus) oireiden lisääntyminen.
- **Munuaiset:** munuaiskipu, kuten alaselän kipu, tiheävirtaisuus.
- **Lisääntyminen:** seksuaalinen toimintahäiriö, alentunut sukupuolinen halu, sukupuolitoimintojen vaikeus miehillä.
- **Aineenvaihdunta:** alhainen verensokeri.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Azargan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Hävitä pullo 4 viikon kuluttua siitä, kun olet avannut sen ensimmäisen kerran (infektioiden välttämiseksi), ja ota uusi pullo käyttöön. Merkitse pullon avaamispäivä jokaisen pullon etiketissä ja pahvikotelossa olevaan tilaan.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Azarga sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat brintsolamidi ja timololi. 1 ml suspensiota sisältää 10 mg brintsolamidia ja 5 mg timololia (maleaattina).
- Muut aineet ovat bentsalkoniumkloridi (ks. kohta 2 ”Azarga sisältää bentsalkoniumia”), karbopoli 974P, dinatriumedetaatti, mannitoli (E 421), puhdistettu vesi, natriumkloridi, tyloksapoli, kloorivetyhappo ja/tai natriumhydroksidi.

Valmisteeseen on lisätty pieni määrä kloorivetyhappoa ja/tai natriumhydroksidia happamuuden (pH-arvon) pitämiseksi normaalina.

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Azarga on neste (valkoinen tai lähes valkoinen yhtenäinen suspensio), joka toimitetaan 5 ml:n pullossa, jossa on kierrekorkki. Pakkauksessa on yksi tai kolme 5 ml:n pulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Iso-Britannia

#### **Valmistaja**

S.A. Alcon-Couvreur N.V  
Rijksweg 14  
2870 Puurs  
Belgia

tai

Alcon Cusí S.A.  
Camil Fabra 58  
08320 El Masnou (Barcelona)  
Espanja

*Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.*

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
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**

Novartis Pharma Services Inc.  
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**

Novartis Pharma Services Inc.  
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 26 37 82 111

**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**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>