

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml silmatilgad, suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suspensiooni sisaldab 10 mg brinsolamiidi ja 5 mg timolooli (timoloolmaleaadina) (*timololum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml suspensiooni sisaldab 0,10 mg bensalkooniumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, suspensioon (silmatilgad)

Valge kuni tuhmvalge ühtlane suspensioon, pH 7,2 (umbes).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud patsientidel silmasisese rõhu (IOP) alandamiseks avatud nurga glaukoomi või intraokulaarse hüpertensiooni puhul kui monoteeraapiaga ei saavutata piisavat IOP langust (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kasutamine täiskasvanutel, sh eakatel patsientidel

Annuseks on üks tilk AZARGAt haige(te) silma(de) konjunktivaalkotti kaks korda päevas.

Nina-pisarakanali tõkestamine või silmalau sulgemine vähendab süsteemset imendumist. See võib vähendada süsteemseid kõrvaltoimeid ja suurendada lokaalset toimet (vt lõik 4.4).

Kui manustatav annus jäetakse vahele, tuleb ravi jätkata järgmise annusega, nagu planeeritud. Annus ei tohi ületada ühte tilka kahjustatud silma(de) kohta kaks korda päevas.

Kui mõni teine oftalmoloogiline glaukoomivastane ravim asendatakse AZARGAga, tuleb ravimi kasutamine lõpetada eelmisel päeval ja alustada ravi AZARGAga järgmisest päevast.

Patsientide erirühmad

Lapsed

AZARGA ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksa- ja neerukahjustus

AZARGA ega timolool 5 mg/ml silmatilkadega ei ole tehtud uuringuid neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel. Maksakahjustusega või kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

AZARGAt pole uuritud raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirens <30 ml/min) ega hüperkloreemilise atsidoosiga patsientidel (vt lõik 4.3). Kuna brinsolamiid ja selle peamised metaboliidid eritatakse põhiliselt neerude kaudu, on AZARGA vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3).

AZARGA kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Okulaarne.

Patsiente tuleb juhendada, et nad enne kasutamist pudelit korralikult loksutaksid. Kui juhuslikku avamist välistav äratõmmatav kinnitusrõngas on pärast korgi eemaldamist lahti tulnud, eemaldage see enne ravimi kasutamist.

Et vältida tilguti otsa ja suspensiooni saastumist, tuleb hoolikalt jälgida, et tilguti ots ei puudutaks silmalauge, sellega piirnevaid alasid või teisi pindu. Öelge patsientidele, et kui nad pudelit ei kasuta, tuleb see hoida tihedalt suletuna.

Kui kasutatakse rohkem kui ühte paikset oftalmoloogilist ravimit, peab ravimite manustamise vahe olema vähemalt 5 minutit. Silmasalvid tuleb manustada viimasena.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ülitundlikkus teiste beetablokaatorite suhtes.
- Ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes (vt lõik 4.4).
- Reaktiivne hingamisteede haigus, sh bronhiaalastma või varem põetud bronhiaalastma, või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Siinusbradükardia, *sick*-siinus sündroom, sinu-atriaalne blokaad, südamestimulaatoriga mitte kontrollitav teise või kolmanda astme AV-blokaad. Väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.
- Äge allergiline riniit.
- Hüperkloreemiline atsidoos (vt lõik 4.2).
- Raske neerupuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Süsteemsed toimed

- Brinsolamiid ja timolool imenduvad süsteemselt. Timolooli kui beeta-adrenoblokeeriva komponendi tõttu võivad lokaalsel manustamisel tekkida samad kardiovaskulaarsed, pulmonaalsed ja teised kõrvaltoimed, mida täheldatakse beeta-adrenoblokaatorite süsteemsel manustamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast lokaalset manustamist on väiksem kui süsteemsel manustamisel. Süsteemse imendumise vähenemise kohta vt lõik 4.2.
- Sulfoonamiidi derivaatidega teatatud ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), võivad ilmuda ka patsientidel, kes saavad AZARGAt, sest see imendub süsteemselt. Ravimi väljakirjutamise ajal tuleb patsiente nõustada nähtudest ja sümptomitest ning neid tuleb nahareaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. Raskete kõrvaltoimete või ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb AZARGA kasutamine kohe katkestada.

Südame häired

Kardiovaskulaarsete haigustega (nt südame pärgarterite haigus, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja hüpotensiooniga patsientide puhul tuleb ravi beetablokaatoritega kriitiliselt hinnata ja kaaluda ravi teiste toimeainetega. Kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel tuleb jälgida haiguste süvenemise sümptomeid ja ravimi kõrvaltoimeid.

Beetablokaatorite negatiivse toime tõttu ülejuhte ajale tuleb neid manustada esimese astme AV-blokaadiga patsientidele ettevaatusega.

Vaskulaarsed häired

Raskete perifeersete vereringehäirete/-haigustega (nt Raynaud' haiguse raske vorm või Raynaud' sündroom) patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Hüpertüreoidism

Beetablokaatorid võivad maskeerida hüpertüreoidismi sümptomeid.

Lihasnõrkus

Beeta-adrenoblokaatorite kasutamisel on teatatud lihasnõrkuse süvenemisest, millega kaasnevad teatud müasteenilised sümptomid (nt diploopia, ptoos ja üldine nõrkus).

Hingamisteede häired

Pärast teatud oftalmoloogiliste beetablokaatorite manustamist on teatatud hingamisteede reaktsioonidest, sh astmaga patsientidel bronhospasmide tõttu tekkinud surmast.

AZARGA tuleb kasutada ettevaatusega kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel ja ainult siis, kui saadav kasu ületab võimaliku riski.

Hüpoglükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on risk spontaanse hüpoglükeemia tekkeks või labiilse insuliinsõltuva diabeediga patsientidele, sest beetablokaatorid võivad maskeerida ägeda hüpoglükeemia sümptomeid.

Happe-leelis tasakaalu häired

AZARGA sisaldab brinsolamiidi, mis on sulfoonamiid. Lokaalse manustamise korral võivad tekkida sama tüüpi kõrvaltoimed mis sulfoonamiidide süsteemse kasutamise puhul. On teatatud suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite manustamise järgest happe-leelis tasakaalu häiretest. Neerukahjustuse riskiga patsientidel tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega metaboolse atsidoosi võimaliku tekkeriski tõttu. Raskete kõrvaltoimete või ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb ravimi kasutamine katkestada.

Vaimne ärksus

Suukaudsed karboanhüdraasi inhibiitorid võivad olla takistuseks vaimset ärksust ja/või koordinatsiooni nõudvate tegevuste puhul. AZARGA imendub süsteemselt ja seetõttu võib eespool nimetatud ilmned ka lokaalse manustamise korral.

Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite manustamisel võivad patsiendid, kelle anamneesis on atoopia või raske anafülaktiline reaktsioon erinevatele allergeenidele, reageerida korduval kokkupuutel allergeenidega tugevamini ja mitte reageerida anafülaksia puhul kasutatavale adrenaliini tavapärasele annusele.

Soonkesta irdumine

Soonkesta irdumisest on teatatud pärast filtratsiooni protseduuri vesivedeliku produktsiooni vähendava ravi korral (nt timolool, atsetasolamiid).

Kirurgiline anesteesia

Beetablokeeriva toimega silmaravimid võivad blokeerida süsteemse beeta-agonistliku toime, nt adrenaliini puhul. Kui patsient manustab timolooli, tuleb sellest anestesioloogi teavitada.

Samaaegne ravi

Toime silmasisesele rõhule või süsteemse beeta-blokaad võib tugevneda, kui timolooli manustatakse patsientidele, kes kasutavad suukaudselt beetablokaatorit. Nende patsientide reaktsioone tuleb täpselt jälgida. Kahe beetablokaatori või kahe lokaalse karboanhüdraasi inhibiitori samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

AZARGAt ja suukaudselt karboanhüdraasi inhibiitorit samal ajal kasutatavatel patsientidel on tõenäosus summeeruva toime tekkeks. AZARGA ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole uuritud ja see ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Toimed silmas

AZARGAga on vähe kogemusi pseudoekfoliatiivse glaukoomi või pigmentglaukoomi ravis. Neid haiged tuleks ravida ettevaatusega ja sageli kontrollida silmasisest rõhku.

AZARGAt pole uuritud patsientidel, kellel on kitsa nurgaga glaukoom ja nendele ei soovitata kasutada.

Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad esile kutsuda silmade kuivust. Silma sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Brinsolamiidi võimalikku toimet sarvkesta endoteelile ei ole uuritud kahjustatud sarvkestaga patsientidel (eriti neil, kellel on endoteelirakkude vähesus). Täpsemalt ei ole uuritud kontaktläätsi kandvaid ja brinsolamiidi kasutavaid patsiente. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida, sest karboanhüdraasi inhibiitorid võivad mõjutada sarvkesta hüdratsiooni. See võib viia sarvkesta dekompensatsiooni ning turse tekkeni ja kontaktläätsede kandmine võib suurendada sarvkestaga seonduvaid riske. Kahjustatud sarvkestaga, nt suhkruhaigust põdevaid või sarvkesta düstroofiaga patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida.

Kontaktläätsede kandmise ajal võib AZARGAt kasutada hoolika jälgimise all (vt allpool lõik „Bensalkooniumkloriid“).

Bensalkooniumkloriid

AZARGA sisaldab bensalkooniumkloriidi, mis võib põhjustada ärritust silmas ja muuta pehmete kontaktläätsede värvi. Kokkupuudet pehmete kontaktläätsedega tuleb vältida. AZARGA tilgutamise ajaks tuleb pehmed kontaktläätsed silmast ära võtta ja need võib tagasi panna 15 minuti pärast.

On teateid, et bensalkooniumkloriid põhjustab punktkeratopaatiat ja/või toksilist haavandilist keratopaatiat. Sagedase või pikaajalise kasutamise korral on vajalik hoolikas jälgimine.

Maksakahjustus

AZARGA tuleb kasutada ettevaatusega raske maksakahjustusega patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi ravimite koostoimeuuringuid ei ole AZARGAga tehtud.

AZARGA sisaldab karboanhüdraasi inhibiitorit brinsolamiidi, mis lokaalse manustamise korral, imendub ka süsteemselt. On teatatud suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite manustamise järgest happe-aluse tasakaalu häiretest. AZARGA kasutavate patsientide puhul tuleb arvestada koostoimete võimalusega.

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt brinsolamiidi silmatilku ja suukaudseid karboanhüdraasi inhibiitoreid, on süsteemse aditiivse karboanhüdraasi inhibitsiooni tekkerisk. Brinsolamiidi sisaldavate silmatilkade ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Brinsolamiidi metabolismi eest vastutavate tsütokroom P-450 isoensüümide hulka kuuluvad CYP3A4 (põhiline), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9. CYP3A4 inhibiitorid nagu ketokonasool, itrakonasool, klotrimasool, ritonaviir ja troleandomüsiin pärivad CYP3A4 kaudu brinsolamiidi metabolismi. Kui samaaegselt manustatakse CYP3A4 inhibiitoreid, tuleb olla ettevaatlik. Siiski ei ole brinsolamiidi akumulatsioon tõenäoline, kuna põhiliselt elimineeritakse seda neerude kaudu. Brinsolamiid ei inhibeeri tsütokroom P-450 isoensüüme.

Kui oftalmoloogilisi beetablokaatoreid manustada samal ajal suukaudsete kaltsiumikanalite blokaatoritega, beetablokaatoritega, antiarütmikumidega (sh amiodaroon), südame glükosiidide, parasümpatomimeetikumide või guanetidiiniga, on võimalik, et need ravimid üksteist potentseerivad ning põhjustavad hüpotensiooni ja/või väljendunud bradükardiat.

Beetablokaatorid võivad vähendada adrenaliini (kasutatakse anafülaktiliste reaktsioonide ravis) ravivastust. Eriti hoolikas peab olema patsientide puhul, kellel on anamneesis atopia või anafülaksia (vt lõik 4.4).

Beetablokaatorid võivad potentseerida hüpertensiivset reaktsiooni klonidiini manustamise äkilisel katkestamisel. Selle ravimi kasutamisel koos klonidiiniga on soovitatav rakendada ettevaatust.

CYP2D6 inhibiitorite (nt kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) ja timolooli kooskasutamise ajal on teatatud potentseeritud süsteemse beetablokaadi tekkest (südame löögisageduse vähenemine, depressioon). Soovitatav on rakendada ettevaatust.

Beetablokaatorid võivad suurendada diabeedivastaste ravimite hüpo-glükeemilist toimet. Beetablokaatorid võivad maskeerida hüpo-glükeemia nähtusid ja sümptomeid (vt lõik 4.4).

Oftalmoloogiliste beetablokaatorite ja adrenaliini (epinefriin) samaaegse kasutamise ajal on esinenud müdriaasi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puudub piisav informatsioon oftalmilise brinsolamiidi ja timolooli kasutamise kohta rasedatel. Brinsolamiidiga loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele pärast süsteemset manustamist, vt lõik 5.3. AZARGAt ei tohiks kasutada raseduse ajal ilma selge vajaduseta. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Epidemioloogilistes uuringutes beeta-blokaatorite suukaudsel kasutamisel ei tuvastatud väärenguid, kuid lootel ilmnes risk emakasiseseks kasvupeetuseks. Lisaks täheldati vastsündinutel beetablokaadi nähte ja sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia) kui beetablokaatoreid manustati kuni sünnituseni. Kui AZARGAt manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

Imetamine

Ei ole teada, kas oftalmoloogiline brinsolamiid eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on ilmnenud, et pärast suukaudset manustamist eritub brinsolamiid rinnapiima, vt lõik 5.3.

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Siiski ei ole tõenäoline, et silmatilkades sisalduva timolooli kogus oleks piisav, et rinnapiima sattununa põhjustaks imikul beeta-blokaad kliinilisi sümptomeid. Süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2.

Riski imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine AZARGAga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Paikselt silma manustatava AZARGA toime selgitamiseks inimese fertiilsusele ei ole uuringuid läbi viidud.

Mittekliinilised andmed ei näita ei brinsolamiidi ega timolooli toimet meeste või naiste fertiilsusele suukaudse manustamise järgselt. AZARGA kasutamisel ei eeldata toimeid meeste või naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AZARGA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Võib esineda ajutist nägemise ähmastumist või teisi nägemishäireid, mis mõjutavad võimet juhtida liiklusvahendit ja töötada masinatega. Kui ilmnevad nägemishäired pärast ravimi tilgutamist, peab patsient ootama selge nägemise taastumiseni, enne kui alustab liiklusvahendi juhtimist või töötamist masinatega.

Karboanhüdraasi inhibiitorid võivad olla takistuseks vaimset ärksust ja/või koordinatsiooni nõudvate tegevuste puhul (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed olid ähmane nägemine, silmärritus ning silmavalu, mis ilmnesis ligikaudu 2...7% patsientidest.

Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud AZARGA ning selle üksikkomponentide brinsolamiidi ja timolooli kasutamisel kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse järelevalve käigus. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiste põhimõtete alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin (v. 18.0)
Infektsioonid ja infestatsioonid	<u>Teadmata</u> : nasofarüngiit ³ , farüngiit ³ , sinusiit ³ , riniit ³
Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> : valgete vereliblede arvu vähenemine ¹ <u>Teadmata</u> : punaste vereliblede arvu vähenemine ³ , kloori sisalduse suurenemine veres ³
Immuunsüsteemi häired	<u>Teadmata</u> : anafülaksia ² , anafülaktiline šokk ¹ , süsteemsed allergilised reaktsioonid, sh angioödeem ² , lokaalne ja generaliseerunud lööve ² , ülitundlikkus ¹ , urtikaaria ² , kihelus ²
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Teadmata</u> : hüpopglükeemia ²
Psühhiaatrilised häired	<u>Harv</u> : unetus ¹ <u>Teadmata</u> : hallutsinatsioonid ² , depressioon ¹ , mälukaotus ² , apaatia ³ , meeleolulangus ³ , libiido langus ³ , hirmu-unenäod ^{2,3} , närvilisus ³
Närvisüsteemi häired	<u>Sage</u> : düsgeusia ¹ <u>Teadmata</u> : ajuisheemia ² , tserebrovaskulaarne atakk ² , sünkoop ² , <i>myasthenia gravis</i> 'e sümptomite ja nähtude tugevnemine ² , somnolentsus ³ , motoorse funktsiooni häired ³ , amneesia ³ , mälukahjustus ³ , paresteesia ^{2,3} , treemor ³ , hüpoesteesia ³ , ageusia ³ , pearinglus ¹ , peavalu ¹
Silma kahjustused	<u>Sage</u> : punktaatkeratiit ¹ , hägune nägemine ¹ , silma valu ¹ , silma ärritus ¹ <u>Aeg-ajalt</u> : keratiit ^{1,2,3} , punktaatkeratiit ¹ , kuivsilmsus ¹ , oluline värvaine ladestumine sarvkestas ¹ , eritis silmast ¹ , silma kihelus ¹ , võõrkehatus silmas ¹ , silma hüpereemia ¹ , konjunktivi hüpereemia ¹ , <u>Harv</u> : sarvkesta erosioon ¹ , eeskambri hägustumine ¹ , fotofoobia ¹ , suurenenud pisaravool ¹ , skleera hüpereemia ¹ , silmalau erüteem ¹ , silmalau serva ketendus ¹ <u>Teadmata</u> : nägemisnärv raadiuse/diski suhte suurenemine ³ , soonkesta irdumine pärast filtratsiooniprotseduuri ² (vt lõik 4,4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel), keratopaatia ³ , sarvkesta epiteeli defekt ³ , sarvkesta epiteeli kahjustus ³ , silma siserõhu tõus ³ , ladestused silmas ³ , sarvkesta pigmenteerumine ³ , sarvkesta turse ³ , sarvkesta tundlikkuse vähenemine ² , konjunktiviit ³ , meibomiit ³ , diploopia ^{2,3} , valgussähvatused ³ , fotopsia ³ , nägemisteravuse vähenemine ³ , nägemislangus ¹ , pterüügeum ³ , ebamugavustunne silmas ³ , kuiv keratokonjunktiviit ³ , silma hüpoesteesia ³ , skleerade pigmenteerumine ³ , subkonjunktivaalne tsüst ³ , nägemishäire ³ , silma paistetused ³ , silma allergia ³ , madaroos ³ , silmalau kahjustus ³ , silmalau turse ¹ , ptoos ²
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Teadmata</u> : vertiigo ³ , tinnitus ³

Südame häired	<u>Sage</u> : südamerütmi aeglustumine ¹ <u>Teadmata</u> : südameseiskus ² , südamepuudulikkus ² , südame paispuudulikkus ² , atrioventrikulaarne blokaad ² , kardiorespiratoorne distress ³ , stenokardia ³ , bradükardia ^{2,3} , ebaregulaarne südame löögisagedus ³ , arütmia ^{2,3} , palpitatsioonid ^{2,3} , tahhükardia ³ , südame löögisageduse kiirenemine ³ , valu rinnus ² , tursed ²
Vaskulaarsed häired	<u>Aeg-ajalt</u> : vererõhu langus ¹ <u>Teadmata</u> : hüpotensioon ² , hüpertensioon ² , vererõhu tõus ¹ , Raynaud' fenomen ² , külmad labakäed ja -jalad ²
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Aeg-ajalt</u> : köha ¹ <u>Harv</u> : orofarüingealne valu ¹ , rinorröa ¹ <u>Teadmata</u> : bronhospasm ² (peamiselt patsientidel, kellel on mõni bronhospastiline haigus), düspnoe ¹ , astma ³ , ninaverejooks ¹ , bronhide hüperaktiivsus ³ , kurguärritus ³ , ninakinnisus ³ , ülemiste hingamisteede kongestioon ³ , eritis ninaneelus ³ , aevastamine ³ , nina limaskestade kuivus ³
Seedetrakti häired	<u>Teadmata</u> : oksendamine ^{2,3} , ülakõhuvalu ¹ , kõhuvalu ² , kõhulahtisus ¹ , suukuivus ¹ , iiveldus ¹ , ösofagiit ³ , düspepsia ^{2,3} , ebamugavustunne kõhus ³ , ebamugavustunne mao piirkonnas ³ , soolte mootorika kiirenemine ³ , seedetrakti häire ³ , suu hüpoesteesia ³ , suu paresteesia ³ , flatulents ³
Maksa ja sapiteede häired	<u>Teadmata</u> : kõrvalekalded maksafunktsiooni peegeldavates analüüsides ³
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Teadmata</u> : Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)/toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) (vt lõik 4.4), urtikaaria ³ , makulopapuloosne lööve ³ , generaliseerunud kihelus ³ , naha pingulolek ³ , dermatiit ³ , alopeetsia ¹ , psoriaasilaadne lööve või psoriaasi ägenemine ² , lööve ¹ , erüteem ¹
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Teadmata</u> : lihasvalu ¹ , lihasspasmid ³ , liigesevalu ³ , seljavalu ³ , valu jäsemetes ³
Neerude ja kuseteede häired	<u>Aeg-ajalt</u> : veri uriinis ¹ <u>Teadmata</u> : neeruvärv ³ , pollakisuuria ³
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Teadmata</u> : erektsioonihäire ³ , seksuaalfunktsiooni häire ² , libiido langus ²
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Aeg-ajalt</u> : halb enesetunne ^{1,3} <u>Teadmata</u> : valu rinnus ¹ , valu ³ , väsimus ¹ , asteenia ^{2,3} , ebamugavustunne rinnus ³ , ärritunud olek ³ , ärrituvus ³ , perifeersed tursed ³ , ravimijääd ³
Uuringud	<u>Teadmata</u> : kaaliumi sisalduse tõus veres ¹ , laktaatdehüdrogenaasi sisalduse tõus veres ¹

1 AZARGA kasutamisel esinenud kõrvaltoimed

2 täiendavad kõrvaltoimed, mis esinesid timolooli monoterapia korral

3 täiendavad kõrvaltoimed, mis esinesid brinsolamiidi monoterapia korral

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Düsgeusia (kibe või ebatavaline maitse suus pärast silmatilkade tilgutamist) oli üks AZARGA sagedamini esinenud kõrvaltoimeid kliinilistes uuringutes. Tõenäoliselt on selle põhjuseks brinsolamiidi sattumine nina-pisarakanali kaudu ninaneelu. Nina-pisarakanali okluseerimine või silma õrn sulgemine pärast tilgutamist võib seda toimet vähendada (vt lõik 4.2).

AZARGA sisaldab brinsolamiidi, mis on sulfoonamiid, süsteemselt imenduv karboanhüdraasi inhibiitor. Gastrointestinaalsed, närvisüsteemi, hematoloogilised, renaalsed ja metaboolsed toimed on enamasti seotud süsteemsete karboanhüdraasi inhibiitoritega. Toopilisel manustamisel võivad tekkida sama tüüpi kõrvaltoimeid, mida omistatakse süsteemsetele suukaudsetele karboanhüdraasi inhibiitoritele.

Timolool imendub süsteemsesse vereringesse. Võivad ilmnedä sarnased kõrvaltoimed kui süsteemsete beetablokaatorite kasutamisel. Lisaks on ravimi üksikkomponentidega täheldatud järgmisi eespool tabelis loetletud kõrvaltoimeid, mis võivad tekkida AZARGA kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus lokaalsel silma manustamisel on väiksem kui süsteemse manustamise korral. Süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2.

Lapsed

AZARGAt pole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, kuna selle vanuserühma kohta puuduvad ohutuse ja efektiivsuse andmed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Juhusliku allaneelamise korral võivad ilmnedä beetablokaatorite üleannustamise sümptomid sh bradükardia, hüpotensioon, südamepuudulikkus ja bronhospasm.

AZARGA silmatilkade üleannustamisel peab ravi olema sümptomaatiline ja toetav. Brinsolamiid võib põhjustada elektrolüütide tasakaalu häireid, atsidoosi ja sümptomeid kesknärvisüsteemi poolt. Jälgida tuleb seerumi elektrolüütide (eriti kaaliumi) kontsentratsiooni ja vere pH-d. Uuringud on näidanud, et timolooli ei ole kerge dialüüsi abil eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, glaukoomivastased preparaadid ja miotikumid, ATC-kood: S01ED51

Toimemehhanism

AZARGA sisaldab kahte toimeainet: brinsolamiidi ja timoloolmaleaati. Mõlemad komponendid alandavad kõrgeenenud IOP- d kambrivedeliku sekretsiooni vähendamise teel, kuid seda erinevate toimemehhanismide kaudu. Võrreldes eraldi kasutamisega saavutatakse nende kahe toimeaine kombineerimise tulemusena suurem IOP vähenemine.

Brinsolamiid on inimese karboanhüdraas II (CA-II) (inimese silmas esinev isoensüüm) tugev inhibiitor. Karboanhüdraasi inhibeerimine silma tsiliaarprotsessides vähendab vedeliku sekretsiooni, aeglustades tõenäoliselt bikarbonaatioonide moodustumist, mistõttu väheneb naatriumi ja vedelike transport.

Timolool on mitteselektiivne adrenoblokaator, millel ei ole olulist sisemist sümpatomimeetilist toimet, otsest toimet südamelihase pärssijana ega membraane stabiliseerivat aktiivsust. Tonograafilised ja fluorofotomeetriselised uuringud inimesel lubavad arvata, et selle põhiline toime on seotud vesivedeliku tekke vähenemisega ning väljavoolu kerge suurenemisega.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised toimed

12-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus avatud nurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga patsientidel, kel uurija arvates kombinatsioonravi võiks olla efektiivsem, ning kelle IOP algväärtus oli 25 kuni 27 mmHg, langetas AZARGA kaks korda päevas manustatuna IOP-d keskmiselt 7 kuni 9 mmHg. AZARGA mitte-inferioorsus keskmise IOP vähendamisel võrreldes preparaadiga dorsolamiid 20 mg/ml + timolool 5 mg/ml esines kõikides ajapunktides ning kõikide visiitide ajal.

6-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus avatud nurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga patsientidel, kelle IOP algväärtus oli 25 kuni 27 mmHg, oli 2 korda päevas manustatava AZARGA IOP-d langetav toime 8 kuni 9 mmHg; see oli kuni 3 mmHg võrra suurem langus kui kaks korda päevas manustataval brinsolamiidil 10 mg/ml ja kuni 2 mmHg võrra suurem langus kui kaks korda päevas manustataval timoloolil 5 mg/ml. Statistiliselt suuremat keskmise IOP alanemist täheldati nii brinsolamiidi kui timolooli grupiga võrreldes kõikidel ajahetkedel ja kõikide uuringuviisi ajal.

Kolmes kontrollitud kliinilises uuringus oli silma düskomfort AZARGA manustamisel märkimisväärselt madalam kui preparaadil dorsolamiid 20 mg/ml + timolool 5 mg/ml.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lokaalselt silma manustamise järel imenduvad brinsolamiid ja timolool sarvkesta kaudu süsteemsesse ringesse. Farmakokineetilises uuringus said terved vabatahtlikud suukaudset brinsolamiidi (1 mg) kaks korda päevas 2 nädala jooksul (et vähendada aega, mis kulub stabiilse kontsentratsiooni saavutamiseks enne AZARGA manustamist). Pärast AZARGA manustamist kaks korda päevas 13 nädala jooksul oli brinsolamiidi kontsentratsioon punalibledes (RBC) 4., 10. ja 15. nädalal keskmiselt $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ ja $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$, mis näitab, et saavutatud oli brinsolamiidi stabiilne püsikontsentratsioon punalibledes.

Pärast AZARGA stabiilse kontsentratsiooni saavutamist olid timolooli keskmine plasma C_{\max} ja AUC_{0-12h} vastavalt 27% ja 28% madalamad (C_{\max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; AUC_{0-12h} : $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$), võrreldes 5 mg/ml timolooli manustamisega (C_{\max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; AUC_{0-12h} : $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). Timolooli madalam süsteemne kontsentratsioon AZARGA manustamise järel pole kliiniliselt oluline. Pärast AZARGA manustamist saabus timolooli keskmine C_{\max} $0,79 \pm 0,45$ tunniga.

Jaotumine

Brinsolamiid seondub plasmavalkudega mõõdukalt (umbes 60%). Brinsolamiid sekvestreeritakse punalibledes tänu selle suurele afiinsusele CA-II suhtes ning vähemal määral CA-I suhtes. Selle aktiivne metaboliit N-desetüül akumuliseerub punalibledes, kus see seondub peamiselt CA-I-ga. Brinsolamiidi ja selle metaboliidi afiinsuse tõttu RBC ja kudede CA suhtes on brinsolamiidi plasmakontsentratsioon madal.

Jaotumise andmed silma kudedes küülikutel näitavad, et timolooli leidub kehavedelikes kuni 48 tundi pärast AZARGA manustamist. Stabiliseerunud kontsentratsiooniga timolooli võib inimese plasmas tuvastada kuni 12 tundi pärast AZARGA manustamist.

Biotransformatsioon

Brinsolamiidi metabolism toimub N-desalküleerimise, O-desalküleerimise ja N-propüül-külgahela oksüdatsiooni teel. N-desetüülbrinsolamiid on brinsolamiidi peamine metaboliit inimorganismis, see seondub brinsolamiidi juuresolekul ka CA-I-ga ning akumuleerub punalibledes. *In vitro* uuringutest nähtub, et brinsolamiidi metabolism hõlmab peamiselt CYP3A4, samuti vähemalt nelja teist isoensüümi (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9).

Timolool metaboliseerub kahte teed pidi. Ühel juhul toodab tiadiasoolringist etanoolamiini külgahela ning teise lõpptulemus on morfoliinlämmastiku etanoolne külgahel ning teine sarnane karboksüülrühmaga lämmastiku külge seotud külgahel. Timolooli metabolismi vahendab peamiselt CYP2D6.

Eritumine

Brinsolamiid eritub peamiselt neerude kaudu (u 60%). Umbes 20% annusest eritub uriini kaudu metaboliitidena. Brinsolamiid ja N-desetüülbrinsolamiid on peamised komponendid uriinis koos N-desmetoksüpropüül- ja O-desmetüülmetaboliitide vähese kogusega (<1%) Timolool ja selle metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu. Umbes 20% timolooli annusest eritatakse uriiniga muutumatul kujul ning ülejäänud eritub metaboliitidena. Timolooli plasma $t_{1/2}$ on pärast AZARGA manustamist 4,8 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Brinsolamiid

Brinsolamiidi üksikannuse toksilisuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja toopilise silmaärrituse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsioonitoksilisuse uuring küülikutel, kes said brinsolamiidi suu kaudu annuses kuni 6 mg/kg/päevas (214-kordne soovitatav kliiniline päevane annus 28 µg/kg/päevas) ei näidanud mingit mõju loote arengule, kuigi annus oli emasloomale märkimisväärselt toksiline. Sarnased uuringud rottidel andsid tulemuseks kolju ja sternumi kergelt vähenenud luustumist loodetel, kui emasloomad said brinsolamiidi annuses 18 mg/kg/päevas (642-kordne soovitatav kliiniline päevane annus), kuid seda ei esinenud, kui annus oli 6 mg/kg/päevas. Need nähud ilmsid annuste juures, mis põhjustasid metaboolset atsidoosi, millega kaasnes emasloomade kaaluibe vähenemine ning loote väiksem mass. Annusest sõltuv loote kehakaalu vähenemine esines ka poegadel, kui emasloom oli saanud suu kaudu brinsolamiidi annuses 2 mg/kg/päevas (vähenemine 5–6%) ja 18 mg/kg/päevas (vähenemine 14%). Imetamise ajal ei ilmnunud järglastel kõrvaltoimeid kui annus oli 5 mg/kg/päevas.

Timolool

Timolooli üksikannuse toksilisuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja toopilise silmaärrituse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidel reproduktsioonitoksilisuse uuringutes timolooliga tuvastati loote ossifikatsiooniprotsesside aeglustumist, kusjuures see ei mõjutanud postnataalset arengut (50 mg/kg/päevas ehk 3500-kordne kliiniline päevane annus, mis on 14 mikrogrammi/kg/päevas) ning küülikutel loote resorptsioonide suurenemist (90 mg/kg/päevas ehk 6400-kordne kliiniline soovitatav päevane annus).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid

Mannitool (E421)

Karbopool 974P

Tüloksapool

Dinaatriumedetaat

Naatriumkloriid

Hüdrokloorhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Destilleeritud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

4 nädalat pärast pudeli esmakordset avamist

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml ümar madala tihedusega polüetüleenist pudel jaotuskorgiga ning valge polüpropüleenist keeratava korgiga, sisaldab 5 ml suspensiooni.

Pakend sisaldab 1 või 3 pudelit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/482/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. November 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. August 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP ÜHE PUDELI 5 ml + 3 PUDELI 3 × 5 ml JAOKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml silmatilgad, suspensioon
brinzolamidum/timololum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suspensiooni sisaldab 10 mg brinsolamiidi ja 5 mg timolooli (timoloolmaleaadina).

3. ABIAINED

Abiained: bensalkooniumkloriid, mannitool (E421), karbopool 974P, tüloksapool, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, hüdrokloorhape ja/või naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks) ja destilleeritud vesi.

Lisainfot vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Silmatilgad, suspensioon

1 × 5 ml

3 × 5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Okulaarne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 4 nädalat.

Avatud:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA (NUMBER) NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

azarga

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR 2D- vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml silmatilgad
brinzolamidum/timololum
Okulaarne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 4 nädalat.
Avatud:

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml silmatilgad, suspensioon brinsolamiid/timolool (*brinzolamidum/timololum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AZARGA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AZARGA kasutamist
3. Kuidas AZARGAt kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AZARGAt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on AZARGA ja milleks seda kasutatakse

AZARGA sisaldab kahte toimeainet, brinsolamiidi ja timolooli, mis mõlemad alandavad silma siserõhku.

AZARGAt kasutatakse kõrge silmasisese rõhu (mida kutsutakse ka glaukoomiks või okulaarseks hüpertensiooniks) raviks täiskasvanud patsientidel, kes on vanemad kui 18 eluaastat ning kellel silmade siserõhku ei saa efektiivselt kontrollida vaid ühe ravimiga.

2. Mida on vaja teada enne AZARGA kasutamist

AZARGAt ei tohi kasutada

- Kui olete brinsolamiidi, sulfoonamiidideks kutsutavate ravimite (nt mõned diabeedi-, infektsiooniravimid ja diureetikumid), timolooli, beetablokaatorite (ravimid, mis alandavad vererõhku või millega ravitakse südamehaigusi) või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- Kui teil on või on kunagi olnud hingamisprobleeme, nt astma, raske kauakestev obstruktiivne bronhiit (raske kopsuhaigus, mis võib põhjustada vilisevat hingamist, hingamisraskust ja/või pikaajalist köha) või muu hingamisprobleem;
- Kui teil on raske heinapalavik;
- Kui teil on aeglane südamerütm, südamepuudulikkus või südame rütmihäired (ebaregulaarsed südamelöögid);
- Kui teie veri on liiga happeline (seisund, mida nimetatakse hüperkloreemiliseks atsidoosiks);
- Kui teil on rasked neerutalitluse häireid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kasutage AZARGAt ainult silma(desse) tilgutamiseks.

Tõsiste reaktsioonide või ülitundlikkuse esinemisel katkestage ravimi kasutamine ja rääkige oma arstiga.

Enne AZARGA kasutamist teavitage oma arsti või apteekrit, kui teil on või on varem olnud:

- südame pärgarterite haigus (sümptomite hulka võivad kuuluda valu või pitsitustunne rinnus, hingeldus või lämbumine), südamepuudulikkus, madal vererõhk;
- südame rütmihäired nt aeglased südamelöögid
- hingamisprobleemid, astma või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus
- halva vereringega haigus (nt Raynaud' tõbi või Raynaud' sündroom)
- diabeet, sest timolool võib peita madala veresuhkru tunnuseid ja sümptomeid
- kilpnäärme ületalitlus, sest timolool võib peita kilpnäärme haiguse tunnuseid ja sümptomeid
- lihasnõrkus (*myasthenia gravis*)
- öelge enne operatsiooni oma arstile, et kasutate AZARGAt, sest timolool võib muuta mõne anestesias kasutatava ravimi toimet;
- kui teil on minevikus olnud atopia (kalduvus allergiliste reaktsioonide tekkeks) ja tugevad allergilised reaktsioonid, võite olla tundlikum allergilise reaktsiooni tekkimise suhtes AZARGA kasutamise ajal ning adrenaliin ei pruugi allergilise reaktsiooni ravis olla sama efektiivne kui tavaliselt. Kui Te saate mistahes muud ravi, teavitage oma arsti või meditsiiniõde, et te võtate AZARGAt.
- kui teil on maksatalitluse häireid.
- kui teil on silmad kuivad või on probleeme sarvkestaga.
- kui teil on probleeme neerudega.
- kui teil on pärast AZARGA või teiste sarnaste ravimite kasutamist kunagi tekkinud raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või suuhaavandid.

Eriline ettevaatus on vajalik AZARGAga:

Brinsolamiidraviga seoses on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Lõpetage AZARGA kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda nendest lõigus 4 kirjeldatud tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomitest.

Kasutamine lastel ja noorukitel

AZARGAt ei soovitata alla 18-aastastele lastele.

Muud ravimid ja AZARGA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

AZARGA võib mõjutada teisi teie poolt võetavaid ravimeid (sh ka teised glaukoomiravimid) ning teised ravimid võivad mõjutada AZARGAt. Öelge oma arstile, kui te võtate või kavatsete hakata võtma ravimeid, mis alandavad teie vererõhku, nagu nt parasümpatomimeetikumid ja guanetidiin, või teisi südameravimeid, sh kinidiin (kasutatakse südame probleemide ning mõnede malaariavormide ravis), amiodarooni või teisi ravimeid südame rütmihäirete raviks või glükosiide südamepuudulikkuse raviks. Samuti öelge oma arstile, kui te võtate või plaanite hakata võtma diabeedi- või maohaavandite ravimeid, seente-, viirustevastaseid ravimeid või antibiootikume või antidepressante nt fluoksetiin ja paroksetiin.

Rääkige oma arstile, kui te võtate mõnda muud karboanhüdraasi inhibiitorit (atsetasolamiid või dorsolamiid).

Üksikjuhtudel on teatatud pupilli suurenemisest, kui AZARGAt on manustatud koos adrenaliiniga (epinefriin).

Rasedus ja imetamine

Te ei peaks kasutama AZARGAt, kui olete rase või kahtlustate rasedust, välja arvatud juhul, kui teie arst seda vajalikuks peab. Enne AZARGA kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Ärge kasutage AZARGAt, kui te toidate last rinnaga, sest timolool võib sattuda rinnapiima. Enne mis tahes ravimi kasutamist rinnaga toitmise ajal pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige liiklusvahendit ega töötage masinatega, kuni nägemisteravus on taastunud. Võib juhtuda, et teie nägemine on vahetult pärast AZARGA tilgutamist mõnda aega häiritud.

Üks toimeainetest võib olla takistuseks vaimset ärksust ja/või koordinatsiooni nõudvate tegevuste puhul. Kui see sümptom tekib ka teil, olge autojuhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlik.

AZARGA sisaldab bensalkooniumkloriidi

Ravim sisaldab 3,34 mikrogrammi bensalkooniumkloriidi tilga kohta (= 1 annus), mis vastab 0,01% või 0,1 mg/ml.

AZARGA sisaldab säilitusainet (bensalkooniumkloriid), mis võib absorbeeruda pehmetesse kontaktläätsedesse ja muuta nende värvust. Eemaldage kontaktläätsed enne ravimi manustamist ja pange tagasi 15 minutit pärast manustamist. Bensalkooniumkloriid võib põhjustada silmaärritust, eriti kui teil on kuivsilmsus või sarvkesta (silma eesmine läbipaistev osa) kahjustus. Kui tunnete ravimi kasutamise järgselt silmas ebamugavust, kipitust või valu, konsulteerige arstiga.

3. Kuidas AZARGAt kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lähete mõne muu glaukoomi raviks kasutatavalt silmatilkadelt üle AZARGA kasutamisele, peaksite eelmise ravimi kasutamise lõpetama ning AZARGA kasutamist alustama järgmisel päeval. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tilgutiotsta ja suspensiooni saastumise vältimiseks tuleb olla ettevaatlik, et tilgutiga mitte puudutada silmalaugu, ümbritsevaid piirkondi või muid pindu. Kui pudelit ei kasutata, tuleb see hoida tihedalt suletuna.

Et piirata ravimi hulka, mis satub pärast silmatilkade kasutamist vereringesse, on kasulikud järgmised meetmed:

- hoida silmalaug suletuna ning samaaegselt vajutage ettevaatlikult sõrmega ninapoolsele silmanurgale vähemalt 2 minuti jooksul.

Soovitatav annus on

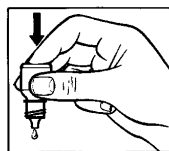
Üks tilk kahjustatud silma või silmadesse kaks korda päevas.

Tilgutage AZARGAt mõlemasse silma vaid juhul, kui teie arst määrab nii. Kasutage ravimit nii kaua, kui arst on määranud.

Kuidas ravimit kasutada



1



2



3

- Võtke AZARGA pudel ja peegel.
- Peske oma käed.
- Enne kasutamist loksutage hoolikalt.
- Keerake kork pudelilt. Kui juhuslikku avamist välistav äratõmmatav kinnitusrõngas on pärast korgi eemaldamist lahti tulnud, eemaldage see enne ravimi kasutamist.
- Hoidke pudelit suunaga allapoole põidla ja sõrmede vahel.
- Painutage pea taha. Tõmmake puhta sõrmega silma alalaug eemale, kuni silma ja silmalaua vahele tekib „tasku”. Ravimit tilgutage sinna (joonis 1).
- Viige pudeli otsik silmale lähemale. Kasutage peeglit, kui vaja.
- Ärge puudutage tilguti otsikuga silma, silmalaugu ega teisi pindu. Ravim võib saastuda.
- Suruge kergelt pudelipõhjale, väljutades ühe tilga AZARGAt korraga.
- Ärge pigistage pudelit: see on valmistatud nii, et vaja on vaid õrna survet pudelipõhjale (joonis 2).
- Pärast AZARGA kasutamist suruge sõrmega nina kõrvale silmanurka 2 minuti jooksul (joonis 3). See takistab AZARGA jõudmist mujale organismi.
- Kui peate tilgutama mõlemasse silma, korrake samu võtteid teise silma puhul.
- Sulgege pudel kindlalt korgiga kohe pärast ravimi kasutamist.
- Enne järgmise pudeli avamist kasutage eelmise lõpuni.

Kui tilk läheb silmast mööda, proovige uuesti.

Kui te kasutate teisi silmatilku või silmasalvi, jätke ravimite manustamise vahele vähemalt 5-minutiline paus. Silmasalv tuleb manustada viimasena.

Kui te kasutate AZARGAt rohkem, kui ette nähtud, peske see sooja veega välja. Ärge tilgutage ravimit silma enne, kui järgmise tilgutamise aeg on käes.

Te võite kogeda südame löögisageduse aeglustumist, vererõhu langust, südamepuudulikkust, hingamisraskust ning toimeid närvisüsteemile.

Kui te unustate AZARGAt kasutada, jätkake ravi järgmise annusega, nagu planeeritud. Ärge tilgutage topeltannust unustatu tasategemiseks. Annus ei tohi ületada ühte tilka kahjustatud silma(de) kohta 2 korda päevas.

Kui te lõpetate AZARGA kasutamise arstiga rääkimata, pole rõhk silmas enam kontrolli all ning teie nägemine võib halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage AZARGA kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

- raske silmade punetus ja sügelus, punetavad mittekörgenenud, märklaualaolised või ringikujulised laigud kehatüvel, sageli koos villidega keskel, naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Nendele tõsistele nahalöövetele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Tavaliselt võite ravimi kasutamist jätkata, välja arvatud juhul, kui kõrvaltoimed on tõsised. Kui te olete mures, pöörduge oma arsti või apteekri poole. Ärge lõpetage AZARGA kasutamist enne kui olete kõigepealt oma arstiga rääkinud.

Sage (võivad avalduda kuni 1-l kasutajal 10-st)

- **Toimed silmas:** silma pinna põletik, hägus nägemine, silmaärrituse tunnused ja sümptomid (nt kõrvetus, kipitus, sügelus, pisaravool, punetus), silmavalu.
- **Üldised kõrvaltoimed:** südamerütmi aeglustumine, maitsetundlikkuse häired.

Aeg-ajalt (võivad avalduda kuni 1-l kasutajal 100-st)

- **Kõrvaltoimed silmas:** sarvkesta erosioon (silmamuna eesmise kihi kahjustus), silma pinna põletik koos pinna kahjustusega, silmasisene põletik, sarvkesta värvumine, ebatavaline tunne silmades, eritis silmast, silma kuivus, silmade väsimus, silmade sügelus, silmade punetus, silmalaugude punetus.
- **Üldised kõrvaltoimed:** valgete vereliblede arvu vähenemine, vererõhulangus, köha, veri uriinis, kogu keha nõrkus.

Harv (võivad avalduda kuni 1-l kasutajal 1000-st)

- **Kõrvaltoimed silmas:** sarvkesta kahjustus, valgustundlikkus, suurenenud pisaravool, silmalau ketendus.
- **Üldised kõrvaltoimed:** unehäired (unetus), kurguvalu, vesine nohu.

Teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata)

- **Kõrvaltoimed silmas:** silma allergia, nägemishäire, nägemisnärv kahjustus, silmasisese rõhu tõus, sade silma pinnal, silma tundlikkuse vähenemine, sidekesta (silmavalge) põletik või nakkus, ebanormaalne, kaheli- või nõrgenenud nägemine, silma pigmentatsiooni suurenemine, vohandid silma pinnal, silma turse, tundlikkus valgusele, ripsmete arvu vähenemine või kasvu aeglustumine, ülemiste silmalaugude allavaje (silmade poolsuletud olek), silmalau ja silmalaunäärmete põletik, sarvkesta põletik ja võrkkesta all oleva veresooni sisaldava kihi irdumine pärast filtratsioonikirurgiat, mis võib põhjustada nägemishäireid, sarvkesta vähenenud tundlikkus.
- **Kõrvaltoimed ülejäänud organismis:** punetavad mitteõrgenenud, märklaualaolised või ringikujulised laigud kehatüvel, sageli koos villidega keskel, naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelundites ja silmades, millele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid. Need tõsised nahalööbed võivad olla eluohtlikud (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs).
- **Süda ja vereringe:** südame rütmi või löögisageduse muutused, aeglane südamerütm, palpitatsioonid (südame rütmihäirete tüüp), ebatavaline südamerütmi kiirenemine, valu rinnus, südametegevuse nõrgenemine, südameinfarkt, vererõhutõus, aju verevarustuse vähenemine, insult, ödeem (vedeliku kogunemine), kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaigus, millega kaasneb õhupuudus ning jalgade ja jalalabade turse vedeliku kogunemise tõttu), jäsemete turse, madal vererõhk, sõrmede, varvaste ja mõnikord teiste kehapiirkondade värvuse muutus (Raynaud' ilmingud), käte ja jalgade külmus.
- **Hingamine:** õhuteede ahenemine kopsus (peamiselt haigusele eelsoodumusega patsientidel), õhupuudus või hingamisraskused, külmetuse sümptomid, kopsuturse, põskkoopapõletik, aevastamine, ninakinnisus, nina kuivus, ninaverejooks, astma, kurguärritus.
- **Närvisüsteem ja üldised häired:** hallutsinatsioonid, depressioon, õudusunenäod, mälukaotus, peavalu, närvilisus, ärrituvus, väsimus, värisemine, ebanormaalne tunne, minestamine, pearinglus, uimasus, püsiv või äkki tekkinud nõrkus, ebatavalised aistingud nagu nõeltega torkimine.
- **Magu:** iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, soolegaasid või ebamugavustunne, neelupõletik, suukuivus või ebatavaline tunne suus, seedehäire, kõhuväevus
- **Veri:** kõrvalekaldeid maksatalitluse analüüsides, vere klooritaseme tõus, või vere analüüsides punaverelibledede arvu vähenemine
- **Allergia:** allergiliste sümptomite tugevnemine, laialdased allergilised reaktsioonid, k.a nahaalune turse, mis võib tekkida piirkondades nagu nägu ja jäsemed ning võib tekitada hingamisteede kitsenemist, põhjustades neelamis- ja hingamisraskusi, lööve, paikneja laialdane lööve, sügelus, tõsine äkki tekkiv eluohtlik allergiline reaktsioon.
- **Kõrv:** vilin kõrvades, pearingluse või –pöörise tunne
- **Nahk:** lööve, naha punetus või põletik, ebatavaline või alanenud nahatundlikkus, juuste väljalangemine, hõbevalget värvi lööve (psoriasiformne lööve) või psoriaasi ägenemine.
- **Lihased:** üldine füüsilisest koormusest mittepõhjustatud selja-, liigete või lihaskrambid, lihasspasmid, jäsemevalu, lihaskrambid/-väsimus, *Myasthenia gravis*'e (lihashaigus) tunnuste ja sümptomite ägenemine.
- **Neerud:** neeruvähi, mis avaldub alaselja piirkonnas, sage urineerimine
- **Viljakus:** seksuaalhäired, vähenenud libiido, potentsiaalhäired meestel
- **Ainevahetus:** madalad veresuhkrutasemed

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas AZARGAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendile ja etiketile („EXP”). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Infektsioonide vältimiseks visake pudel minema 4 nädalat pärast esmakordset avamist ning avage uus pudel. Kirjutage pudeli avamiskuupäev lahtrisse pudelil ja karbil oleval sildil.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AZARGA sisaldab

- Toimeained on brinsolamiid ja timolool. Üks ml suspensiooni sisaldab 10 mg brinsolamiidi ja 5 mg timolooli (maleaadina).
- Teised koostisosad on bensalkooniumkloriid (vt lõik 2 „AZARGA sisaldab bensalkooniumkloriidi“), karbopool 974P, dinaatriumedetaat, mannitool (E421), destilleeritud vesi, naatriumkloriid, tüloksapool, hüdrokloorhape ja/või naatriumhüdroksiid. Happelisuse (pH-väärtuse) stabiliseerimiseks on lisatud üliväikesed kogused naatriumhüdrokksiidi ja/või hüdrokloorhapet.

Kuidas AZARGA välja näeb ja pakendi sisu

AZARGA on vedelik (valge kuni tuhmvalge suspensioon) 5 ml keeratava korgiga plastpudelil või pakendis, mis sisaldab kolme 5 ml pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

S.A. Alcon-Couvreur N.V.

Rijksweg 14
2870 Puurs
Belgia

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Siegfried El Masnou, S.A.

Camil Fabra 58
El Masnou
08320 Barcelona
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.