

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml suspension innehåller 10 mg brinzolamid och 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjälpämne med känd effekt

1 ml suspension innehåller 0,10 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, suspension (ögondroppar)

Vit till benvit homogen suspension, pH cirka 7,2.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av intraokulärt tryck (IOP) hos vuxna patienter med öppenwinkelglaukom eller okulär hypertension då monoterapi ej gett en tillräcklig sänkning av det intraokulära trycket (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Dosen är en droppe Azarga i konjunktivalsäcken i det (de) påverkade ögat (ögonen) två gånger dagligen.

Vid användning av nasolakrimal ocklusion eller slutning av ögonlocken reduceras den systemiska absorptionen. Detta kan leda till en minskning av de systemiska biverkningarna och en ökad lokal verkan (se avsnitt 4.4).

Om en dos glöms bort bör behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat. Dosen bör inte överstiga en droppe två gånger dagligen i det påverkade ögat (ögonen).

När Azarga ersätter ett annat glaukomläkemedel, bör det första läkemedlet utsättas och behandling med Azarga insättas dagen därpå.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Azarga för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Inga studier med Azarga eller timolol ögondroppar 5 mg/ml har utförts på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion eller för patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning.

Azarga har inte studerats på patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eller på patienter med hyperkloremisk acidosis (se avsnitt 4.3). Eftersom brinzolamid och dess huvudmetabolit huvudsakligen utsöndras via njurarna, är Azarga därför kontraindicerat för patienter med grav njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Azarga skall användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

För okulär användning.

Patienter skall instrueras att skaka flaskan noga före användning. Om säkerhetskragen är lös när hatten avlägsnats, ska kragen tas bort innan produkten används.

För att förhindra kontamination av droppspetsen och suspensionen skall försiktighet iakttas, så att droppspetsen inte kommer i kontakt med ögonlocken, kringliggande områden eller andra ytor. Instruera patienten att förvara flaskan väl tillsluten då den inte används.

Om fler än ett ögonläkemedel används skall läkemedlen tillföras med åtminstone 5 minuters mellanrum.

Ögonsalvor skall tillföras sist.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra betablockerare.
- Överkänslighet mot sulfonamider (se avsnitt 4.4).
- Reaktiv luftvägssjukdom, inklusive bronkialastma, bronkialastma i anamnesen eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuka sinus-syndromet, sinoatriellt block, atrioventrikulärt block av grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker. Icke kompenserad hjärtinsufficiens och kardiogen chock.
- Svår allergisk rinit.
- Hyperkloremisk acidosis (se avsnitt 4.2).
- Gravt nedsatt njurfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Systemeffekter

- Brinzolamid och timolol absorberas systemiskt. Beroende på den betaadrenerga blockerande komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära, pulmonella och andra biverkningar som ses med systemiska betablockerare uppträda. Incidensen av systemiska biverkningar efter topikal administrering i ögat är lägre än vid systemisk administrering. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.
- Överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) som har rapporterats för sulfonamidderivat kan uppkomma hos patienter som får Azarga eftersom det absorberas systemiskt. Vid förskrivningstillfället bör patienterna informeras om tecken och symtom samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppkommer ska Azarga omedelbart sättas ut.

Hjärtsjukdomar

Hos patienter med hjärt-kärlsjukdomar (t.ex. kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni bör behandling med betablockerare bedömas kritiskt och behandling med andra aktiva substanser övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar bör observeras avseende tecken på förvärrande av dessa sjukdomar och biverkningar.

På grund av dess negativa effekt på överledningstiden bör betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med första gradens hjärtblock.

Kärlsjukdomar

Patienter med svåra perifera cirkulationsstörningar/sjukdomar (dvs. svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

Hypertyreoidism

Betablockerare kan även maskera tecknen på hypertyreoidism.

Muskelsvaghet

Läkemedel med betaadrenerg blockerande effekt har rapporterats förstärka muskelsvaghet som är förenlig med vissa myastenisymtom (t.ex. diplopi, ptos och generaliserad svaghet).

Respiratoriska sjukdomar

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkialspasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare.

Azarga bör användas med försiktighet till patienter med lindrig/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om nyttan uppväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter som drabbas av spontan hypoglykemi eller patienter med labil diabetes, eftersom betablockerare kan maskera tecknen och symtomen på akut hypoglykemi.

Syra-/basstörningar

Azarga innehåller brinzolamid, en sulfonamid. Samma biverkningar som sulfonamider ger upphov till kan förekomma även efter lokal tillförsel. Syra-basrubbingar har rapporterats med orala karbanhydrashämmare. Detta läkemedel skall användas med försiktighet till patienter med risk för nedsatt njurfunktion på grund av den möjliga risken för metabol acidosis. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder skall detta läkemedel utsättas.

Mental vakenhet

Perorala karbanhydrashämmare kan försämra förmågan att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination. Azarga absorberas systemiskt och därför kan detta uppkomma vid topikal administration.

Anafylaktiska reaktioner

Patienter med atopi eller svåra anafylaktiska reaktioner (mot en rad allergener) i anamnesen som behandlas med betablockerare kan reagera starkare på upprepad provokation med sådana allergener och svarar eventuellt inte på den normaldos av adrenalin som används vid behandling av anafylaktiska reaktioner.

Koroidal avlossning

Koroidal avlossning har rapporterats vid administrering av medel som minskar inflödet av kammarvatten (t.ex. timolol och acetazolamid) efter filteringsprocedurer.

Kirurgisk anestesi

Betablockerande ögonpreparat kan blockera systemiska betaagonisteffekter, t.ex. av adrenalin. Narkosläkaren måste informeras när patienter får timolol.

Samtidig behandling

Effekten på det intraokulära trycket eller de kända effekterna av systemisk betablockad kan potentieras när timolol ges till patienter som redan behandlas med en systemisk betablockerare.

Behandlingseffekten hos dessa patienter bör observeras noga. Samtidig användning av två topikala betareceptorblockerare eller två lokala karbanhydrashämmare rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Det finns risk för en additiv effekt på de kända systemiska effekterna av karbanhydrashämning hos patienter som får en peroral karbanhydrashämmare och Azarga. Den samtidiga administreringen av Azarga och peroral karbanhydrashämmare har inte undersökts och rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Ögoneffekter

Erfarenheten av behandling med Azarga till patienter med pseudoexfoliativt glaukom och pigmentglaukom är begränsad. Vid behandling av dessa patienter bör försiktighet iaktas och patienternas ögontryck bör kontrolleras noggrant.

Azarga har inte studerats på patienter med trångvinkelglaukom och användning vid denna indikation rekommenderas inte.

Oftalmiska betablockerare kan ge torra ögon. Patienter med hornhinn sjukdomar bör behandlas med försiktighet.

Den eventuella påverkan av brinzolamid på korneal endotelfunktion har inte studerats på patienter med skadad kornea (speciellt patienter med lågt antal endotelceller). Patienter som använder kontaktlinser har inte studerats specifikt, och dessa patienter bör därför följas noggrant under behandling med brinzolamid, eftersom karbanhydrashämmare kan påverka korneal hydrering. Detta kan leda till korneal dekomensation och kornealt ödem och användning av kontaktlinser kan öka risken för kornea. Patienter med skadad kornea, som t. ex. patienter med diabetes mellitus eller korneal dystrofi, bör följas noga.

Azarga kan användas under kontaktlinsanvändning förutsatt noggranna kontroller (se nedan under "Bensalkoniumklorid").

Bensalkoniumklorid

Azarga innehåller bensalkoniumklorid, som kan orsaka irritation och missfärgning av mjuka kontaktlinser. Kontakt med mjuka kontaktlinser bör därför undvikas. Patienterna måste instrueras att ta ut kontaktlinserna före användning av Azarga och att vänta 15 minuter efter instillationen innan kontaktlinserna sätts in igen.

Bensalkoniumklorid har även rapporterats orsaka punktuell keratopati och/eller toxisk ulcerös keratopati. Det krävs noggranna kontroller vid frekvent eller långvarigt bruk.

Nedsatt leverfunktion

Azarga skall användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Azarga.

Azarga innehåller brinzolamid, en karbanhydrashämmare som absorberas systemiskt även om den tillförs lokalt. Syra-basförändringar har rapporterats efter behandling med perorala karbanhydrashämmare. Risken för interaktioner skall beaktas hos patienter som erhåller Azarga.

Det finns risk för en additiv effekt på de kända systemiska effekterna av karbanhydrashämning hos patienter som får en peroral karbanhydrashämmare och brinzolamidögondroppar. Samtidig administrering av ögondroppar som innehåller brinzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas ej.

De cytokrom P-450 isoenzymer som ansvarar för metabolismen av brinzolamid innefattar CYP3A4 (huvudsakligen), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C9. Det kan förväntas att CYP3A4-inhibitorer som ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir och troleandomycin hämmar metabolismen av brinzolamid via CYP3A4. Om CYP3A4-inhibitorer ges samtidigt som brinzolamid bör försiktighet iaktas. Ackumulation av brinzolamid är dock osannolik då brinzolamid huvudsakligen utsöndras renalt. Brinzolamid hämmar inte cytokrom P-450 isoenzymer.

Det föreligger en risk för additiva effekter resulterande i hypotension och/eller uttalad bradykardi när oftalmisk betablockerande lösning används tillsammans med orala kalciumantagonister, betablockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanetidin.

Betablockerare kan minska reaktionen på adrenalin som används för att behandla anafylaktiska reaktioner. Särskild försiktighet bör iaktas när det gäller patienter med atopi eller anafylaxi i anamnesen (se avsnitt 4.4).

Den hypertensiva reaktionen på plötsligt utsättande av klonidin kan förstärkas av betablockerare. Försiktighet rekommenderas när detta läkemedel används samtidigt med klonidin.

Förstärkt systemisk betablockad (t.ex. minskad hjärtfrekvens och depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin och paroxetin) och timolol. Försiktighet rekommenderas.

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av antidiabetika. Betablockerare kan maskera tecken och symptom på hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Mydriasis på grund av samtidig användning av oftalmiska betablockerare och adrenalin (epinefrin) har rapporterats i vissa fall.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med oftalmiskt brinzolamid och timolol saknas. Djurstudier med brinzolamid har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk tillförsel, se avsnitt 5.3. Azarga skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte tytt på någon fosterskadande effekt, men visar en risk för intrauterin tillväxtretardation när betablockerare administreras peroralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Om Azarga administreras fram till förlossningen måste det nyfödda barnet övervakas noga under de första levnadsdagarna.

Amning

Det är okänt om oftalmiskt brinzolamid utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att brinzolamid utsöndras i mjölk efter oral tillförsel, se avsnitt 5.3.

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock osannolikt att det skulle finnas tillräckliga mängder i bröstmjölken för att framkalla kliniska symtom på betablockad hos spädbarnet. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Azarga efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga studier har genomförts för att utvärdera effekten av topikal okulär administrering av Azarga på fertiliteten hos människa.

Icke-kliniska data visar inga effekter av vare sig brinzolamid eller timolol på manlig eller kvinnlig fertilitet efter oral dosering. Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet förutses på grund av användningen av Azarga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Azarga har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Övergående dimsyn eller andra synstörningar kan uppstå, vilka kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som får dimsyn vid tillförseln måste vänta tills synen klarnat innan de kör bil eller använder maskiner.

Karbanhydrashämmare kan försämra förmågan att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar var de vanligaste biverkningarna dimsyn, ögonirritation och ögonsmärta, vilka uppkom hos cirka 2% till 7% av patienterna.

Biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier och övervakning efter godkännandet för försäljning av Azarga och de enskilda komponenterna brinzolamid och timolol. De klassificeras i enlighet med följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Av MedDRA rekommenderad term (v. 18.0)
Infektioner och infestationer	<u>Ingen känd frekvens</u> : nasofaryngit ³ , faryngit ³ , sinuit ³ , rinit ³
Blodet och lymfsystemet	<u>Mindre vanliga</u> : minskat antal vita blodkroppar ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> : minskat antal röda blodceller ³ , förhöjd mängd klorid i blodet ³
Immunsystemet	<u>Ingen känd frekvens</u> : anafylaxi ² , anafylaktisk chock ¹ , systemiska allergiska reaktioner inklusive angioödem, ² lokaliserat och generaliserat utslag ² , överkänslighet ¹ , urtikaria ² , pruritus ²
Metabolism och nutrition	<u>Ingen känd frekvens</u> : hypoglykemi ²
Psykiska störningar	<u>Sällsynta</u> : insomni ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> : hallucinationer ² , depression ¹ , minnesförlust ² , apati ³ , sänkt stämningsläge ³ , nedsatt libido ³ , mardrömmar ^{2,3} , nervositet ³
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga</u> : dysgeusi ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> : cerebral ischemi ² , cerebrovaskulär skada ² , synkope ² , förvärrade tecken och symtom på myasthenia gravis ² , somnolens ³ , motorisk dysfunktion ³ , amnesi ³ , nedsatt minne ³ , parestesi ^{2,3} , tremor ³ , hypoestesi ³ , ageusi ³ , yrsel ¹ , huvudvärk ¹
Ögon	<u>Vanliga</u> : punktuell keratit ¹ , dimsyn ¹ , ögonsmärta ¹ , ögonirritation ¹ <u>Mindre vanliga</u> : keratit ^{1,2,3} , torra ögon ¹ , färgning av kornea ¹ , ögonsekretion ¹ , ögonklåda ¹ , främmandekroppskänsla i ögonen ¹ , okulär hyperemi ¹ , konjunktival hyperemi ¹ <u>Sällsynta</u> : korneal erosion ¹ , ”flare” i främre kammaren ¹ , ljuskänslighet ¹ , ökat tårflöde ¹ , skleral hyperemi ¹ , ögonlockserytem ¹ , skorpbildning i ögonlockskanten ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> : ökat cup/disk-förhållande i synnerven ³ , koroidal avlossning efter filtrationskirurgi ² (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet), keratopati ³ , korneal epiteldefekt ³ , korneal epitelstörning ³ , förhöjt intraokulärt tryck ³ , precipitat i ögat ³ , korneal färgning ³ , kornealt ödem ³ , nedsatt korneal känslighet ² , konjunktivit ³ , meibomianit ³ , diplopi ^{2,3} , bländning ³ , fotopsi ³ , nedsatt synskärpa ³ , synnedsättning ¹ , pterygium ³ , obehag i ögat ³ , keratoconjunctivitis sicca ³ , hypoestesi i ögat ³ , skleral pigmentering ³ , subkonjunktival cysta ³ , synstörning ³ , ögonsvullnad ³ , ögonallergi ³ , madaros ³ , ögonlocksstörning ³ , ögonlocksödem ¹ , ptos ²
Öron och balansorgan	<u>Ingen känd frekvens</u> : vertigo ³ , tinnitus ³
Hjärtat	<u>Vanliga</u> : långsammare hjärtfrekvens ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> : hjärtstillestånd ² , hjärtsvikt ² , kongestiv hjärtsvikt ² , atrioventrikulärt block ² , kardiorespiratorisk svikt ³ , angina pectoris ³ , bradykardi ^{2,3} , oregelbunden hjärtfrekvens ³ , arytm ^{2,3} , palpitationer ^{2,3} , takykardi ³ , förhöjd hjärtfrekvens ³ , bröstsmärta ² , ödem ²

Blodkärl	<u>Mindre vanliga:</u> sänkt blodtryck ¹ <u>Ingen känd frekvens:</u> hypotoni ² , hypertoni ³ , förhöjt blodtryck ¹ , Raynauds fenomen ² , kalla händer och fötter ²
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mindre vanliga:</u> hosta ¹ <u>Sällsynta:</u> orofaryngeal smärta ¹ , rinorré ¹ <u>Ingen känd frekvens:</u> bronkialspasm ² (främst hos patienter med befintlig bronkospastisk sjukdom), dyspné ¹ , astma ³ , näsblod ¹ , bronkial hyperaktivitet ³ , svalgirritation ³ , nästäppa ³ , täppta övre luftvägar ³ , postnasalt dropp ³ , nysning ³ , torrhet i näsan ³
Magtarmkanalen	<u>Ingen känd frekvens:</u> kräkning ^{2,3} , smärta i övre delen av buken ¹ , buksmärta ² , diarré ¹ , muntorrhet ¹ , illamående ¹ , esofagit ³ , dyspepsi ^{2,3} , magbesvär ³ , magobehag ³ , täta tarmtömningar ³ , gastrointestinal störning ³ , oral hypoestesi ³ , oral parestesi ³ , flatulens ³
Lever och gallvägar	<u>Ingen känd frekvens:</u> avvikande resultat på leverfunktionstest ³
Hud och subkutan vävnad	<u>Ingen känd frekvens:</u> Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4), urtikaria ³ , makulopapulärt utslag ³ , generaliserad klåda ³ , stramande hud ³ , dermatit ³ , alopeci ¹ , psoriasisliknande utslag eller exacerbation av psoriasis ² , utslag ¹ , erytem ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Ingen känd frekvens:</u> myalgi ¹ , muskelspasmer ³ , artralgi ³ , ryggsmärta ³ , smärta i extremitet ³
Njurar och urinvägar	<u>Mindre vanliga:</u> blod i urinen ¹ <u>Ingen känd frekvens:</u> njursmärta ³ , pollakiuri ³
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<u>Ingen känd frekvens:</u> erektil dysfunktion ³ , sexuell dysfunktion ² , nedsatt libido ²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mindre vanliga:</u> allmän sjukdomskänsla ^{1,3} <u>Ingen känd frekvens:</u> bröstsmärta ¹ , smärta ³ , utmattning ¹ , asteni ^{2,3} , obehag i bröstet ³ , nervositet ³ , irritabilitet ³ , perifert ödem ³ , läkemedelsrester ³
Undersökningar	<u>Mindre vanliga:</u> förhöjt blodkalium ¹ , förhöjt blodlaktatdehydrogenas ¹

¹ biverkningar som observerats för Azarga

² ytterligare biverkningar som observerats med timololmonoterapi

³ ytterligare biverkningar som observerats med brinzolamidmonoterapi

Beskrivning av vissa biverkningar

Dysgeusi (bitter eller ovanlig smak i munnen efter tillförseln) var en vanligt förekommande systembiverkan förknippad med behandling med Azarga under de kliniska studierna. Förändringen orsakas troligen av passage av ögondropparna till nasofarynx via den nasolakrimala kanalen och anses bero på brinzolamid. Nasolakrimal ocklusion eller försiktigt slutande av ögonlocket efter instillationen kan minska incidensen av denna biverkan (se också avsnitt 4.2).

Azarga innehåller brinzolamid, som är en sulfonamidhämmare av karbanhydras, vilken absorberas systemiskt. Gastrointestinala, centralnervösa, hematologiska, renala och metabola effekter förknippas vanligen med systemiska karbanhydrashämmare. Samma typ av biverkningar som hänförs till perorala karbanhydrashämmare kan förekomma även vid topikal tillförsel.

Timolol absorberas i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka biverkningar som är likartade med de som ses vid användningen av systemiska betablockerare. Biverkningarna i listan innefattar reaktioner som setts inom klassen oftalmiska betablockerare. Ytterligare biverkningar som förknippas med användning av de individuella komponenterna kan även förekomma med Azarga och innefattas i nedanstående tabell. Incidensen av systemiska biverkningar efter topikal administrering i ögat är lägre än vid systemisk administrering. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Pediatriisk population

Azarga rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år då data avseende säkerhet och effekt saknas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid oavsiktligt intag kan symtom på överdosering på grund av betablockeringen innefatta bradykardi, hypotoni, hjärtsvikt och bronkialspasm.

Behandling av överdosering av Azarga bör vara symptomatisk och understödande. På grund av brinzolamid kan elektrolytobalans, utveckling av acidosis och möjligen effekter på centrala nervsystemet kan förekomma. Serumelektrolytnivåer (särskilt kalium) och pH-nivån i blod skall mätas. Studier har visat att timolol är svårt att dialysera.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, medel vid glaukom samt miotika, ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Azarga innehåller två aktiva substanser - brinzolamid och timololmaleat. Dessa två beståndsdelar sänker ökat intraokulärt tryck huvudsakligen genom att minska sekretionen av kammarvatten, men gör detta på olika sätt. Den kombinerade effekten av dessa två medel ger en ytterligare sänkning av det intraokulära trycket jämfört med medlen var för sig.

Brinzolamid är en potent hämmare av humant karbanhydras II (CA-II), det dominerande iso-enzymet i ögat. Hämmning av karbanhydras i de ciliära processerna i ögat minskar utflödet av kammarvatten, troligen genom att försena bildningen av bikarbonatjoner med följd att transporten av natrium och vätska minskar.

Timolol är en icke-selektiv betareceptorblockerare utan signifikant egen sympatomimetisk, direkt myokardiell depressiv eller membranstabiliserande effekt. Tonografi- och fluorofotometristudier på människa visar att dess huvudsakliga effekt är relaterad till minskad bildning av kammarvatten och en liten ökning av dess utflöde.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska effekter

Azarga studerades i en 12 månaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension, vilka enligt studieläkaren kunde dra nytta av kombinationsterapi. Patienterna hade ingångsögontryck mellan 25 och 27 mmHg och den genomsnittliga trycksänkningen av Azarga doserat två gånger dagligen var 7-9 mmHg. Azarga gav inte vid något mättillfälle sämre genomsnittlig tryckreduktion än dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

Azarga studerades i en 6 månaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension. Patienterna hade ingångsögontryck mellan 25 och 27 mmHg och den genomsnittliga trycksänkningen av Azarga doserat två gånger dagligen var 8 -9 mmHg, vilket var upp till 3 mmHg större än effekten av brinzolamid 10 mg/ml doserat två gånger dagligen och upp till 2 mmHg större än för timolol 5 mg/ml doserat två gånger dagligen. En statistiskt större sänkning i medeltryck visades i jämförelse med både brinzolamid och timolol vid alla tidpunkter och besök under hela studien.

I tre kontrollerade kliniska prövningar var ögonobehagen vid tillförel av Azarga signifikant lägre än för dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter topikal tillförel i ögat absorberas brinzolamid och timolol genom kornea och in i den systemiska cirkulationen. I en farmakokinetisk studie erhöill friska frivilliga oralt brinzolamid (1 mg) två gånger dagligen i två veckor för att förkorta tiden till steady-state innan Azarga tillfördes. Efter tillförel av Azarga två gånger dagligen i 13 veckor var koncentrationen av brinzolamid i röda blodkroppar i medeltal $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ och $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ veckorna 4, 10 respektive 15, vilket tyder på att steady-state-koncentration i röda blodkroppar uppnåtts.

Vid steady-state efter tillförel av Azarga var genomsnittligt plasma C_{max} och $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ för timolol 27% respektive 28% lägre (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$) i jämförelse med tillförel av timolol 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). Den lägre systemexponeringen för timolol efter tillförel av Azarga är inte kliniskt relevant. Efter tillförel av Azarga uppnåtts genomsnittligt C_{max} för timolol vid $0,79 \pm 0,45$ timmar.

Distribution

Plasmaproteinbindning av brinzolamid är måttlig (cirka 60%). Brinzolamid är isolerat i röda blodkroppar beroende på dess höga affinitet för CA-II och i mindre grad för CA-I. Dess aktiva N-desetyl-metabolit ackumuleras också i röda blodkroppar där den binds främst till CA-I. Affiniteten för brinzolamid och metaboliten till röda blodkroppar och CA i vävnad medför låga plasmakoncentrationer.

Distributionen i ögonvävnad hos kanin visade att timolol kan uppmätas i kammarvatten upp till 48 timmar efter tillförel av Azarga. Vid steady-state kan timolol uppmätas i human plasma upp till 12 timmar efter tillförel av Azarga.

Metabolism

Brinzolamid metaboliseras genom N-dealkylering, O-dealkylering och oxidation av dess N-propyl-sidokedja. N-desetylbrinzolamid är en huvudsaklig metabolit till brinzolamid hos människa; den binds till CA-I i närvaro av brinzolamid och ackumuleras i röda blodkroppar. *In vitro*-studier visar att metaboliseringen av brinzolamid huvudsakligen inbegriper CYP3A4 tillsammans med minst fyra andra isozymer (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9).

Timolol metaboliseras på två sätt. En väg leder till en sidokedja med etanolamin på tiadiazol-ringen och den andra ger en etanolsidokedja på morfolinkvävet och en andra liknande kedja med en karbonylgrupp bredvid kvävet. Metaboliseringen av timolol sker huvudsakligen med hjälp av CYP2D6.

Eliminering

Brinzolamid utsöndras huvudsakligen renalt (ungefär 60%). Cirka 20% av dosen har kunnat upptäckas i urin i form av metaboliter. Brinzolamid och N-desetyl-brinzolamid är de viktigaste komponenterna som hittas i urin tillsammans med spårmängder (<1%) av N-desmetoxypropyl- och O-desmetyl-metaboliter.

Timolol och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ungefär 20% av en timololdos utsöndras oförändrad i urinen och resten utsöndras i urinen som metaboliter. Halveringstiden för timolol i plasma är 4,8 timmar efter tillförsel av Azarga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Brinzolamid

Gängse studier avseende toxicitet vid enkel och upprepad dosering, gentoxicitet, karcinogenicitet, och topikala studier av ögonirritation visade inte några särskilda risker för människa.

Studier av utvecklingstoxicitet på kanin med orala doser av brinzolamid upp till 6 mg/kg/dag (214 gånger den rekommenderade dagliga kliniska dosen 28 µg/kg/dag) visade inga effekter på fosterutveckling trots signifikanta toxiska effekter på mödrarna. Liknande studier på råttor medförde en lätt försämrad benbildning i skalle och bröstbenssegment hos foster till mödrar som erhöll brinzolamid 18 mg/kg/dag (642 gånger den rekommenderade dagliga kliniska dosen), men inte vid 6 mg/kg/dag. Dessa fynd uppträdde vid doser som medförde metabol acidosis med sänkt viktökningstakt hos mödrarna och minskad fostervikt. Dosrelaterad minskning av fostervikterna sågs hos ungar till mödrar som gavs brinzolamid oralt i form av en lätt minskning (cirka 5-6%) vid 2 mg/kg/dag till nästan 14% vid 18 mg/kg/dag. Den dos under laktationen där inga bieffekter förekom hos avkomman var 5 mg/kg/dag.

Timolol

Gängse studier avseende toxicitet vid enkel och upprepad dosering, gentoxicitet, karcinogenicitet och topikala studier av ögonirritation visade inte några särskilda risker för människa. Studier avseende reproduktionstoxicitet med timolol visade försenad benbildning hos råttor men inga bieffekter på postnatal utveckling (50 mg/kg/dag eller 3500 gånger den dagliga kliniska dosen på 14 µg/kg/dag) och ökat antal fosterresorptioner hos kanin (90 mg/kg/dag eller 6400 gånger den dagliga kliniska dosen).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Mannitol (E421)
Karbopol 974P
Tyloxapol
Dinatriumedetat
Natriumklorid
Saltsyra och/eller natriumhydroxid (för att justera pH)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kasseras 4 veckor efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml runda ogenomskinliga polyetylenflaskor (LDPE) med en droppinsats och vit skruvkork av polypropylen. Flaskan innehåller 5 ml suspension.

Kartonger innehållande 1 eller 3 flaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/482/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 november 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 26 augusti 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR FLASKA 5 ml + KARTONG FÖR 3 FLASKOR Å 5 ml****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, suspension
brinzolamid/timolol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml suspension innehåller 10 mg brinzolamid och 5 mg timolol (som timololmaleat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller: Bensalkoniumklorid, mannitol, karbopol 974P, tyloxapol, dinatriumedetat, natriumklorid, saltsyra och/eller natriumhydroxid (för att justera pH), renat vatten.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Ögondroppar, suspension

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Omskakas väl före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Används i ögonen

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Kasseras 4 veckor efter öppnandet.
Öppnad:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

azarga

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING- TVÅDIMENTIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar
brinzolamid/timolol
Används i ögonen

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Kasseras 4 veckor efter öppnandet.
Öppnad:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, suspension brinzolamid/timolol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Azarga är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Azarga
3. Hur du använder Azarga
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Azarga ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Azarga är och vad det används för

Azarga innehåller två beståndsdelar, brinzolamid och timolol, som tillsammans sänker trycket i ögat.

Azarga används för att behandla högt tryck i ögonen, även kallat glaukom eller okulär hyperension, hos vuxna patienter som är över 18 år och hos vilka det inte går att effektivt kontrollera det höga trycket i ögonen med enbart ett läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du använder Azarga

Använd inte Azarga

- om du är allergisk mot brinzolamid, läkemedel som kallas sulfonamider (exempelvis läkemedel som används för att behandla diabetes, infektioner och även vattendrivande medel), timolol, betablockerare (läkemedel som används för att sänka blodtrycket eller för att behandla hjärtsjukdom) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du för närvarande har eller tidigare har haft lungsjukdomar som astma, svår långvarig obstruktiv bronkit (svår lungsjukdom som kan orsaka väsande andning, svårigheter att andas och/eller ihållande hosta) eller andra typer av andningsproblem.
- om du har allvarlig hörsnuva.
- om du har låg puls, hjärtsvikt eller sjukdomar som påverkar hjärtats rytm (oregelbundna hjärtslag).
- om du har för surt blod (ett tillstånd som kallas hyperkloremisk acidosis)
- om du har svåra njurproblem.

Varningar och försiktighet

Använd endast Azarga som ögondroppar.

Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighetsreaktioner förekommer ska du sluta använda läkemedlet och tala med din läkare.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Azarga om du har eller tidigare har haft

- kranskärslssjukdom (symtomen kan omfatta smärta eller trånghet i bröstet, andfåddhet eller kvävning), hjärtsvikt, lågt blodtryck
- störningar av hjärtfrekvensen som t.ex. långsamma hjärtslag
- andningsproblem, astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom
- sjukdom med nedsatt blodcirkulation (t.ex. Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom)
- diabetes eftersom timolol kan dölja tecken och symtom på lågt blodsöcker
- överaktiv sköldkörtel eftersom timolol kan dölja tecken och symtom på sköldkörtelsjukdom
- muskelsvaghet (myasthenia gravis)
- Tala om för läkaren innan du opereras att du använder Azarga eftersom timolol kan ändra effekterna av vissa läkemedel under anestesi.
- om du har haft atopi (en tendens att få en allergisk reaktion) och allvarliga allergiska reaktioner kan du vara känsligare för att få en allergisk reaktion medan du använder Azarga och det kan hända att behandling med adrenalin inte är så effektiv för att behandla en allergisk reaktion. Därför ska du berätta för läkaren eller sjuksköterskan att du använder Azarga när du får någon annan behandling.
- om du har leverproblem.
- om du har av torra ögon eller problem med hornhinnan (kornea).
- om du har njurproblem.
- om du någon gång har fått svåra hudutslag eller hudavlossning, blåsor och/eller munsår efter att ha använt Azarga eller andra relaterade läkemedel.

Var särskilt försiktig med Azarga:

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med behandling med brinzolamid. Sluta använda Azarga och uppsök medicinsk vård omedelbart om du får något av symtomen relaterade till de allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

Barn och ungdomar

Azarga rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Azarga

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Azarga kan påverka eller påverkas av andra läkemedel du använder, även andra ögondroppar för behandling av grön starr (glaukom). Tala om för din läkare om du använder eller tänker använda läkemedel för att sänka blodtrycket, till exempel parasympatomimetika och guanetidin, eller andra hjärtläkemedel som innehåller kinidin (används för att behandla hjärttillstånd och vissa typer av malaria), amiodaron eller andra läkemedel för att behandla hjärtrytmrubbningar och glykosider för att behandla hjärtsvikt. Tala även om för läkaren om du använder eller tänker använda läkemedel för behandling av diabetes eller magsår, svampmedel, antiviralmedel eller antibiotika eller antidepressiva medel som fluoxetin och paroxetin.

Om du tar en annan karbanhydrashämmare (acetazolamid eller dorzolamid), tala med din läkare. Ökning av pupillstorleken under samtidig användning av Azarga och adrenalin (epinefrin) har rapporterats sporadiskt.

Graviditet och amning

Du bör inte använda Azarga om du är gravid eller kan tänkas bli gravid såvida inte din läkare anser det nödvändigt. Tala med din läkare innan du använder Azarga.

Använd inte Azarga om du ammar, timolol kan gå över i bröstmjolk.
Rådfråga läkare innan du tar något läkemedel när du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner förrän synen klarnat. Du kan uppleva att synen blir dimmig en stund precis efter att du har använt Azarga.

En av de aktiva substanserna kan påverka förmågan hos äldre patienter att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination. Om du påverkas bör du vara försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

Azarga innehåller bensalkoniumklorid

Detta läkemedel innehåller 3,34 µg bensalkoniumklorid per droppe (= 1 dos) motsvarande 0,01 % eller 0,1 mg/ml.

Azarga innehåller ett konserveringsmedel (bensalkoniumklorid) som kan tas upp av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Ta ut kontaktlinser innan du använder läkemedlet och vänta minst 15 minuter innan kontaktlinserna sätts in igen. Bensalkoniumklorid kan vara irriterande för ögon, särskilt om du har torra ögon eller problem med hornhinnan (den klara hinnan längst fram i ögat). Om du känner irritation, stickningar eller smärta i ögat efter att ha använt läkemedlet, kontakta läkare.

3. Hur du använder Azarga

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du byter från andra ögondroppar som används för att behandla glaukom och går över till Azarga, ska du sluta använda det andra läkemedlet och börja använda Azarga nästa dag. Fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

För att droppflaskans spets och suspensionen inte ska kontamineras måste du se till att inte vidröra ögonlocken, kringliggande områden eller andra ytor med droppflaskans spets. Håll flaskan väl tillsluten när den inte används.

Följande åtgärd är till nytta när det gäller att begränsa mängden läkemedel som kommer ut i blodet efter appliceringen av ögondroppar:

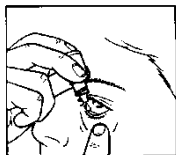
- Blunda samtidigt som du trycker försiktigt i den inre ögonvrån med ett finger i minst 2 minuter.

Rekommenderad dos är

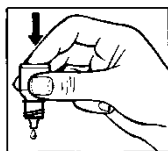
En droppe i det påverkade ögat (ögonen) två gånger dagligen.

Använd bara Azarga i båda ögonen om din läkare föreskrivit det. Använd Azarga så länge som din läkare föreskrivit.

Så här använder du ögondropparna:



1



2



3

- Hämta flaskan med Azarga och en spegel.
- Tvätta dina händer.
- Skaka flaskan noga före användning.
- Skruva av hatten på flaskan. Om säkerhetskragen är lös när du har avlägsnat hatten, ska du ta bort kragen innan du använder produkten.
- Håll flaskan upp och ner mellan tummen och fingrarna.
- Luta huvudet bakåt. Dra ner ögonlocket med ett rent finger, så att en ficka bildas mellan ögonlocket och ögat. Droppen skall hamna i fickan (figur 1).
- För flaskans spets tätt intill ögat. Använd spegeln om det underlättar.
- Rör inte ögat eller ögonlocket, omgivande områden eller andra ytor med flaskspetsen. Detta kan förorena dropparna.
- Tryck försiktigt i botten på flaskan med pekfingeret för att frigöra en droppe Azarga i taget.
- Tryck inte ihop flaskan; den är konstruerad så att ett lätt tryck i botten är tillräckligt (figur 2).
- Efter att du använt Azarga bör du trycka lätt med ett finger i ögonvrån vid näsan i 2 minuter (se figur 3). Detta gör att Azarga inte kommer ut i resten av kroppen.
- Om du använder droppar i båda ögonen, upprepa proceduren i andra ögat.
- Skruva på hatten på flaskan ordentligt genast efter användande.
- Använd upp en flaska innan du öppnar nästa.

Om droppen missar ögat, försök igen.

Om du använder andra ögondroppar eller ögonsalvor, vänta åtminstone 5 minuter mellan varje läkemedel. Ögonsalvor ska användas sist.

Om du har använt för stor mängd av Azarga, skölj ur ögat med ljummet vatten. Droppa inte i fler droppar förrän det är dags för din nästa dos.

Du kan få långsammare puls, sänkt blodtryck, hjärtsvikt, svårt att andas och nervsystemet kan påverkas.

Om du har glömt att använda Azarga, fortsätt med nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Använd inte mer än en droppe i det påverkade ögat (ögonen) två gånger dagligen.

Om du slutar att använda Azarga utan att ha talat med din läkare så kontrolleras inte trycket i ditt öga, vilket kan leda till synförlust.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Sluta använda Azarga och uppsök medicinsk vård omedelbart om du får några av följande symtom:

- **Kraftig rodnad och klåda i ögat, rödaktiga icke-förhöjda, målliknande eller cirkulära fläckar på bålen, ofta med centrala blåsor, hudavlossning, sår i mun, svalg, näsa, könsorgan samt ögon.** Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys).

Du kan oftast fortsätta att använda dropparna om inte biverkningarna är allvarliga. Om du är orolig, tala med din läkare eller apotekspersonalen. Sluta inte använda Azarga utan att först tala med din läkare.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- **Effekter i ögat:** Inflammation på ögats yta, dimsyn, tecken och symtom på ögonirritation (t.ex. brännande känsla, stickningar, klåda, tårflöde, rodnad), ögonsmärta.
- **Allmänna biverkningar:** Långsammare puls, smakförändringar.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- **Effekter i ögat:** Erosion av hornhinnan (skada på ögonglobens främre skikt), inflammation på ögats yta med ytskador, inflammation inuti ögat, färgning av hornhinnan, onormal känsla i ögonen, avsöndring från ögat, torra ögon, trötta ögon, kliande ögon, röda ögon, ögonlocksrodnad.
- **Allmänna biverkningar:** Minskat antal vita blodkroppar, sänkt blodtryck, hosta, blod i urinen, svaghet i kroppen.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- **Effekter i ögat:** hornhinneproblem, ljuskänslighet, ökad tårproduktion, skorpbildning på ögonlocket
- **Allmänna biverkningar:** sömnsvärigheter, halsont, rinnande näsa

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare):

- **Effekter i ögat:** Ögonallergi, synstörning, skador på synnerven, ökat tryck i ögat, avlagringar på ögats yta, minskad känslighet i ögat, inflammation eller infektion i bindhinnan (ögonvitan), onormal, dubbel eller försämrad syn, ökad pigmentering i ögat, tillväxt på ögats yta, svullna ögon, ljuskänslighet, minskad tillväxt av ögonfransar eller minskat antal ögonfransar, hängande övre ögonlock (gör att ögat hålls halvslutet), inflammation i ögonlock och ögonlockskörtlar, inflammation i hornhinnan och avlossning av det skikt under näthinnan som innehåller blodkärl efter filtreringskirurgi, vilket kan orsaka synstörningar, minskad känslighet i hornhinnan.
- **Allmänna biverkningar:** rödaktiga icke-förhöjda, målliknande eller cirkulära fläckar på bålen, ofta med centrala blåsor, hudavlossning, sår i mun, svalg, näsa, könsorgan samt ögon som kan föregås av feber och influensaliknande symtom. Dessa allvarliga hudutslag kan vara potentiellt livshotande (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys).
- **Hjärta och blodcirkulation:** Förändrad rytm eller hastighet på hjärtslagen, långsam puls, hjärtklappning, en typ av hjärtrymsrubbing, avvikande ökning av pulsen, bröstsmärtor, försämrad hjärtfunktion, hjärtinfarkt, ökat blodtryck, minskad blodförsörjning till hjärnan, stroke, ödem (vätskeansamling), kronisk hjärtinsufficiens (hjärtsjukdom med andfåddhet och svullnad av fötter och ben på grund av vätskeansamling), svullna extremiteter, lågt blodtryck, missfärgning av fingrar, tår och ibland andra delar av kroppen (Raynauds fenomen), kalla händer och fötter.
- **Lungor/andningsvägar:** Sammandragning av luftvägarna i lungorna (framför allt hos patienter med redan befintlig sjukdom), andfåddhet eller andnöd, förkylningssymtom, tryck över bröstet, bihåleinflammation, nysningar, nästäppa, torr näsa, näsblödningar, astma, irritation i svalget.
- **Nervsystemet och allmänna sjukdomar:** Hallucinationer, depression, mardrömmar, minnesförlust, huvudvärk, nervositet, irritation, trötthet, skakningar, onormal känsla, svimning, yrsel, dåsighet, allmän eller allvarlig svaghet, ovanliga förmimmelser som t.ex. stickningar i huden.
- **Mag-tarmkanalen:** Illamående, kräkning, diarré, gasbildning eller obehaglig känsla i buken, halsinflammation, torr eller onormal känsla i munnen, magbesvär, magsmärta.
- **Blod:** Onormala leverfunktionsvärden, ökad halt klor i blod eller minskat antal röda blodkroppar vid blodprov.
- **Allergi:** Ökade allergiska symtom, generaliserade allergiska reaktioner, bland annat svullnad under huden som kan förekomma på ställen som t.ex. ansiktet, armar och ben och kan hindra luftvägarna vilket kan orsaka svårighet att svälja eller andas, näselfeber, begränsat och generaliserat utslag, klåda, allvarlig, plötslig livshotande allergisk reaktion.
- **Öron:** Ringningar i öronen, känsla av rotation eller yrsel
- **Hud:** Utslag, hudrodnad eller inflammation, onormal eller minskad känsla i huden, håravfall, hudutslag med vitt silveraktigt färgat utseende (psoriasisliknande utslag) eller förvärrande av psoriasis.
- **Muskler:** Allmän rygg-, led- eller muskelsmärta som inte orsakats av träning, muskelkramper, smärta i extremiteterna, muskelsvaghet/muskeltrötthet, ökade tecken och symtom på myasthenia gravis (muskelrubbing).
- **Njurar:** Njursmärta såsom smärta i ryggslutet, täta urineringar.
- **Fortplantning:** Sexuell dysfunktion, minskad libido, sexsvårigheter hos män.
- **Metabolism:** Låga blodsockernivåer.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Azarga ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Du måste kassera flaskan 4 veckor efter att du öppnat den, för att förhindra infektioner, och använd en ny flaska. Skriv upp det datum då du öppnat den på avsett utrymme på flaska och kartong.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är brinzolamid och timolol. En milliliter suspension innehåller 10 mg brinzolamid och 5 mg timolol (som maleat).
- Övriga innehållsämnen är bensalkoniumklorid (se avsnitt 2, "Azarga innehåller bensalkoniumklorid"), karbopol 974P, dinatriumedetat, mannitol (E421), renat vatten, natriumklorid, tyloxapol, saltsyra och/eller natriumhydroxid. Små mängder saltsyra och/eller natriumhydroxid läggs till för att hålla surhetsgraden (pH) normal.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Azarga är en vätska (vit till benvit jämn suspension), som tillhandahålles i en förpackning innehållande en 5 ml plastflaska med skruvkork eller i en förpackning med tre 5 ml flaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>