

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida i 5 mg timolola (u obliku timololmaleata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml suspenzije sadrži 0,10 mg benzalkonijeva klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, suspenzija (kapi za oko)

Bijela do bjelkasta jednolična suspenzija, pH 7,2 (približno).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Snižavanje intraokularnog tlaka (IOT) u odraslih bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili s očnom hipertenzijom u kojih se monoterapijom ne postiže dovoljno sniženje očnog tlaka (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena u odraslih, uključujući starije osobe

Doza je po jedna kap AZARGE dva puta na dan u spojničnu vrećicu oka koje se liječi.

Primjenom nazolakrimalne okluzije ili zatvaranjem vjeđa smanjuje se sustavna apsorpcija. Rezultat toga može biti smanjen broj sustavnih nuspojava i pojačana lokalna aktivnost (vidjeti dio 4.4).

Propusti li se doza, liječenje se mora nastaviti tako da se iduća doza primijeni kao što je planirano. Doza od po jedne kapi dvaput na dan u oko koje se liječi ne smije se prekoračiti.

Kada se drugi očni antiglaukomski lijek zamjenjuje AZARGOM, taj lijek se mora prestati koristiti, a AZARGU početi primjenjivati idući dan.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene AZARGE u djece i adolescenata od 0 do 18 godina nije još ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Nisu provedena ispitivanja AZARGE ni timolola 5 mg/ml kapi za oko u bolesnika s oštećenom jetrenom ili bubrežnom funkcijom. Bolesnicima s oštećenom jetrenom funkcijom, kao ni onima s oštećenom bubrežnom funkcijom nije potrebno prilagođavati dozu. AZARGA nije ispitivana u bolesnika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina <30 ml/min), ni u onih s hiperkloremijskom acidozom (vidjeti dio 4.3). Budući da se brinzolamid i njegov glavni metabolit pretežno izlučuju putem bubrega, AZARGA je kontraindicirana u bolesnika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.3).

AZARGU se mora primijeniti s oprezom kod bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za okularnu primjenu.

Bolesnike se mora uputiti da bočicu dobro protresu prije primjene. Nakon skidanja poklopca, ukoliko je zaštitni obruč za evidenciju otvaranja klimav, uklonite ga prije primjene lijeka.

Radi prevencije kontaminacije vrha kapaljke i suspenzije, mora se paziti da se prilikom kapanja vrhom kapaljke ne dotaknu vjeđe, područja oko vjeđe ili druge površine. Bolesnika treba uputiti da bočicu čuva čvrsto zatvorenu kad nije u uporabi.

U slučaju primjene više od jednog lijeka za topikalnu primjenu u oko, vremenski razmak između primjene lijekova mora biti najmanje 5 minuta. Masti za oko moraju se primijeniti posljednje.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na ostale beta-blokatore.
- Preosjetljivost na sulfonamide (vidjeti dio 4.4).
- Reaktivne bolesti dišnih putova uključujući bronhalnu astmu ili bronhalna astma u anamnezi ili teška kronična opstruktivna plućna bolest.
- Sinus bradikadija, sindrom bolesnoga sinusnog čvora, sinus atrijski blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stupnja bez srčanog elektrosimulatora. Manifestno zatajenje srca, kardiogeni šok.
- Teški alergijski rinitis.
- Hiperkloremijska acidoza (vidjeti dio 4.2).
- Teško oštećena bubrežna funkcija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sustavni učinci

- Brinzolamid i timolol se apsorbiraju sustavno. Zbog timolola, koji je beta-adrenergički blokator, mogu se javiti jednake vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih nuspojava kao i pri sustavnoj primjeni beta-adrenergičkih blokatora. Incidencija sustavnih nuspojava nakon lokalne primjene lijeka u oko manja je nego pri sustavnoj primjeni. Za smanjenje sustavne apsorpcije, vidjeti dio 4.2.
- Reakcije preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), prijavljene kod primjene derivata sulfonamida mogu se pojaviti i kod bolesnika koji primaju AZARGU s obzirom da se apsorbira sustavno. Pri propisivanju, bolesnike je potrebno uputiti na znakove i simptome te pažljivo pratiti radi pojave kožnih reakcija. Ako se primijete znakovi ozbiljnih reakcija ili preosjetljivost, primjenu AZARGE potrebno je odmah prekinuti.

Srčani poremećaji

Kod bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom, mora se kritički procijeniti uporabu terapije beta-blokatorima i uzeti u obzir terapiju s drugim djelatnim tvarima. Bolesnici s kardiovaskularnim bolestima moraju biti pod nadzorom zbog znakova pogoršanja bolesti ili pojave nuspojava.

Zbog negativnog učinka na provođenje, beta-blokatori se smiju samo s oprezom primjenjivati kod bolesnika sa srčanim blokom prvog stupnja.

Krvožilni poremećaji

Bolesnike sa teškim perifernim cirkulacijskim poremećajima/bolestima (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudova sindroma) se mora liječiti s oprezom.

Hipertireoza

Beta-blokatori mogu prikriti znakove hipertireoze.

Mišićna slabost

Zabilježeno je da beta-adrenergički blokatori mogu potencirati mišićnu slabost koja je u skladu s određenim simptomima mijastenije (e.g. diplopija, ptoza i opća slabost).

Poremećaji dišnog sustava

Respiratorne reakcije, uključujući smrt zbog bronhospazma kod bolesnika s astmom, zabilježene su nakon lokalne primjene u oko nekih beta-blokatora. AZARGA se mora primijeniti s oprezom kod bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) i samo u slučaju da potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik.

Hipoglikemija/dijabetes

Beta-blokatori se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika sklonih spontanoj hipoglikemiji ili bolesnika sa slabo reguliranom šećernom bolešću jer beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Acidobazni poremećaji

AZARGA sadrži brinzolamid koji je sulfonamid. Pri lokalnoj primjeni moguće su jednake vrste nuspojava kakve se pripisuju sulfonamidima. Pri peroralnoj primjeni inhibitora karboanhidraze prijavljeni su poremećaji acidobazne ravnoteže. Ovaj lijek mora se s oprezom primijeniti kod bolesnika s rizikom od oštećenja funkcije bubrega zbog mogućeg rizika metaboličke acidoze. Jave li se znakovi ozbiljnih reakcija ili preosjetljivosti, primjenu ovog lijeka treba prekinuti.

Mentalna budnost

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu smanjiti sposobnost obavljanja zadataka koji zahtijevaju mentalnu budnost i/ili fizičku koordinaciju. AZARGA se apsorbira sustavno te se stoga ove nuspojave mogu javiti i kod lokalne primjene.

Anafilaktičke reakcije

Pri uzimanju beta-blokatora može se dogoditi da bolesnici koji u anamnezi imaju atopiju ili tešku anafilaktičku reakciju na različite alergene mogu jače reagirati kod ponovljenog susreta s takvim alergenima i ne reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se daju pri liječenju anafilaktičkih reakcija.

Odvajanje žilnice

Odvajanje žilnice zabilježeno je kod pacijenata koji nakon filtracijske operacije koriste terapiju za supresiju stvaranja očne vodice (npr. timolol, acetazolamid).

Kirurška anestezija

Beta-blokatori lokalno primijenjeni u oko mogu blokirati sustavne beta-agonističke učinke npr. adrenalina. Anestezijolog mora biti informiran kada bolesnik uzima timolol.

Istodobna primjena drugih lijekova

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinci sustavne beta-blokade mogu biti pojačani kada se timolol daje bolesnicima koji već primaju sustavni beta-blokator. Odgovor ovih bolesnika se mora pomno pratiti. Lokalna primjena dva beta-adrenergička blokatora ili dva lokalna inhibitora karboanhidraze se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Postoji mogućnost dodatnog učinka na poznate sustavne učinke inhibitora karboanhidraze kod bolesnika koji uzimaju oralni inhibitor karboanhidraze i AZARGU. Istodobna primjena AZARGE i peroralno primijenjenih inhibitora karboanhidraze nije ispitivana i ne preporučuje se (vidjeti dio 4.5).

Učinci na oko

Iskustva s primjenom AZARGE u liječenju bolesnika s pseudoeksfolijativnim glaukomom ili pigmentnim glaukomom su ograničena. Liječenje tih bolesnika mora biti s oprezom, a preporučuje se i pažljivo praćenje očnog tlaka.

AZARGA nije ispitivana u bolesnika s glaukomom uskog kuta i njena se primjena u tih bolesnika ne preporučuje.

Beta-blokatori lokalno primijenjeni u oko mogu inducirati suhoću oka. Bolesnike s bolestima rožnice se mora liječiti s oprezom.

Moguća uloga brinzolamida na funkciju endotela rožnice nije ispitivana u bolesnika s kompromitiranom rožnicom (pogotovo u bolesnika s malim brojem endotelnih stanica). Konkretno, nisu ispitivani bolesnici koji nose kontaktne leće te se preporučuje njihovo pažljivo praćenje pri primjeni brinzolamida jer inhibitori karboanhidraze mogu utjecati na vlaženje rožnice. To može dovesti do dekompenzacije rožnice i edema, a nošenjem kontaktnih leća može se povećati rizik za rožnicu. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika s kompromitiranim rožnicama, kao što su bolesnici sa šećernom bolešću ili s distrofijom rožnice.

AZARGA se može primjenjivati za vrijeme nošenja kontaktnih leća uz pažljivo praćenje (vidjeti niže pod „Benzalkonijev klorid“).

Benzalkonijev klorid

AZARGA sadrži benzalkonijev klorid koji može nadražiti oko, a poznato je i da mijenja boju mekih kontaktnih leća. Kontakt s mekim kontaktnim lećama mora se izbjegavati. Bolesnike se mora uputiti da prije primjene AZARGE izvade kontaktne leće, te da ih ponovno stave 15 minuta nakon primjene kapi.

Zabilježeno je da benzalkonijev klorid uzrokuje točkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulcerativnu keratopatiju. Redovito praćenje potrebno je kod česte ili dugotrajne primjene.

Oštećenje funkcije jetre

AZARGU se mora primijeniti s oprezom kod bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcije AZARGE s drugim lijekovima.

AZARGA sadrži brinzolamid koji je inhibitor karboanhidraze i, premda se primjenjuje lokalno, apsorбира se sustavno. Pri peroralnoj primjeni inhibitora karboanhidraze prijavljeni su poremećaji acido-bazne ravnoteže. U bolesnika koji uzimaju AZARGU mora se razmotriti mogućnost interakcija.

Postoji mogućnost aditivnog učinka na poznate sustavne učinke inhibitora karboanhidraze u bolesnika koji primaju oralne inhibitore karboanhidraze i brinzolamid kapi za oko. Istodobna primjena kapi za oko koje sadrže brinzolamid i oralnih inhibitora karboanhidraze se ne preporučuje.

Među izoenzime citokroma P-450 odgovorne za metabolizam brinzolamida ubrajaju se CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Očekuje se da će inhibitori CYP3A4, poput ketokonazola, itrakonazola, klotrimazola, ritonavira i troleandomicina inhibirati metabolizam brinzolamida posredovan izoenzimom CYP3A4. Savjetuje se oprez ako se istodobno daju inhibitori CYP3A4. No nakupljanje brinzolamida nije vjerojatno jer je glavni način njegova uklanjanja putem bubrega. Brinzolamid nije inhibitor izoenzima citokroma P-450.

Mogući su dodatni učinci s posljedičnom hipotenzijom i/ili izraženom bradikardijom kada se otopina beta-blokatora lokalno primijenjena u oko daje istodobno s peroralno primijenjenim blokatorima kalcijevih kanala, beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmicima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, gvanetidinom.

Beta-blokatori mogu smanjiti odgovor na adrenalin primijenjen u liječenju anafilaktičkih reakcija. Posebnu pažnju treba primijeniti kod bolesnika s anamnezom atopije i anafilakse (vidjeti dio 4.4).

Hipertenzijska reakcija izazvana naglim prestankom uzimanja klonidina može se pojačati pri uzimanju beta-blokatora. Op rez se preporučuje kod istodobne primjene ovog lijeka s klonidinom.

Prijavljena je pojačana sustavna beta blokada (npr. usporena srčana frekvencija, depresija) pri kombiniranoj primjeni inhibitora CYP2D6 (npr. kinidina, fluoksetina, paroksetina) i timolola. Preporučuje se oprez.

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidiijabetika. Beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Povremeno je zabilježena midrijaza kao rezultat istodobne primjene oftalmičkih beta-blokatora i adrenalina (epinefrina).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema primjerenih podataka vezanih uz oftalmičku primjenu brinzolamida i timolola u trudnica. Ispitivanja s brinzolamidom na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon sustavne primjene, vidjeti dio 5.3. AZARGA se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako to doista nije nužno. Da bi se smanjila sustavna apsorpcija, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila učinak na pojavu malformacija ali su pokazala rizik za intrauterini zastoj rasta kod peroralne primjene beta-blokatora. Dodatno, znakovi i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) zabilježeni su kod novorođenčeta kada su beta blokatori bili primjenjivani do poroda. Ako se AZARGA primjenjuje do poroda, novorođenče se mora pažljivo pratiti tijekom prvih dana života.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se oftalmički brinzolamid u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se nakon oralne primjene brinzolamid izlučuje u majčino mlijeko, vidjeti dio 5.3.

Beta blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Ipak, kod terapijskih doza timolola u kapima za oko nije vjerojatna pojava dovoljne količine u majčinom mlijeku koja bi uzrokovala kliničke simptome beta-blokade kod dojenčeta. Da bi se smanjila sustavna apsorpcija, vidjeti dio 4.2.

Ipak, rizik za dojenče ne može se isključiti. Mora se donijeti odluka treba li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od terapije AZARGE uzevši u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja procjene učinka topikalne okularne primjene AZARGE na plodnost u ljudi.

Neklinički podaci ne upućuju na učinak niti brinzolamida niti timolola na plodnost kod muškaraca ili žena nakon peroralnog doziranja. Ne očekuje se učinak primjene AZARGE na plodnost kod muškaraca ili žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AZARGA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Privremeno zamućen vid i drugi poremećaji vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Zamuti li se vid nakon ukapavanja, bolesnik mora pričekati da se vid razbistri prije nego što krene upravljati vozilom ili strojem.

Inhibitori karboanhidraze mogu umanjiti sposobnost obavljanja zadataka koji zahtijevaju mentalnu budnost i/ili fizičku koordinaciju (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima najčešće nuspojave bile su zamućenje vida, iritacija oka i bol u oku, a pojavile su se kod približno 2% do 7% bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Niže navedene nuspojave zabilježene su s AZARGOM i individualim sastojcima brinzolamidom i timololom u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. Razvrstane su prema učestalosti na sljedeći način: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni izraz prema MedDRA-i (v.18.0)
Infekcije i infestacije	<u>Nepoznato</u> : nazofaringitis ³ , faringitis ³ , sinusitis ³ , rinitis ³
Poremećaj krvi i limfnog sustava	<u>Manje često</u> : smanjen broj bijelih krvnih stanica ¹ <u>Nepoznato</u> : smanjen broj crvenih krvnih stanica ³ , povišena razina klorida u krvi ³
Poremećaji imunološkog sustava	<u>Nepoznato</u> : anafilaksija ² , anafilaktički šok ¹ , sistemske alergijske reakcije uključujući angioedem ² , lokalizirani i generalizirani osip ² , preosjetljivost ¹ , urtikarija ² , svrbež ²
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Nepoznato</u> : hipoglikemija ²
Psijhijatrijski poremećaji	<u>Rijetko</u> : nesanica ¹ <u>Nepoznato</u> : halucinacije ² , depresija ¹ , gubitak pamćenja ² , apatija ³ , depresivno raspoloženje ³ , smanjen libido ³ , noćne more ^{2,3} , nervoza ³
Poremećaji živčanog sustava	<u>Često</u> : disgeuzija ¹ <u>Nepoznato</u> : cerebralna ishemija ² , cerebrovaskularni incident ² , sinkopa ² , pojačani znakovi i simptomi miastenije gravis ² , pospanost ³ , motorička disfunkcija ³ , amnezija ³ , poremećaj pamćenja ³ , parestezija ^{2,3} , tremor ³ , hipoestezija ³ , ageuzija ³ , omaglica ¹ , glavobolja ¹
Poremećaji oka	<u>Često</u> : točkasti keratitis ¹ , zamućen vid ¹ , bol u oku ¹ , nadražaj oka ¹ <u>Manje često</u> : keratitis ^{1,2,3} , suho oko ¹ , prisutnost obojenja u rožnici kod vitalnog bojanja ¹ , iscjedak iz oka ¹ , svrbež oka ¹ , osjećaj stranog tijela u očima ¹ , hiperemija oka ¹ , hiperemija konjunktive ¹ <u>Rijetko</u> : erozija rožnice ¹ , upalna reakcija u prednjoj očnoj sobici ¹ , fotofobija ¹ , pojačano suženje ¹ , hiperemija bjeloočnice ¹ , eritem vjeđa ¹ , krustanje na rubovima vjeđa ¹ <u>Nepoznato</u> : povećan omjer promjera ekskavacije i papile vidnog živca ³ , odvajanje žilnice nakon filtracijske operacije ² (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi), keratopatija ³ , defekt rožničnog epitela ³ , poremećaji rožničnog epitela ³ , povišeni očni tlak ³ , depozit u oku ³ , obojenje rožnice ³ , edem rožnice ³ , smanjena osjetljivost rožnice ² , konjunktivitis ³ , upala Meibomovih žlijezda ³ , diplopija ^{2,3} , zaslijepljenost pri jakom svjetlu ³ , fotopsija ³ , smanjena oštrina vida ³ , oštećenje vida ¹ , pterigij ³ , osjećaj nelagode u oku ³ , keratokonjunktivitis sicca ³ , hipoestezija oka ³ , pigmentacija bjeloočnice ³ , subkonjunktivna cista ³ , poremećaj vida ³ , oticanje oka ³ , alergija oka ³ , madaroz ³ , poremećaj vjeđe ³ , edem vjeđe ¹ , ptoza ²
Poremećaji uha i labirinta	<u>Nepoznato</u> : vertigo ³ , tinitus ³
Srčani poremećaji	<u>Često</u> : smanjena srčana frekvencija ¹ <u>Nepoznato</u> : srčani arest ² , zatajenje srca ² , kongestivno zatajenje srca ² , atriioventrikularni blok ² , kardio-respiratorni distres ³ , angina pectoris ³ , bradikardija ^{2,3} , nepravilni rad srca ³ , aritmija ^{2,3} , palpitacije ^{2,3} , tahikardija ³ , ubrzana srčana frekvencija ³ , bol u prsnom košu ² , edem ²

Krvožilni poremećaji	<u>Manje često:</u> sniženi krvni tlak ¹ <u>Nepoznato:</u> hipotenzija ² , hipertenzija ³ , povišeni krvni tlak ¹ , Raynaudov fenomen ² , hladne ruke i stopala ²
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<u>Manje često:</u> kašalj ¹ <u>Rijetko:</u> orofaringealna bol ¹ , rinoreja ¹ <u>Nepoznato:</u> bronhospazam ² (pretežno kod bolesnika s od ranije poznatim bronhospazmom), dispneja ¹ , astma ³ , epistaksa ¹ , bronhalna hiperaktivnost ³ , nadražaj grla ³ , nazalna kongestija ³ , kongestija gornjeg dijela dišnog sustava ³ , slijevanje sluzi iz nosa u grlo ³ , kihanje ³ , suhoća nosa ³
Poremećaji probavnog sustava	<u>Nepoznato:</u> povraćanje ^{2,3} , bol u gornjem dijelu abdomena ¹ , abdominalna bol ² , proljev ¹ , suha usta ¹ , mučnina ¹ , ezofagitis ³ , dispepsija ^{2,3} , nelagoda u abdomenu ³ , nelagoda u želucu ³ , često pražnjenje crijeva ³ , gastrointestinalni poremećaj ³ , oralna hipoestezija ³ , oralna parestezija ³ , flatulencija ³
Poremećaji jetre i žuči	<u>Nepoznato:</u> poremećeni nalazi pretraga jetrene funkcije ³
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Nepoznato:</u> Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4), urtikarija ³ , makulopapularni osip ³ , generalizirani svrbež ³ , stezanje kože ³ , dermatitis ³ , alopecija ¹ , psorijatični osip ili egzacerbacija psorijaze ² , osip ¹ , eritem ¹
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>Nepoznato:</u> mialgija ¹ , spazmi mišića ³ , artralgija ³ , bol u leđima ³ , bol u udovima ³
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<u>Manje često:</u> prisutna krv u mokraći ¹ <u>Nepoznato:</u> bol u bubrezima ³ , polakizurija ³
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<u>Nepoznato:</u> erektilna disfunkcija ³ , spolna disfunkcija ² , smanjen libido ²
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Manje često:</u> malaksalost ^{1,3} <u>Nepoznato:</u> bol u prsištu ¹ , bol ³ , umor ¹ , astenija ^{2,3} , osjećaj nelagode u prsištu ³ , osjećaj nervoze ³ , razdražljivost ³ , periferni edem ³ , zaostajanje lijeka ³
Pretrage	<u>Manje često:</u> povišene vrijednosti kalija u krvi ¹ , povišena laktat dehidrogenaza u krvi ¹

¹ nuspojave zabilježene s Azargom

² dodatne nuspojave zabilježene kod primjene timolola kao monoterapije

³ dodatne nuspojave zabilježene kod primjene brinzolamida kao monoterapije

Opis odabranih nuspojava

Često prijavljivana sustavna nuspojava povezana s primjenom AZARGE u kliničkim ispitivanjima bila je disgeuzija (gorak ili neuobičajeni osjet u ustima nakon ukapavanja). Vjerojatno je uzrokovana ulaskom kapi za oko u nazofarinks kroz nazolakrimalni kanal i može se pripisati brinzolamidu. Učestalost tog učinka može se smanjiti nazolakrimalnom okluzijom ili blagim zatvaranjem vjeđe nakon ukapavanja (vidjeti dio 4.2).

AZARGA sadrži brinzolamid koji je sulfonamidni inhibitor karboanhidraze i sistemski se apsorbira. Sustavna primjena inhibitora karboanhidraze općenito je povezana s učincima na gastrointestinalni, živčani i hematološki sustav, na bubrege i na metabolizam. Iste vrste nuspojava koje se pripisuju peroralno primijenjenim inhibitorima karboanhidraze moguće su i pri njihovoj lokalnoj primjeni.

Timolol se apsorbira u sustavnu cirkulaciju. To može uzrokovati slične nuspojave koje se javljaju kod primjene sustavnih beta blokatora. Navedene nuspojave uključuju reakcije koje se javljaju unutar skupine beta blokatora lokalno primijenjenih u oko. Dodatne nuspojave povezane s primjenom svakog sastojka posebno, koje bi se mogle javiti i pri primjeni AZARGE, uključene su u tablicu iznad. Incidencija sustavnih nuspojava nakon lokalne primjene u oko je niža nego kod sustavne primjene. Da bi se smanjila sustavna apsorpcija, vidjeti dio 4.2.

Pedijatrijska populacija

AZARGA se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata ispod 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Kod slučajne ingestije, simptomi predoziranja beta-blokatorima mogu uključivati bradikardiju, hipotenziju, zatajenje srca i bronhospazam.

Nastupi li predoziranje AZARGA kapima za oči, liječenje mora biti simptomatsko i potporno. Zbog brinzolamida mogući su disbalans elektrolita, razvoj acidoze i učinci na središnji živčani sustav. Mora se pratiti razina elektrolita u serumu (napose kalija) i pH krvi. Ispitivanja su pokazala da se timolol slabo uklanja dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici, Pripravci za liječenje glaukoma i miotici, ATK oznaka: S01ED51.

Mehanizam djelovanja

AZARGA sadrži dvije djelatne tvari: brinzolamid i timololmaleat. Ta dva sastojka snižavaju povišeni očni tlak prvenstveno smanjenjem lučenja očne vodice, no mehanizmi kojima to čine su različiti. Kombiniranim učinkom tih dviju djelatnih tvari postiže se veće sniženje očnog tlaka nego svakom tvari posebno.

Brinzolamid je potentni inhibitor ljudske karboanhidraze II (CA-II), predominantnog izoenzima u oku. Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim nastavcima oka smanjuje se lučenje očne vodice, pretežno usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona, s posljedičnim smanjenjem prijenosa natrija i tekućine.

Timolol je neselektivni adrenergički blokator bez unutarnje simpatomimetičke aktivnosti, bez izravne depresijske aktivnosti na miokard i bez stabilizacijske aktivnosti na membrane. Tonografska i fluorofotometrijska ispitivanja pokazuju da je djelovanje pretežno povezano sa smanjenim stvaranjem očne vodice i s blago pojačanim otjecanjem tekućine.

Farmakodinamički učinci

Klinički učinci

U 12-mjesečnom kontroliranom kliničkom istraživanju u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili s očnom hipertenzijom koji su, prema ocjeni ispitivača, mogli imati koristi od kombiniranog liječenja, i u kojih je srednji očni tlak prije početka liječenja bio 25 do 27 mmHg, primjenom AZARGE dvaput na dan srednji se očni tlak snizio za 7 do 9 mmHg. Neinferiornost AZARGE u usporedbi s dorzolamidom 20 mg/ml + timololom 5 mg/ml u snižavanju srednjeg očnog tlaka dokazana je u svim vremenskim točkama, pri svim kontrolnim posjetima.

U 6-mjesečnom kontroliranom kliničkom istraživanju u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili s očnom hipertenzijom u kojih je srednji očni tlak prije početka liječenja bio 25 do 27 mmHg, primjenom AZARGE dvaput na dan srednji se očni tlak snizio za 8 do 9 mmHg, što je bilo za do 3 mmHg više nego pri primjeni brinzolamida 10 mg/ml dvaput na dan i za do 2 mm Hg više nego pri primjeni timolola 5 mg/ml dvaput na dan. Smanjenje srednjeg očnog tlaka bilo je statistički superiornije od onog postignutog brinzolamidom i timololom u svim vremenskim točkama, pri svim kontrolnim pregledima.

U tri kontrolirana klinička istraživanja nelagodan osjećaj u oku nakon ukapavanja AZARGE bio je značajno slabiji negoli pri primjeni dorzolamida 20 mg/ml + timolola 5 mg/ml.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon lokalne primjene u oko brinzolamid i timolol se apsorbiraju kroz rožnicu i ulaze u sustavnu cirkulaciju. U ispitivanju farmakokinetike zdravi su ispitanici peroralno primali brinzolamid (1 mg) dvaput na dan tijekom 2 tjedna, kako bi se skratilo vrijeme do postizanja stanja dinamičke ravnoteže prije početka primjene AZARGE. Nakon primjene AZARGE dvaput na dan tijekom 13 tjedana, prosječna koncentracija brinzolamida u eritrocitima iznosila je $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$ nakon 4 tjedna, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ nakon 10 tjedana i $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ nakon 15 tjedana, što pokazuje da su se koncentracije brinzolamida u stanju dinamičke ravnoteže u eritrocitima održavale.

U stanju dinamičke ravnoteže, nakon primjene AZARGE, srednja plazmatska C_{max} timolola bila je 27% manja, a $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 28% manja (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$) negoli pri primjeni timolola 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$). Manja sustavna izloženost timololu pri primjeni AZARGE nije klinički relevantna. Pri primjeni AZARGE srednja C_{max} timolola postignuta je za $0,79 \pm 0,45$ sati.

Distribucija

Brinzolamid se umjereno veže na proteine plazme (oko 60%). Brinzolamid se sekvstrira u eritrocitima, zbog visokog afiniteta vezanja na CA-II i nešto slabijeg afiniteta vezanja na CA-I. Njegov djelatni N-dezetilni metabolit također se nakuplja u eritrocitima, gdje se veže prvenstveno na CA-I. Zbog visokog afiniteta brinzolamida i njegova metabolita za CA u eritrocitima i tkivima, koncentracije u plazmi su mu male.

Podaci o distribuciji u tkivima oka kunića pokazuju da se timolol može u očnoj vodici mjeriti do 48 sati nakon primjene AZARGE. U stanju dinamičke ravnoteže, timolol se u ljudskoj plazmi može dokazati do 12 sati nakon primjene AZARGE.

Biotransformacija

Metabolički putovi brinzolamida uključuju N-dealkilaciju, O-dealkilaciju i oksidaciju njegovog N-propilnog bočnog lanca. Glavni metabolit brinzolamida u čovjeka je N-dezetil-brinzolamid, koji se također veže na CA-I u prisutnosti brinzolamida i koji se nakuplja u eritrocitima. Istraživanja *in vitro* pokazuju da metabolizam brinzolamida prvenstveno uključuje CYP3A4, ali i najmanje četiri druga izoenozima (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9).

Timolol se metabolizira dvama putovima. Jednim putem nastaje etanolaminski bočni lanac na tiadiazolnom prstenu, dok drugim putem nastaje etanolni bočni lanac na morfolinskom dušiku, kao i drugi slični bočni lanac s karbonilnom skupinom u blizini dušika. U metabolizmu timolola posreduje prvenstveno CYP2D6.

Eliminacija

Brinzolamid se prvenstveno eliminira putem bubrega (približno 60%). Oko 20% doze izlučuje se u urin u obliku metabolita. Predominantne komponente u urinu su brinzolamid i N-dezetil-brinzolamid, zajedno s N-dezmetoksipropilnim i O-dezmetilnim metabolitima koji se nalaze u tragovima (<1%).

Timolol i njegovi metaboliti izlučuju se prvenstveno putem bubrega. Približno 20% doze timolola izlučuje se u urin u nepromijenjenu obliku, a ostatak se u urin izlučuje u obliku metabolita. $t_{1/2}$ timolola u plazmi nakon primjene AZARGE iznosi 4,8 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Brinzolamid

Neklinički podaci brinzolamida ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i ispitivanja topikalne iritacije oka.

Istraživanja razvojne toksičnosti u kunića pri peroralnim dozama brinzolamida do 6 mg/kg/dan (doza 214 puta veća od preporučene dnevne kliničke doze koja iznosi 28 µg/kg/dan) nisu pokazala učinak na fetalni razvoj, unatoč značajnoj toksičnosti za majku. Slična istraživanja u štakora pokazala su malo slabije okoštavanje lubanje i sternuma fetusa ženki koje su primale brinzolamid u dozi od 18 mg/kg/dan (642 puta većoj od preporučene dnevne kliničke doze), ali ne i ženki koje su primale dozu od 6 mg/kg/dan. Taj je nalaz dobiven pri dozama koje su prouzročile metaboličku acidozu, smanjeni prirast tjelesne težine u gravidnih ženki i smanjenu težinu fetusa. O dozi ovisno smanjenje težine fetusa uočeno je u ženki koje su peroralno primale brinzolamid, a kretalo se od blagog smanjenja (oko 5-6%) pri dozi od 2 mg/kg/dan do gotovo 14% pri dozi od 18 mg/kg/dan. Doza pri kojoj nije bilo štetnih učinaka u podmlatka tijekom dojenja iznosila je 5 mg/kg/dan.

Timolol

Neklinički podaci timolola ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i ispitivanja topikalne iritacije oka. Istraživanja reprodukcije toksičnosti timolola pokazala su odgođeno okoštavanje u fetusa štakora, bez štetnih učinaka na postnatalni razvoj (pri 50 mg/kg/dan ili dozi 3500 puta većoj od dnevne kliničke doze koja iznosi 14 µg/kg/dan), kao i pojačanu fetalnu resorpciju u kunića (pri 90 mg/kg/dan, tj. dozi 6400 puta većoj od kliničke doze).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

benzalkonijev klorid
manitol (E421)
karbopol (974P)
tiloksapol
dinatrijev edetat
natrijev klorid
kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

4 tjedna nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Okrugle, neprozirne bočice od polietilena niske gustoće volumena 5 ml, s nastavkom za kapanje i bijelim polipropilenskim navojnim zatvaračem koje sadrže 5 ml suspenzije.

Kutija sadrži 1 ili 3 bočice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/482/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. studenoga 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. kolovoza 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA JEDNU BOČICU 5 ml + KUTIJA ZA 3 BOČICE x 5 ml

1. NAZIV LIJEKA

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, suspenzija
brinzolamid/timolol

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

1 ml suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida i 5 mg timolola (u obliku timololmaleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: benzalkonijev klorid, manitol (E421), karbopol 974P, tiloksapol, dinatrijev edetat, natrijev klorid, kloridnu kiselinu i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH), pročišćenu vodu.

Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapi za oko, suspenzija

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene dobro protresite.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za oko

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Baciti 4 tjedna nakon prvog otvaranja.
Otvoreno:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

azarga

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko
brinzolamid/timolol
Za oko

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Baciti 4 tjedna nakon prvog otvaranja.
Otvoreno:

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6 DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, suspenzija brinzolamid/timolol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AZARGA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AZARGU
3. Kako primjenjivati AZARGU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AZARGU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AZARGA i za što se koristi

AZARGA sadrži dvije djelatne tvari brinzolamid i timolol, koje zajedno djeluju na snižavanje tlaka u oku.

AZARGA se koristi za liječenje visokog tlaka u očima, koji se još naziva glaukom ili očna hipertenzija, u odraslih bolesnika koji su stariji od 18 godina i kod kojih se visoki tlak u očima ne može učinkovito kontrolirati samo s jednim lijekom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AZARGU

Nemojte primjenjivati AZARGU

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na brinzolamid, lijekove koji se nazvaju sulfonamidi (primjeri uključuju lijekove za liječenje šećerne bolesti, infekcija te također diuretike (tablete za izmokravanje)), timolol, beta blokatore (lijekovi koji se koriste za snižavanje krvnog tlaka ili liječenje srčanih oboljenja) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako sada imate poteškoća s disanjem ili ste ih imali u prošlosti, npr. astmu, teški dugotrajni opstruktivni bronhitis (teško stanje pluća koje može uzrokovati piskanje, otežano disanje i/ili dugotrajni kašalj) ili drugu vrstu poteškoća s disanjem.
- Ako imate tešku peludnu groznicu
- Ako imate usporene otkucaje srca, zatajenje srca ili srčanu aritmiju (nepravilne otkucaje srca).
- Ako Vam je kiselost krvi prevelika (stanje koje se naziva hiperkloremijska acidoza).
- Ako imate teških problema s bubrezima.

Upozorenja i mjere opreza

AZARGU primjenjujte samo za ukapavanje u oko (oči).

Ako se pojave znakovi ozbiljnih reakcija ili preosjetljivosti, prekinite sa primjenom lijeka i obratite se liječniku.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite AZARGU ako imate ili ste u prošlosti imali:

- koronarnu bolest srca (simptomi mogu uključivati bol u prsnom košu ili stezanje, nedostatak zraka ili gušenje), zatajenje srca, nizak krvni tlak
- poremećaje otkucaja srca kao što su usporeni otkucaji srca
- poteškoće s disanjem, astmu ili kroničnu opstruktivnu plućnu bolest
- poremećaj krvotoka (kao što je Raynaudova bolest ili Raynaudov sindrom)
- šećernu bolest jer timolol može prikriti znakove i simptome niskog šećera u krvi
- pojačanu aktivnost štitnjače jer timolol može prikriti znakove i simptome bolesti štitnjače
- mišićnu slabost (mijastenija gravis)
- prije kirurškog zahvata obavijestite svog liječnika da uzimate AZARGU jer timolol može promijeniti učinke nekih lijekova koji se koriste tijekom anestezije.
- ukoliko ste ranije imali atopiju (sklonost razvoju alergijskih reakcija) i jake alergijske reakcije, možete biti osjetljiviji za nastanak alergijske reakcije dok primjenjujete AZARGU i može se dogoditi da liječenje alergijske reakcije adrenalinom ne bude učinkovito. Kada primete bilo koji drugi lijek, molimo Vas obavijestite liječnika ili medicinsku sestru da uzimate AZARGU.
- ako imate poteškoća s jetrom.
- ako imate suho oko ili poteškoće s rožnicom.
- ako imate poteškoća s bubrezima.
- ako ste ikad razvili teški kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima nakon primjene AZARGE ili drugih povezanih lijekova.

Budite posebno oprezni s AZARGOM:

Ozbiljne kožne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu su bile prijavljene u vezi liječenja brinzolamidom. Prestanite primjenjivati AZARGU te odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s ozbiljnim kožnim reakcijama opisanih u dijelu 4.

Djeca i adolescenti

AZARGA se ne preporučuje djeci i adolescentima ispod 18 godina.

Drugi lijekovi i AZARGA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

AZARGA može utjecati na druge lijekove i drugi lijekovi mogu utjecati na AZARGU, uključujući druge kapi za oko koje uzimate za liječenje glaukoma. Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete ili biste mogli primijeniti lijekove za snižavanje krvnog tlaka poput parasimpatomimetika i gvanetidina, ili druge lijekove za srce uključujući kinidin (koristi se za liječenje srčanih bolesti i nekih tipova malarije), amiodaron ili druge lijekove za liječenje poremećaja srčanog ritma i glikozide za liječenje srčane insuficijencije. Također obavijestite svog liječnika ako primjenjujete ili biste mogli primijeniti lijekove za liječenje šećerne bolesti ili za liječenje želučanih čireva, lijekove protiv gljivica i virusa, antibiotike, ili antidepressive kao što su fluoksetin i paroksetin.

Ako primjenjujete druge inhibitore karboanhidraze (acetazolamid ili dorzolamid), obavijestite svog liječnika.

Proširenje zjenica povremeno je zabilježeno kod istovremene primjene AZARGE i adrenalina.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete koristiti AZARGU ako ste trudni ili postoji mogućnost da zatrudnite, osim u slučaju da to Vaš liječnik smatra potrebnim. Razgovarajte s Vašim liječnikom prije nego što počnete uzimati AZARGU.

Ne koristite AZARGU ako dojite, timolol može prijeći u majčino mlijeko. Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima ni strojevima sve dok Vam se vid ne razbistri. Može se dogoditi da Vam se vid zamuti na neko vrijeme odmah nakon primjene AZARGE.

Jedan od djelatnih sastojaka može umanjiti sposobnost obavljanja zadataka koji zahtijevaju mentalnu budnost i/ili tjelesnu koordinaciju. Dogodi li Vam se to, budite oprezni pri upravljanju vozilima i strojevima.

AZARGA sadrži benzalkonijev klorid

Ovaj lijek sadrži 3,34 µg benzalkonijevog klorida po kapi (= 1 doza), što odgovara 0,01% ili 0,1 mg/ml.

AZARGA sadrži konzervans (benzalkonijev klorid) kojeg mogu apsorbirati meke kontaktne leće zbog čega se može promijeniti njihova boja. Potrebno je ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća. Benzalkonijev klorid može također uzrokovati nadražaj oka, osobito ako imate suhe oči ili poremećaje rožnice (prozirni sloj prednjeg dijela oka). U slučaju neuobičajenog osjećaja u oku, bockanja ili boli u oku nakon primjene ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

3. Kako primjenjivati AZARGU

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U slučaju da zamjenjujete druge kapi za oko za liječenje glaukoma AZARGOM, morate prekinuti primjenu drugog lijeka te započeti s primjenom AZARGE sljedeći dan. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Da bi se spriječila kontaminacija vrha kapaljke i suspenzije, potrebno je paziti da se vrhom kapaljke ne dotiču vjeđe, okolna područja ili druge površine. Držite bočicu dobro zatvorenom kada se ne koristi.

Sljedeća mjera je korisna za ograničavanje količine lijeka koji će prijeći u krv nakon primjene kapi za oko:

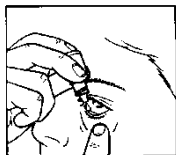
- Držite vjeđu zatvorenom, dok istodobno lagano prstom pritišćete kut oka blizu nosa najmanje 2 minute.

Preporučena doza je

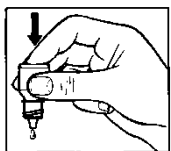
Jedna kap u oko ili oči koje se liječe dvaput na dan.

Kapajte AZARGU u oba oka samo ako Vas je tako uputio Vaš liječnik. Koristite je onoliko dugo koliko Vam je rekao Vaš liječnik.

Kako primijeniti



1



2



3

- Uzmite AZARGA bočicu i ogledalo.
- Operite ruke.
- Bočicu dobro protresite prije uporabe.
- Odvrnite zatvarač bočice. Nakon skidanja poklopca, ukoliko je zaštitni obruč za evidenciju otvaranja klimav, uklonite ga prije primjene lijeka.
- Držite bočicu između palca i ostalih prstiju, vrhom okrenutim prema dolje.
- Zabacite glavu. Čistim prstom povucite donju vjeđu, tako da se između vjeđe i oka stvori „prostor“ u koji se i ukapa kap lijeka (slika 1).
- Vrh bočice prinesite blizu oku. Koristite se ogledalom, ako Vam to pomaže.
- Vrhom bočice ne dotičite oko, vjeđu, okolno područje ni ostale površine. To bi moglo kontaminirati kapi.
- Nježno pritisnite dno bočice, tako da svaki puta istekne samo jedna kap AZARGE.
- Bočicu nemojte stiskati, ona je izrađena tako da samo trebate pritisnuti njeno dno (slika 2).
- Nakon što ste ukapali AZARGU, pritisnite prstom kut oka okrenut nosu na 2 minute (slika 3). To će pomoći da AZARGA ne otječe dalje u tijelo.
- Trebate li kapati oba oka, ponovite jednak postupak i s drugim okom.
- Odmah nakon uporabe bočicu čvrsto zatvorite zatvaračem.
- Prije otvaranja iduće bočice najprije potrošite sadržaj one prethodne.

Ako kap promaši oko, pokušajte ponovno.

Ako primjenjujete druge kapi za oko ili mast za oko pričekajte najmanje 5 minuta između primjene svakog lijeka. Mast za oko treba primijeniti posljednju.

Ako primijenite više AZARGE nego što ste trebali, isperite oko toplom vodom. Ne ukapavajte dalje lijek sve dok ne dođe vrijeme za primjenu iduće uobičajene doze.

Može se pojaviti smanjeni broj otkucaja srca, sniženi krvni tlak, zatajenje srca, poteškoće s disanjem i može biti utjecaja na Vaš živčani sustav.

Ako ste zaboravili primijeniti AZARGU, uzmite sljedeću dozu prema planu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili onu zaboravljenu. Ne ukapavajte više od jedne kapi dvaput na dan u oko (oči) koje se liječi.

Ako prestanete uzimati AZARGU a da se niste posavjetovali s liječnikom, očni tlak više neće biti pod nadzorom što može dovesti do gubitka vida.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite primjenjivati AZARGU i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- teško crvenilo i svrbež oka, crvenkaste neuzdignute, nalik na metu ili okrugle mrlje na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, čireve po ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Obično možete nastaviti s primjenom kapi, osim ako su nuspojave ozbiljne. Ako ste zabrinuti, porazgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom. Ne prekidajte s primjenom AZARGE bez da ste se prije toga savjetovali sa Vašim liječnikom.

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba)

- **Nuspojave na oku:** upala površine oka, zamućen vid, znakovi i simptomi nadražaja oka (npr. žarenje, probadanje, svrbež, suženje, crvenilo), bol u oku.
- **Opće nuspojave:** usporeni srčani otkucaji, poremećaj okusa.

Manje često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba)

- **Nuspojave na oku:** erozija rožnice (oštećenje prednjeg sloja očne jabučice), upala površine oka s oštećenjem površine, upala u unutrašnjosti oka, obojenje rožnice, nenormalan osjećaj u očima, iscjedak iz oka, suho oko, umor očiju, svrbež oka, crvenilo oka, crvenilo vjeđa.
- **Opće nuspojave:** snižen broj bijelih krvnih zrnaca, snižen krvni tlak, kašalj, krv u mokraći, tjelesna slabost.

Rijetko (mogu se pojaviti u manje od 1 na 1000 osoba)

- **Nuspojave na oku:** poremećaj rožnice, osjetljivost na svjetlost, pojačano stvaranje suza, krustanje vjeđa
- **Opće nuspojave:** poteškoće sa spavanjem (nesanica), bol u grlu, curenje iz nosa

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- **Nuspojave na oku:** alergija oka, poremećaj vida, oštećenje vidnog živca, povišeni tlak u oku, depoziti (talozi) na površini oka, smanjena osjetljivost oka, upala ili infekcija očne spojnice (na bijelom dijelu oka), nenormalan, dvostruki ili oslabljeni vid, pojačana pigmentacija oka, izraslina na površini oka, oticanje oka, osjetljivost na svjetlo, sporiji rast ili smanjeni broj trepavica, spuštenost gornjih vjeđa (poluzatvoreno oko), upala vjeđa i upala žlijezda vjeđa, upala rožnice i odvajanje sloja ispod mrežnice (žilnice) koji sadrži krvne žile nakon filtracijske operacije što može uzrokovati poremećaj vida, smanjena osjetljivost rožnice.
- **Opće nuspojave:** crvenkaste neuzdignute, nalik na metu ili okrugle mrlje na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, čirevi po ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima kojima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. Ovi ozbiljni kožni osipi mogu biti životno ugrožavajući (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).
- **Srce i cirkulacija:** promjene ritma ili brzine srčanih otkucaja, usporeni srčani otkucaji, osjećaj lupanja srca, poremećaj srčanog ritma, nenormalno ubrzani srčani otkucaji, bol u prsnom košu, oslabljena funkcija srca, srčani udar, povišeni krvni tlak, smanjena opskrba krvi u mozak, moždani udar, edem (nakupljanje tekućine), kongestivno zatajenje srca (bolest srca koju prati nedostatak zraka i oticanje stopala i nogu zbog nakupljanja tekućine), oticanje udova, nizak krvni tlak, promjena boje kože na prstima ruke, nožnim prstima i povremeno drugim dijelovima tijela (Raynaudov fenomen), hladne ruke i stopala.
- **Dišni sustav:** Konstrikcija (suženje) dišnih puteva u plućima (uglavnom kod bolesnika s već postojećom bolesti), nedostatak zraka ili otežano disanje, simptomi prehlade, zastoj krvi u prsnom košu, infekcija sinusa, kihanje, začepljen nos, suhoća nosa, krvarenje iz nosa, astma, nadražaj grla.
- **Živčani sustav i opći poremećaji:** halucinacije, depresija, noćne more, gubitak pamćenja, glavobolja, nervoza, razdražljivost, umor, drhtavica, nenormalan osjećaj, nesvjestica, omaglica, omamljenost, opća ili izrazita slabost, osjećaj probadanja kao tankim oštrim predmetima sličnim iglama.
- **Probavni sustav:** mučnina, povraćanje, proljev, plinovi u crijevima ili nelagoda u trbuhu, upala grla, suhoća usta ili nenormalan osjećaj u ustima, probavne tegobe, bol u želucu.
- **Krv:** poremećeni nalazi pretraga jetrene funkcije, povišene vrijednosti klora u krvi, smanjeni broj crvenih krvnih stanica uočen krvnom pretragom.
- **Alergija:** pojačani simptomi alergije, opće alergijske reakcije uključujući oticanje ispod kože koje se može javiti u području lica i udova a koje mogu začepiti dišne puteve i dovesti do otežanog gutanja ili disanja, koprivnjača, lokalizirani i opći osip, svrbež, iznenadne teške po život opasne alergijske reakcije.
- **Uho:** zvonjava u ušima, osjećaj vrtnje ili omaglice.
- **Koža:** osip, crvenilo ili upala kože, nenormalna ili smanjena osjetljivost kože, ispadanje kose, bjelkasto srebrnkasti osip (psorijatični osip) ili pogoršanje psorijaze.
- **Mišići:** opća bol, bol u leđima, zglobovima ili mišićima koja nije uzrokovana vježbanjem, grčevi mišića, bol u udovima, mišićna slabost/umor, pogoršanje znakova i simptoma mijastenije gravis (mišićni poremećaj).
- **Bubrezi:** bol u bubrezima, npr. bol u donjem dijelu leđa, učestalo mokrenje.
- **Reprodukcija:** poremećaj spolne funkcije, oslabljen libido, seksualne poteškoće u muškaraca.
- **Metabolizam:** niska razina šećera u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AZARGU

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Da bi se spriječila infekcija, bočicu treba baciti 4 tjedna nakon prvog otvaranja, te uzeti novu bočicu. Na naljepnici bočice i kutije u predviđeni prostor napišite datum kada ste je otvorili.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AZARGA sadrži

- Djelatne tvari su brinzolamid i timolol. Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida i 5 mg timolola (u obliku timololmaleata).
- Drugi sastojci su benzalkonijev klorid (vidjeti dio 2. „AZARGA sadrži benzalkonijev klorid“), karbopol (974P), dinatrijev edetat, manitol (E421), pročišćena voda, natrijev klorid, tiloksapol, kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid.

Male količine kloridne kiseline i/ili natrijeva hidroksida dodane su radi održavanja normalne kiselosti (vrijednosti pH).

Kako AZARGA izgleda i sadržaj pakiranja

AZARGA je tekućina (jednolika suspenzija bijele do bjelkaste boje), dostupna u pakiranju koje sadrži jednu plastičnu bočicu od 5 ml s navojnim zatvaračem ili u pakiranju sa tri bočice od 5 ml. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>