BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml suspensie bevat 10 mg brinzolamide en 5 mg timolol (als timololmaleaat).

Hulpstof met bekend effect

Eén ml suspensie bevat 0,10 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie (oogdruppels)

Witte tot gebroken witte egale suspensie, pH 7.2 (bij benadering).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van de intraoculaire druk (IOD) bij volwassenen met open-kamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie waarbij monotherapie onvoldoende daling van de intraoculaire druk geeft (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen, inclusief ouderen
De dosis is één druppel AZARGA in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen) tweemaal daags.

De systemische absorptie wordt verminderd wanneer nasolacrimale occlusie wordt toegepast of wanneer het ooglid wordt gesloten. Hierdoor kunnen systemische bijwerkingen verminderen en kan de lokale werkzaamheid toenemen (zie rubriek 4.4).

Als een dosis wordt vergeten, dient de behandeling volgens schema voortgezet te worden met de volgende dosis. De dosis mag niet hoger zijn dan tweemaal daags één druppel in het (de) aangedane oog (ogen).

Wanneer een ander oftalmisch geneesmiddel tegen glaucoom wordt vervangen door AZARGA, moet het gebruik van het andere geneesmiddel worden stopgezet en de volgende dag met AZARGA worden begonnen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van AZARGA bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Lever- en nierfunctiestoornissen
Er is geen onderzoek verricht met AZARGA of timolol 5 mg/ml oogdruppels bij patiënten met lever-of nierfunctiestoornissen. Een dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met leverfunctiestoornissen of bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen.

AZARGA is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten met hyperchloremische acidose (zie rubriek 4.3). Aangezien brinzolamide en zijn belangrijkste metabolieten voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, is AZARGA gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden als AZARGA wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Patiënten moeten de instructie krijgen het flesje vóór gebruik goed te schudden. Na verwijdering van de dop, moet de veiligheidsring, als deze los is, worden verwijderd voor gebruik van het geneesmiddel.

Om besmetting van de druppelteller en de suspensie te voorkomen, moet er op gelet worden dat de druppelteller niet in contact komt met de oogleden, het omringende gedeelte of andere oppervlakken. Instrueer patiënten het flesje goed te sluiten wanneer het niet wordt gebruikt.

Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen met een tussenperiode van minimaal 5 minuten worden toegediend. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Overgevoeligheid voor andere bètablokkers.
- Overgevoeligheid voor sulfonamiden (zie rubriek 4.4).
- Reactieve luchtwegaandoeningen waaronder astma bronchiale of een anamnese van astma bronchiale, of ernstige chronische obstructieve longziekte.
- Sinus bradycardie, sick-sinus syndroom, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok niet gereguleerd door een pacemaker. Manifest hartfalen, cardiogene shock.
- Ernstige allergische rhinitis
- Hyperchloremische acidose (zie rubriek 4.2).
- Ernstige nierfunctiestoornissen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten

- Brinzolamide en timolol worden systemisch geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge blokkerende component, timolol, kunnen dezelfde cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als bij systemische bèta-adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan na systemische toediening. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.
- Gezien de systemische absorptie kunnen patiënten die AZARGA gebruiken overgevoeligheidsreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), vertonen die met sulfonamidederivaten worden gezien. Op het moment van het voorschrijven moeten patiënten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Indien tekenen van ernstige reacties of overgevoeligheid voorkomen, moet het gebruik van AZARGA onmiddellijk worden stopgezet.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (zoals coronaire hartziekte, Prinzmetal angina pectoris en hartfalen) en hypotensie moet kritisch worden nagegaan of behandeling met bètablokkers aangewezen is en behandeling met andere werkzame bestanddelen moet overwogen worden. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen of bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd, moeten bètablokkers met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Bloedvataandoeningen

Patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/aandoeningen (te weten ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Hyperthyreoïdie

Bètablokkers kunnen de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren.

Spierzwakte

Er is gemeld dat bèta-adrenerge blokkerende geneesmiddelen de spierzwakte kunnen versterken bij bepaalde myasthene symptomen (vb. diplopie, ptose en algemene zwakte).

Ademhalingsstelselaandoeningen

Ademhalingsstelselreacties, met inbegrip van overlijden door bronchospasmen bij patiënten met astma, zijn waargenomen na toediening van sommige oftalmische bètablokkers. AZARGA moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een lichte/matige chronische obstructieve pulmonaire aandoening (COPD) en alleen wanneer de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiele risico’s.

Hypoglykemie/diabetes

Bètablokkers moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met spontane hypoglykemieën of aan patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Zuur/base-balansverstoringen

AZARGA bevat brinzolamide, een sulfonamide. Dezelfde bijwerkingen die toegeschreven worden aan sulfonamiden kunnen optreden na topische toediening. Verstoringen van de zuur/base-balans zijn gemeld met orale koolzuuranhydraseremmers. Aangezien dit geneesmiddel metabole acidose kan veroorzaken, is voorzichtigheid geboden als het gebruikt wordt bij patiënten met een risico op een nierfunctiestoornis. Het gebruik van dit geneesmiddel dient gestaakt te worden wanneer tekenen van ernstige reacties of overgevoeligheid zich voordoen.

Mentale oplettendheid

Orale koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen verminderen om taken uit te voeren die mentale oplettendheid en/of fysieke coördinatie vereisen. AZARGA wordt systemisch geabsorbeerd en daarom zou dit kunnen voorkomen bij topische toediening.

Anafylactische reacties

Patiënten met een anamnese van atopie of van ernstige anafylactische reacties op uiteenlopende allergenen kunnen tijdens het gebruik van bètablokkers gevoeliger zijn voor herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en kunnen niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline gebruikt voor de behandeling van anafylactische reacties.

Choroïdloslating

Choroïdloslating is gerapporteerd na toediening van geneesmiddelen die kamerwater verminderen (zoals timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Anesthesie tijdens chirurgie

Oftalmische bètablokkerende middelen kunnen de systemische bèta-agonistische effecten van bijvoorbeeld adrenaline blokkeren. De anaesthesist moet geïnformeerd worden wanneer de patiënt timolol gebruikt.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen worden versterkt als timolol aan patiënten wordt gegeven die reeds een systemische bèta-blokker gebruiken. De reactie van deze patiënten moet nauwlettend in de gaten worden gehouden. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers of twee lokale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Er is kans op een additief effect op de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremmers bij patiënten die orale koolzuuranhydraseremmers en AZARGA gebruiken. De gelijktijdige toediening van AZARGA en orale koolzuuranhydraseremmers is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Oculaire effecten

Er is beperkte ervaring met AZARGA bij de behandeling van patiënten met pseudoexfoliatief glaucoom of pigmentglaucoom. Dergelijke patiënten dienen met de nodige voorzichtigheid te worden behandeld en nauwlettende controle van de IOD wordt aanbevolen.

AZARGA is niet onderzocht bij patiënten met nauwe-kamerhoekglaucoom en het gebruik wordt niet aanbevolen bij deze patiënten.

Oftalmische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Patiënten met een aandoening van de cornea moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

De mogelijke rol van brinzolamide op de corneale endotheelfunctie werd niet onderzocht bij patiënten met gecompromitteerde corneae (voornamelijk in patiënten met een laag aantal endotheelcellen). In het bijzonder patiënten die contactlenzen dragen werden niet bestudeerd en zorgvuldige controle van deze patiënten bij gebruik van brinzolamide wordt aanbevolen, aangezien koolzuuranhydraseremmers de corneale hydratie kunnen beïnvloeden. Dit kan leiden tot een corneadecompensatie en oedeem en het dragen van contactlenzen kan het risico voor de corneae vergroten. Zorgvuldige controle van patiënten met gecompromitterde corneae, zoals patiënten met diabetes mellitus of corneale dystrofie, wordt aanbevolen.

Patiënten die contactlenzen dragen, mogen AZARGA gebruiken als ze zorgvuldig gecontroleerd worden (zie verder onder 'benzalkoniumchloride').

Benzalkoniumchloride

AZARGA bevat benzalkoniumchloride, dat het oog kan irriteren en waarvan bekend is dat het zachte contactlenzen kan verkleuren. Contact met zachte contactlenzen dient te worden vermeden.
De patiënten moeten geïnstrueerd worden vóór toediening van AZARGA hun contactlenzen te verwijderen en 15 minuten te wachten na indruppeling van de dosis voordat zij hun contactlenzen weer inzetten.
Er werd ook gerapporteerd dat benzalkoniumchloride keratitis punctata en/of toxische ulceratieve keratopathie veroorzaakt. Nauwlettend toezicht is vereist bij frequent of langdurig gebruik.

Leverfunctiestoornissen

Voorzichtigheid is geboden als AZARGA wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar specifieke geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met AZARGA.

AZARGA bevat brinzolamide, een koolzuuranhydraseremmer, en alhoewel het topisch wordt toegediend, wordt het systemisch geabsorbeerd. Verstoringen van de zuur-base balans werden gerapporteerd bij orale koolzuuranhydraseremmers. Er moet rekening worden gehouden met de kans op interacties bij patiënten die AZARGA krijgen toegediend.

Bij patiënten die een orale koolzuuranhydraseremmer krijgen met brinzolamide oogdruppels, bestaat de mogelijkheid op een additief effect van de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremming. Gelijktijdige toediening van oogdruppels die brinzolamide bevatten en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

De cytochroom P-450 iso-enzymen verantwoordelijk voor het metabolisme van brinzolamide omvatten CYP3A4 (hoofdzakelijk), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9. Het is te verwachten dat CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir en troleandomycine het metabolisme van brinzolamide via CYP3A4 zullen remmen. Voorzichtigheid is aangewezen wanneer gelijktijdig CYP3A4-remmers worden toegediend. Accumulatie van brinzolamide is echter niet waarschijnlijk omdat renale eliminatie de belangrijkste route is. Brinzolamide is geen remmer van de cytochrome P-450 iso-enzymen.

Er bestaat een kans op additieve effecten die leiden tot hypotensie en/of duidelijke bradycardie wanneer een oftalmische oplossing met een bètablokker gelijktijdig wordt gebruikt met orale calciumkanaalblokkers, bèta-adrenerge blokkerende middelen, anti-arrhythmica (inclusief amiodaron), digitalisglycosiden, parasympathicomimetica, guanethidine.

Bètablokkers kunnen de respons verlagen op adrenaline die wordt gebruikt om anafylactische reacties te behandelen. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of anafylaxie is extra voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

De hypertensieve reactie na plotseling stoppen van clonidine kan worden versterkt bij gebruik van bètablokkers. Voorzichtigheid is geboden als dit geneesmiddel samen met clonidine wordt gebruikt.

Bij gelijktijdige behandeling met CYP2D6-remmers (zoals kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol is een krachtigere systemische bètablokkade (zoals vertraagde hartslag, depressie) waargenomen. Voorzichtigheid is geboden.

Bètablokkers kunnen het hypoglykemisch effect van antidiabetica verhogen en de tekenen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie rubriek 4.4).

Mydriasis als gevolg van het gelijktijdig gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine) werd af en toe gerapporteerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van oftalmisch brinzolamide en timolol bij zwangere vrouwen. Dierstudies met brinzolamide hebben reproductietoxiciteit aangetoond na systemische toediening, zie rubriek 5.3. AZARGA mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Epidemiologisch onderzoek toonde geen misvormende effecten aan. Wanneer bètablokkers oraal worden toegediend is echter een risico op remming van de intra-uteriene groei waargenomen. Bovendien zijn tekenen en symptomen van bètablokkade (zoals bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) bij de neonaat waargenomen wanneer bètablokkers werden toegediend tot aan de bevalling. Als AZARGA wordt toegediend tot aan de bevalling moet de neonaat tijdens zijn/haar eerste levensdagen nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of oftalmisch brinzolamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Dierstudies hebben aangetoond dat brinzolamide in de moedermelk wordt uitgescheiden na orale toediening, zie rubriek 5.3.

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses timolol in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat de hoeveelheid in de moedermelk voldoende is om klinische symptomen van bètablokkade bij het kind te veroorzaken. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Toch kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met AZARGA moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek uitgevoerd om de effecten van topisch oculaire toediening van Azarga op de vruchtbaarheid bij de mens te beoordelen.

Niet-klinische gegevens tonen van zowel brinzolamide als timolol geen effecten aan op de vruchtbaarheid van de man of vrouw na orale toediening. Er worden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid verwacht bij gebruik van AZARGA.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

AZARGA heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Als de patiënt na het indruppelen wazig ziet, moet hij/zij wachten tot het gezichtsvermogen weer is hersteld alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

Koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen verminderen om taken uit te voeren die mentale oplettendheid en/of fysische coördinatie vereisen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies waren de meest gerapporteerde bijwerkingen wazig zicht, oogirritatie en oogpijn, die optraden bij ongeveer 2 tot 7% van de patiënten.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische studies en postmarkeringcontrole met AZARGA en de afzonderlijke bestanddelen brinzolamide en timolol. Ze zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	**MedDRA voorkeursterm (v. 18.0)**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend: nasofaryngitis[3], faryngitis[3], sinusitis[3], rinitis[3]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms: verlaagde witte bloedceltelling[1] Niet bekend: verminderde hoeveelheid rode bloedcellen[3], verhoogde hoeveelheid chloride in het bloed[3]
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend: anafylaxie[2], anafylactische shock[1], systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem[2], gelokaliseerde en gegeneraliseerde uitslag[2], overgevoeligheid[1], urticaria[2], pruritus[2]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend: hypoglykemie[2]
Psychische stoornissen	Zelden: insomnia[1] Niet bekend: hallucinaties[2], depressie[1], geheugenverlies[2], apathie[3], depressieve stemming[3], verminderd libido[3], nachtmerries[2,3], nervositeit[3]
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: dysgeusie[1] Niet bekend: cerebrale ischemie[2], cerebrovasculair accident[2], syncope[2], verergering van de tekenen en symptomen van myasthenia gravis[2], slaperigheid[3], motorische disfunctie[3], amnesie[3], geheugenstoornis[3], paresthesie[2,3], tremor[3], hypo-esthesie[3], ageusie[3], duizeligheid[1], hoofdpijn[1]

Oogaandoeningen	Vaak: keratitis punctata[1], wazig zicht[1], oogpijn[1], oogirritatie[1] Soms: keratitis[1,2,3], droog oog[1], fluoresceïne hoornvlieskleuring aanwezig[1], oogafscheiding[1], pruritus aan het oog[1], gevoel dat er iets in het oog zit[1], oculaire hyperemie[1], conjunctivale hyperemie[1] Zelden: corneale erosie[1], flare in de voorste oogkamer[1], fotofobie[1], meer traanvorming[1], sclerale hyperemie[1], erytheem aan het ooglid[1], schilferige ooglidrand[1] Niet bekend: verhoogde cup/disc-ratio van de oogzenuw[3], choroïdale loslating na filtratiechirurgie[2] (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), keratopathie[3], defect van het cornea-epitheel[3], aandoening van het cornea-epitheel[3], verhoogde intra-oculaire druk[3], afzetting op het oog[3], verkleuring van de cornea[3], cornea-oedeem[3], verminderde corneagevoeligheid[2], conjunctivitis[3], meibomianitis[3], diplopie[2, 3], glare[3], fotopsie[3], verminderde gezichtsscherpte[3], verminderd zicht[1], pterygium[3], oculair ongemak[3], keratoconjunctivitis sicca[3], hypo-esthesie van het oog[3], sclerale pigmentatie[3], subconjunctivale cyste[3], visuele stoornissen[3], zwelling van het oog[3], oogallergie[3], madarose[3], ooglidstoornis[3], oedeem van het ooglid[1], ptose[2]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend: vertigo[3], tinnitus[3]
Hartaandoeningen	Vaak: hartfrequentie verlaagd[1] Niet bekend: hartstilstand[2], hartfalen[2], congestief hartfalen[2], atrioventriculair blok[2], cardiorespiratoire uitputting[3], angina pectoris[3], bradycardie[2,3], onregelmatige hartslag[3], aritmie[2,3], palpitaties[2,3], tachycardie[3], versnelde hartslag[3], pijn op de borst[2], oedeem[2]
Bloedvataandoeningen	Soms: verlaagde bloeddruk[1] Niet bekend: hypotensie[2], hypertensie[3], verhoogde bloeddruk[1], fenomeen van Raynaud[2], koude handen en voeten[2]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms: hoesten[1] Zelden: orofaryngeale pijn[1], rhinorroe[1] Niet bekend: bronchospasmen[2] (voornamelijk bij patiënten met een bestaande bronchospastische aandoening), dyspneu[1], astma[3], epistaxis[1], bronchiale hyperactiviteit[3], irritatie van de keel[3], nasale congestie[3], congestie van de bovenste luchtwegen[3], postnasale drip[3], niezen[3], nasale droogte[3]
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend: braken[2,3], hoge buikpijn[1], buikpijn[2], diarree[1], droge mond[1], misselijkheid[1], oesofagitis[3], dyspepsie[2,3], abdominaal ongemak[3], maagklachten[3], frequente ontlasting[3], gastro-intestinale aandoening[3], orale hypo-esthesie[3], orale paraesthesie[3], flatulentie[3]
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend: abnormale leverwaarden[3]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom (SJS) / toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4), urticaria[3], maculo-papulaire uitslag[3], generaliseerde pruritus[3], strakke huid[3], dermatitis[3], alopecia[1], psoriasisachtige huiduitslag of verergering van psoriasis[2], huiduitslag[1], erytheem[1]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend: myalgie[1], spierspasmen[3], artralgie[3], rugpijn[3], pijn in een extremiteit[3]
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms: bloed aanwezig in urine[1] Niet bekend: nierpijn[3], pollakiurie[3]
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend: erectiele disfunctie[3], seksuele disfunctie[2],verminderd libido[2]

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms: malaise[1,3] Niet bekend: pijn op de borst[1], pijn[3], vermoeidheid[1], asthenie[2,3], ongemak ter hoogte van de borst[3], zich zenuwachtig voelen[3], prikkelbaarheid[3], perifeer oedeem[3], medicatieresidu[3]
Onderzoeken	Soms: kalium in het bloed verhoogd[1], lactaatdehydrogenase in het bloed verhoogd[1]

[1] bijwerking waargenomen met Azarga
[2] bijkomende bijwerkingen waargenomen met monotherapie met timolol
[3] bijkomende bijwerkingen waargenomen met monotherapie met brinzolamide

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dysgeusie (bittere of vreemde smaak in de mond na indruppeling) was een frequent gerapporteerde systemische bijwerking die in verband werd gebracht met het gebruik van AZARGA tijdens klinische studies. Het wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de passage van de oogdruppels in de nasofarynx via het nasolacrimale kanaal en is toe te schrijven aan brinzolamide. Nasolacrimale occlusie of het zachtjes sluiten van het ooglid na indruppeling kan helpen om de incidentie van dit effect te beperken (zie rubriek 4.2).

AZARGA bevat brinzolamide, een sulfonamideremmer van koolzuuranhydrase, die systemisch wordt geabsorbeerd. Effecten op het maagdarmstelsel, op het zenuwstelsel en hematologische, renale en metabole effecten worden gewoonlijk in verband gebracht met systemische koolzuuranhydraseremmers. Gelijksoortige bijwerkingen als die worden toegeschreven aan orale koolzuuranhydraseremmers kunnen voorkomen bij topische toediening.

Timolol wordt systemisch geabsorbeerd. Hierdoor kunnen vergelijkbare bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. De bijwerkingen die hieronder genoemd worden, bevatten de reacties waargenomen binnen de klasse van oftalmische bètablokkers. Bijkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van de individuele bestanddelen die mogelijk kunnen voorkomen met AZARGA zijn vermeld in bovenstaande tabel. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan na systemische toediening. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Pediatrische patiënten

AZARGA wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Bij een accidentele inname zijn de mogelijke symptomen van overdosering door de bètablokkade bradycardie, hypotensie, hartfalen en bronchospasme.

In geval er zich een overdosering met AZARGA oogdruppels voordoet, moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. Brinzolamide kan verstoring van de elektrolytenbalans, ontwikkeling van acidose en mogelijke effecten op het zenuwstelsel veroorzaken. De elektrolytenconcentraties in het serum (in het bijzonder van kalium) en pH-waarden in het bloed moeten worden gecontroleerd. Studies hebben aangetoond dat timolol niet gemakkelijk door middel van dialyse kan worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oogmiddelen, antiglaucoompreparaten en miotica, ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

AZARGA bevat twee actieve bestanddelen: brinzolamide en timololmaleaat. Deze twee bestanddelen verlagen een verhoogde IOD hoofdzakelijk door de secretie van kamerwater te reduceren. Zij doen dit echter via een verschillend werkingsmechanisme. Het gecombineerde effect van de twee actieve bestanddelen zorgt voor een additionele IOD-verlaging vergeleken met ieder bestanddeel afzonderlijk.

Brinzolamide is een krachtige remmer van humaan koolzuuranhydrase II (CA-II), het meest voorkomende iso-enzym in het oog. De inhibitie van koolzuuranhydrase in de ciliaire processen van het oog, vermindert de afscheiding van kamerwater, waarschijnlijk door de vorming van bicarbonaationen te vertragen, met een vermindering van natrium-en vloeistoftransport als gevolg.

Timolol is een niet-selectieve adrenerge blokker die geen intrinsiek sympathicomimetisch, direct myocardonderdrukkend of membraanstabiliserend effect heeft. Uit tonografisch en fluorofotometrisch onderzoek bij de mens blijkt dat de belangrijkste werking is gerelateerd aan verminderde kamerwaterproductie en een lichte toename van de uitstroom.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten
In een 12 maanden durende gecontroleerde klinische studie bij patiënten met open-kamerglaucoom of oculaire hypertensie, die volgens de onderzoeker voordeel zouden kunnen hebben bij een combinatietherapie en een gemiddelde IOD-uitgangswaarde hadden van 25 tot 27 mmHg, was het gemiddelde IOD-verlagend effect van een tweemaal daagse dosis AZARGA 7 tot 9 mmHg. Bij alle meetpunten gedurende alle onderzoeksdagen werd de non-inferioriteit op de gemiddelde IOD-reductie van AZARGA ten opzichte van dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml aangetoond.

In een 6 maanden durende gecontroleerde klinische studie bij patiënten met open-kamerglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde IOD-uitgangswaarde van 25 tot 27 mm Hg, was het gemiddelde IOD-verlagend effect bij een tweemaal daagse dosis AZARGA, 8 tot 9 mmHg. Dit was tot 3 mmHg hoger dan een tweemaal daagse dosis brinzolamide van 10 mg/ml en tot 2 mmHg hoger dan een tweemaal daagse dosis timolol van 5 mg/ml. Een statistisch superieure reductie in gemiddelde IOD ten opzichte van zowel brinzolamide als timolol werd waargenomen op alle meetpunten en onderzoeksdagen tijdens de studie.

In drie gecontroleerde klinische studies was het oculair ongemak na indruppeling van AZARGA significant lager dan dat van dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na topische oculaire toediening worden brinzolamide en timolol geabsorbeerd door de cornea en komen terecht in de systemische circulatie. In een farmacokinetische studie, ontvingen gezonde proefpersonen voordat gestart werd met de toediening van AZARGA, oraal tweemaal daags brinzolamide (1 mg) gedurende 2 weken om de tijd te reduceren die nodig is om steady-state te bereiken. Na een tweemaal daagse dosering van AZARGA gedurende 13 weken, was de gemiddelde concentratie brinzolamide in rode bloedcellen (RBC) 18,8 ± 3,29 µM, 18,1 ± 2,68 µM en 18,4 ± 3,01 µM na respectievelijk 4, 10 en 15 weken. Dit toont aan dat de steady state RBC concentratie van brinzolamide gehandhaafd bleef.

Na toediening van AZARGA gedurende steady state, was de gemiddelde C_{max} in plasma en de $AUC_{0\text{-}12h}$ van timolol 27% respectievelijk 28% lager (C_{max}: 0,824 ± 0,453 ng/ml; $AUC_{0\text{-}12h}$: 4,71 ± 4,29 ng h/ml) in vergelijking met de toediening van 5 mg/ml timolol (C_{max}: 1,13 ± 0,494 ng/ml; $AUC_{0\text{-}12h}$: 6,58 ± 3,18 ng h/ml). De lagere systemische blootstelling aan timolol na toediening van AZARGA is klinisch niet relevant. Na toediening van AZARGA werd de gemiddelde C_{max} van timolol bereikt na 0,79 ± 0,45 uur.

Distributie

De eiwitbinding van brinzolamide in plasma is matig (ongeveer 60%). Brinzolamide accumuleert in RBCs vanwege zijn hoge affiniteit aan CA-II en in mindere mate aan CA-I te binden. De actieve N-desethyl metaboliet accumuleert ook in RBCs, waar het voornamelijk bindt aan CA-I. De affiniteit van brinzolamide en zijn metaboliet voor RBC en CA in weefsel resulteert in lage plasma-concentraties.

Distributiegegevens in oogweefsel van konijnen tonen aan dat timolol in kamerwater gemeten kan worden tot 48 uur na toediening van AZARGA. Bij steady-state concentraties kan timolol tot 12 uur na toediening van AZARGA gemeten worden in humaan plasma.

Biotransformatie

Bij de metabolisatie-routes voor het metaboliseren van brinzolamide zijn N-dealkylatie, O-dealkylatie en oxidatie van de N-propyl zijketen betrokken. N-desethyl brinzolamide is de voornaamste metaboliet van brinzolamide die in de mens gevormd wordt. In aanwezigheid van brinzolamide bindt N-desethyl brinzolamide ook aan CA-I en accumuleert in RBCs. *In vitro* studies tonen aan dat bij de metabolisatie van brinzolamide hoofdzakelijk CYP3A4 betrokken is alsmede ten minste vier andere isoenzymen (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9).

Timolol wordt via twee routes gemetaboliseerd. Eén route geeft een ethanolaminezijketen op de thiadiazolring en de andere geeft een ethanolzijketen op de morfolinestikstof en een tweede vergelijkbare zijketen met een carbonylgroep naast de stikstof. De metabolisatie van timolol wordt voornamelijk verzorgd door CYP2D6.

Eliminatie

Brinzolamide wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden (ongeveer 60%). Ongeveer 20% van de dosis werd in de urine teruggevonden als metaboliet. Brinzolamide en N-desethyl-brinzolamide zijn de voornaamste bestanddelen die in de urine gevonden worden, samen met sporenconcentraties van (< 1%) N-desmethoxypropyl en O-desmethyl metabolieten.

Timolol en zijn metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Ongeveer 20% van een dosis timolol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De rest wordt in de urine uitgescheiden in de vorm van metabolieten. De plasmahalfwaardetijd van timolol is 4,8 uur na toediening van AZARGA.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Brinzolamide

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen voor brinzolamide. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, en oogirritatie na topische toediening.

Ontwikkelingstoxiciteitsstudies bij konijnen met een orale doses brinzolamide tot 6 mg/kg/dag (214 keer de aanbevolen dagelijkse klinische dosis van 28 µg/kg/dag) lieten geen effect zien op de foetale ontwikkeling, ondanks significante maternale toxiciteit. Vergelijkbare studies bij ratten resulteerden in een geringe vermindering in ossificatie van de schedel en sternebrae van foetussen van moederdieren bij brinzolamide doses van 18 mg/kg/dag (642 keer de aanbevolen dagelijkse klinische dosis), maar niet bij doses van 6 mg/kg/dag. Deze bevindingen werden gezien bij doses die metabole acidose veroorzaakten met een afname in de groei van het lichaamsgewicht van het moederdier en een afname van het gewicht van de foetus. Dosis-gerelateerde afnamen in het gewicht van de foetus werden geobserveerd in jongen van moederdieren die brinzolamide oraal kregen toegediend, variërend van een lichte afname (ongeveer 5-6%) bij 2 mg/kg/dag tot bijna 14% bij 18 mg/kg/dag. Tijdens lactatie was de maximale dosering waarbij geen bijwerkingen optraden bij de jongen 5 mg/kg/dag.

Timolol

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen voor timolol. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, en oogirritatie na topische toediening. In reproductietoxiciteitsstudies met timolol werd een vertraagde foetale ossificatie bij ratten aangetoond, echter zonder bijwerkingen op de postnatale ontwikkeling (bij 50 mg/kg/dag of 3.500 keer de dagelijkse klinische dosis van 14 µg/kg/dag) en een toegenomen foetale resorptie bij konijnen (bij 90 mg/kg/dag of 6.400 keer de dagelijkse klinische dosis).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Mannitol (E421)
Carbopol 974P
Tyloxapol
Dinatriumedetaat
Natriumchloride
Zoutzuur en/of natriumhydroxide (voor het instellen van de pH)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rond flesje van 5 ml uit ondoorzichtig polyethyleen van lage dichtheid met een druppelteller en een witte polypropyleen schroefdop met 5 ml suspensie

Kartonnen doosje met 1 of 3 flesjes.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/482/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 november 2008
Datum van laatste verlenging: 26 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

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

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP- aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOSJE VOOR 1 FLESJE VAN 5 ml + DOOSJE VOOR 3 FLESJES VAN 5 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, suspensie
brinzolamide/timolol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml suspensie bevat 10 mg brinzolamide en 5 mg timolol (als timololmaleaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat: benzalkoniumchloride, mannitol (E421), carbopol 974P, tyloxapol, dinatriumedetaat, natriumchloride, zoutzuur en/of natriumhydroxide (om de pH in te stellen), gezuiverd water.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oogdruppels, suspensie

1 x 5 ml
3 x 5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Goed schudden voor gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oculair gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Weggooien 4 weken na eerste opening.
Geopend:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

azarga

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP HET FLESJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels
brinzolamide/timolol
Oculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Weggooien 4 weken na eerste opening.
Geopend:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, suspensie
brinzolamide/timolol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is AZARGA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AZARGA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

AZARGA bevat twee werkzame stoffen, brinzolamide en timolol, die samenwerken om de druk in het oog te verlagen.

AZARGA wordt gebruikt bij de behandeling van verhoogde druk in de ogen, ook glaucoom of oculaire hypertensie genoemd, bij volwassen patiënten die ouder zijn dan 18 jaar en bij wie de oogdruk niet goed onder controle kan worden gebracht met één geneesmiddel.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor geneesmiddelen die sulfonamiden worden genoemd (voorbeelden daarvan zijn geneesmiddelen voor diabetes, infecties en ook diuretica (waterafdrijvende middelen)), timolol, bètablokkers (geneesmiddelen die worden gebruikt om de bloeddruk te verlagen of hartziekte te behandelen) of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ademhalingsproblemen zoals astma, ernstige langdurige obstructieve bronchitis (ernstige longziekte die piepende ademhaling, ademhalingsmoeilijkheden en/of langdurig hoesten kan veroorzaken) of andere ademhalingsmoeilijkheden of heeft die ooit gehad.
- U heeft een ernstige vorm van hooikoorts.
- U heeft een trage hartslag of een aandoening van het hartritme (onregelmatige hartslag), of lijdt aan hartfalen.
- U heeft een te hoog zuurgehalte in uw bloed (een aandoening die hyperchloremische acidose genoemd wordt).
- U heeft ernstige nierproblemen.
- U heeft ooit ernstige huiduitslag of vervelling, blaarvorming en/of zweertjes in de mond gekregen na het gebruik van AZARGA of andere verwante geneesmiddelen.

Wees extra voorzichtig met AZARGA:
Ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld in verband met behandeling met brinzolamide. Stop met het gebruik van AZARGA en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de klachten opmerkt die verband houden met deze ernstige huidreacties beschreven in rubriek 4.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Gebruik AZARGA alleen als oogdruppels.

Indien tekenen van ernstige reacties of overgevoeligheid voorkomen, stop dan met het gebruik van dit middel en neem contact op met uw arts.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u last heeft of heeft gehad van:
- een aandoening van de kransslagader van het hart (symptomen hiervan kunnen onder andere pijn of beklemmende gevoel op de borst, ademnood of naar adem snakken zijn), hartfalen, lage bloeddruk.
- verstoringen in de hartslag, zoals een trage hartslag.
- ademhalingsproblemen, astma of langdurige obstructieve longaandoening.
- verminderde doorstroming van het bloed (zoals de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud).
- suikerziekte, omdat timolol de tekenen en symptomen van een laag suikergehalte in het bloed kan verbergen.
- overactiviteit van de schildklier omdat timolol de tekenen en symptomen van een aandoening van de schildklier kan verbergen.
- spierzwakte (myastenia gravis)
- vertel uw arts, voor u een operatie ondergaat, dat u AZARGA gebruikt. Timolol kan de effecten van bepaalde geneesmiddelen tijdens de narcose veranderen.
- indien u een voorgeschiedenis heeft van atopie (een neiging om een allergische reactie te ontwikkelen) en ernstige allergische reacties, kunt u meer kans lopen om een ernstige allergische reactie te krijgen terwijl u AZARGA gebruikt, en kan adrenaline mogelijk minder effectief zijn om een allergische reactie te behandelen. Vertel de arts of verpleegkundige dat u AZARGA gebruikt wanneer u een andere behandeling krijgt.
- leverproblemen.
- droge ogen of problemen met het hoornvlies.
- problemen met uw nieren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
AZARGA wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast AZARGA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

AZARGA kan een effect hebben op andere geneesmiddelen die u gebruikt, of andere geneesmiddelen kunnen een effect hebben op AZARGA, inclusief andere oogdruppels voor de behandeling van glaucoom. Vertel uw arts wanneer u geneesmiddelen gebruikt, of geneesmiddelen gaat gebruiken, die de bloeddruk verlagen, zoals parasympathicometica en guanetidine, of andere geneesmiddelen voor het hart inclusief kinidine (dat gebruikt wordt om hartaandoeningen of bepaalde vormen van malaria te behandelen), amiodaron of andere geneesmiddelen voor de behandeling van hartritmestoornissen, en glycosiden voor de behandeling van hartfalen. Vertel uw arts ook wanneer u geneesmiddelen gebruikt of gaat gebruiken voor de behandeling van suikerziekte of maagzweren, antischimmel-, antivirale of antibacteriële geneesmiddelen, of geneesmiddelen voor de behandeling van ernstige neerslachtigheid zoals fluoxetine en paroxetine.

Als u een andere koolzuuranhydraseremmer inneemt (acetazolamide of dorzolamide), moet u met uw arts praten.
Een verhoging van de pupilgrootte bij het gebruik van Azarga samen met adrenaline (epinefrine) werd af en toe gemeld.

Zwangerschap en borstvoeding
Gebruik AZARGA niet als u zwanger bent, of zwanger zou kunnen worden, tenzij uw arts dit noodzakelijk vindt. Bespreek dit met uw arts voordat u AZARGA gebruikt.

Gebruik AZARGA niet als u borstvoeding geeft omdat timolol in de moedermelk terecht kan komen. Vraag uw arts om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Rijd niet of gebruik geen machines totdat u weer helder ziet. Uw zicht kan enige tijd wazig zijn na gebruik van AZARGA.

Eén van de actieve bestanddelen kan het vermogen van oudere patiënten verminderen om taken uit te voeren die geestelijke waakzaamheid en/of lichamelijke coördinatie vereisen. Wanneer dit voor u van toepassing is, moet u voorzichtig zijn bij het (auto)rijden of het gebruik van machines.

AZARGA bevat benzalkoniumchloride

Dit geneesmiddel bevat 3,34 µg benzalkoniumchloride per druppel (= 1 dosis), overeenkomend met 0,01% of 0,1 mg/ml.

AZARGA bevat een conserveringsmiddel (benzalkoniumchloride). Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. U moet uw contactlenzen uit doen voordat u dit middel gebruikt en deze pas 15 minuten daarna weer indoen. Benzalkoniumchloride kan ook oogirritatie veroorzaken, vooral als u droge ogen heeft of een aandoening van het hoornvlies (de doorzichtige voorste laag van het oog). Als u last krijgt van een abnormaal gevoel, steken of pijn in het oog na gebruik van dit middel, neem dan contact op met uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

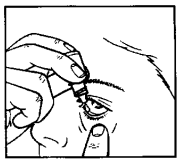
Als u overschakelt van andere oogdruppels voor glaucoom op AZARGA, moet u het andere geneesmiddel stopzetten en de dag daarna met AZARGA starten. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Om besmetting van de druppelteller en de suspensie te voorkomen, moet erop gelet worden dat de druppelteller niet in contact komt met de oogleden, omliggende gebieden of andere oppervlakken. Houd het flesje goed gesloten wanneer het niet gebruikt wordt.

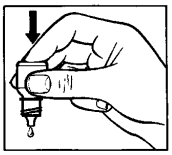
Volgende maatregel is nuttig om de hoeveelheid geneesmiddel te beperken die in uw bloed terechtkomt na inbrenging van oogdruppels:
- houd uw ooglid dicht en druk terwijl gedurende minstens 2 minuten met uw vinger lichtjes in de ooghoek aan de kant van uw neus.

De aanbevolen dosering is
Eén druppel in uw oog of ogen tweemaal daags.
Gebruik AZARGA alleen in beide ogen als uw arts u dit heeft gezegd. Gebruik het zo lang als uw arts heeft aangegeven.

Hoe gebruikt u dit geneesmiddel?



1



2

3

- Pak het AZARGA flesje en een spiegel.
- Was uw handen.
- Schud het flesje goed voor gebruik.
- Draai de dop van het flesje. Verwijder, nadat u de dop van het flesje heeft afgehaald, de beveiligingsring indien deze los zit, voordat u het geneesmiddel gebruikt.
- Houd het flesje ondersteboven vast tussen uw duim en vingers.
- Houd uw hoofd achterover. Trek uw ooglid met een schone vinger naar beneden, tot er een ‘zakje’ ontstaat tussen het ooglid en uw oog. De druppel moet hierin vallen (figuur 1).
- Breng het uiteinde van het flesje dicht bij uw oog. Gebruik hierbij de spiegel als u dat handig vindt.
- Raak uw oog of ooglid, de omliggende gebieden of andere oppervlakken niet aan met de druppelteller. Het zou de druppels kunnen besmetten.
- Druk zachtjes op de bodem van het flesje zodat er één druppel AZARGA per keer uit komt.
- Knijp niet in het flesje. Het is zo ontworpen dat een zachte druk op de bodem van het flesje voldoende is (figuur 2).
- Druk na gebruik van AZARGA 2 minuten met een vinger in de hoek van uw oog, naast de neus (figuur 3). Dit helpt te voorkomen dat AZARGA in de rest van uw lichaam terecht komt.
- Herhaal de stappen voor uw andere oog als u druppels in beide ogen gebruikt.
- Draai direct na gebruik de dop stevig op het flesje.
- Maak eerst een flesje leeg, voordat u een ander flesje openmaakt.

Als er een druppel naast uw oog terecht komt, probeer het dan opnieuw.

Als u andere oogdruppels of oogzalf gebruikt, wacht dan ten minste 5 minuten tussen het gebruik van elk geneesmiddel. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Spoel uw oog met warm water. Breng geen druppels meer in uw oog tot het tijd is voor uw volgende normale dosis.

U kunt symptomen krijgen als een lagere hartslag, een lagere bloeddruk, hartfalen, ademhalingsproblemen en aantasting van uw zenuwstelsel.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Ga verder met de volgende dosis volgens schema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Gebruik niet meer dan één druppel in het aangedane oog (ogen) tweemaal daags.

Als u stopt met het gebruik van dit middel zonder uw arts te raadplegen, is de druk in uw oog niet meer onder controle. Dit kan leiden tot verlies van het gezichtsvermogen.

Heeft u nog andere vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het gebruik van AZARGA en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de volgende klachten opmerkt:

- ernstige roodheid en jeuk aan het oog, roodachtige, niet-verhoogde, ronde of schietschijfachtige vlekken op de romp, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren in of aan mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse).

Over het algemeen kunt u de druppels blijven gebruiken, tenzij de bijwerkingen ernstig zijn. Als u zich zorgen maakt, raadpleeg dan uw arts of apotheker. Stop niet met het gebruik van AZARGA zonder eerst met uw arts te spreken.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- **Effecten op het oog:** ontsteking van het oogoppervlak, wazig zicht, tekenen en symptomen van oogirritatie (zoals branden, prikken, jeuk, tranen, roodheid), oogpijn,
- **Algemene bijwerkingen:** verlaagde hartfrequentie, veranderingen in smaak

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- **Effecten op het oog:** erosie van het hoornvlies (beschadiging van de buitenste laag van het oog), ontsteking van het oogoppervlak met beschadiging van het oppervlak, ontsteking binnenin het oog, hoornvlieskleuring, abnormaal gevoel in de ogen, oogafscheiding, droog oog, vermoeide ogen, jeukende ogen, roodheid van het oog, roodheid van het ooglid.
- **Algemene bijwerkingen:** verlaagde witte bloedceltelling, verlaagde bloeddruk, hoesten, bloed in de urine, verzwakt lichaam.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- **Effecten op het oog**: aandoening van het hoornvlies, gevoeligheid voor licht, toegenomen traanproductie, korstvorming op het ooglid
- **Algemene bijwerkingen**: moeilijkheden met slapen (slapeloosheid), keelpijn, loopneus.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- **Effecten op het oog:** oogallergie, gezichtsstoornis, beschadiging van de oogzenuw, toegenomen druk in het oog, afzettingen op het oogoppervlak, verminderd gevoel in het oog, ontsteking of infectie van het hoornvlies (wit van het oog), abnormaal, dubbel of verminderd zicht, toegenomen pigmentatie van het oog, groei op het oppervlak van het oog, zwelling van het oog, gevoeligheid voor licht, vermindering van groei of aantal wimpers, afhangende bovenste oogleden (waardoor de ogen half gesloten zijn), ontsteking van het ooglid en de ooglidklieren, ontsteking in het hoornvlies en loslating van de laag onder het netvlies die bloedvaten bevat na een filtratieoperatie waardoor stoornissen in het gezichtsvermogen kunnen ontstaan, verminderde gevoeligheid van het hoornvlies.
- **Algemene bijwerkingen:** roodachtige, niet-verhoogde, ronde of schietschijfachtige vlekken op de romp, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren in of aan mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen, die kunnen worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten. Deze ernstige huiduitslag kan mogelijk levensbedreigend zijn (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse).
- **Hart en bloedsomloop:** veranderingen in hartslag of hartritme, trage hartslag, hartkloppingen, bepaalde stoornis in het hartritme, abnormale verhoging in hartfrequentie, pijn op de borst, verminderde werking van het hart, hartaanval, verhoogde bloeddruk, verminderde bloedtoevoer naar de hersenen, beroerte, ophoping van vocht (oedeem), congestief hartfalen (hartaandoening met kortademigheid en zwelling van voeten en benen door ophoping van vocht), zwelling van handen en voeten, lage bloeddruk, verkleuring van de vingers, tenen en soms van andere delen van het lichaam (fenomeen van Raynaud), koude handen en voeten.
- **Ademhaling:** verstopping van de luchtwegen in de longen (met name bij patiënten met een bestaande aandoening), kortademigheid of moeilijkheden met ademhalen, tekenen van verkoudheid, borstcongestie, voorhoofdsholteontsteking, niezen, verstopte neus, droge neus, bloedneus, astma, irritatie van de keel.
- **Zenuwstelsel en algemene aandoeningen:** hallucinaties, depressie, nachtmerries, geheugenverlies, hoofdpijn, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, vermoeidheid, beverig, abnormaal gevoel, flauwvallen, duizeligheid, slaperigheid, algemene of ernstige zwakte, ongewoon gevoel als prikkelingen en tintelingen.
- **Maag en darmen:** misselijkheid, braken, diarree, winderigheid of ongemak in de buik, ontsteking van de keel, droog of abnormaal gevoel in de mond, spijsverteringsmoeilijkheden, maagpijn.
- **Bloed:** abnormale leverfunctiewaarden, toegenomen hoeveelheid chloor in het bloed, verminderde hoeveelheid rode bloedcellen bij een bloedtest.
- **Allergie:** toename in allergische symptomen, algemene allergische reacties waaronder onderhuidse zwelling die kan optreden in gebieden zoals het gezicht en de ledematen en kan leiden tot het blokkeren van de luchtwegen waardoor slik- of ademhalingsproblemen ontstaan, netelroos, plaatselijke en verspreide huiduitslag, jeuk, plotseling optredende ernstige levensbedreigende allergische reactie.
- **Oor:** rinkelend geluid in het oor, draaierigheid of duizeligheid.
- **Huid:** huiduitslag, roodheid of ontsteking van de huid, abnormaal of verminderd gevoel van de huid, haaruitval, huiduitslag met een wit zilverkleurig uiterlijk (psoriasis-achtige huiduitslag) of verergering van psoriasis.
- **Spieren:** algemene pijn in de rug, gewrichten of spieren niet veroorzaakt door lichaamsbeweging, spierkrampen, pijn in handen of voeten, spierzwakte of vermoeide spieren, verergering van de tekenen en symptomen van myasthenia gravis (een bepaalde spieraandoening).
- **Nieren:** nierpijn zoals pijn onderin de rug, vaak moeten plassen.
- **Voortplanting:** verstoorde sexuele functie, minder zin in sex, bij mannen sexuele moeilijkheden.
- **Stofwisseling:** laag bloedsuikergehalte.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het flesje en het doosje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Om besmetting te voorkomen, moet u 4 weken na eerste opening het flesje weggooien en een nieuw flesje openmaken. Noteer de datum waarop u het flesje heeft geopend op het etiket van het flesje en het doosje op de hiervoor aangeduide plaats.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stoffen in dit middel zijn brinzolamide en timolol. Eén ml suspensie bevat 10 mg brinzolamide en 5 mg timolol (als maleaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn benzalkoniumchloride (zie rubriek 2 ‘AZARGA bevat benzalkonium’), carbopol 974P, dinatriumedetaat, mannitol (E421), gezuiverd water, natriumchloride, tyloxapol, zoutzuur en/of natriumhydroxide.
  Zeer kleine hoeveelheden zoutzuur en/of natriumhydroxide worden toegevoegd om de zuurgraad (pH-waarde) op peil te houden.

Hoe ziet AZARGA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
AZARGA is een vloeistof (egale, witte tot gebroken witte suspensie) en wordt geleverd in een doosje met een plastic flesje van 5 ml of drie flesjes van 5 ml met een schroefdop.
Niet alle genoemde verpakkingsgroottes hoeven in de handel te zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

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

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).