

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml suspensjon inneholder 10 mg brinzolamid og 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Én ml suspensjon inneholder 0,10 mg benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, suspensjon (øyedråper)

Hvit til off-white ensartet suspensjon, pH 7,2 (ca.)

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til senking av intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi ikke gir tilstrekkelig IOP-reduksjon (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For bruk til voksne personer, inkludert eldre

Dosen er 1 dråpe Azarga i konjunktivalsekken i det berørte øyet/øynene to ganger daglig.

Ved hjelp av nasolakrimal okklusjon eller ved å lukke øyelokkene, reduseres den systemiske absorpsjonen. Dette kan føre til en reduksjon i systemiske bivirkninger og en økning i lokal aktivitet (se pkt. 4.4).

Hvis en dose glemmes, skal behandlingen fortsette med neste planlagte dose. Dosen må ikke overskride en dråpe to ganger daglig i det berørte øyet/øynene.

Hvis et annet oftalmologisk antiglaukomlegemiddel erstattes med Azarga, skal behandlingen med det andre legemidlet avsluttes, og behandling med Azarga skal starte påfølgende dag.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Azarga hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Det er ikke utført studier med Azarga eller timolol 5 mg/ml øyedråper på pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Det er ikke nødvendig å justere dosen for pasienter med nedsatt leverfunksjon eller hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Det er ikke utført studier med Azarga hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance <30 ml/min) eller hos pasienter med hyperkloremisk acidose (se pkt. 4.3). Brinzolamid og dets hovedmetabolitt skilles hovedsakelig ut gjennom nyrene, og Azarga er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Azarga skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til okulær bruk.

Be pasientene om å riste flasken godt før bruk. Hvis remsen på forseglingen er løs etter at korken er skrudd av, må den fjernes før produktet tas i bruk.

For å unngå kontaminering av dråpespissen og suspensjonen må man passe på at dråpespissen ikke kommer i kontakt med øyelokkene, omgivelsene eller andre overflater. Gi pasientene beskjed om å holde flasken godt lukket når den ikke er i bruk.

Hvis mer enn ett øyedråpeprodukt brukes samtidig, må legemidlene administreres med minst 5 minutters mellomrom. Øyesalver bør påføres sist.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor andre betablokkere.
- Overfølsomhet overfor sulfonamider (se pkt. 4.4).
- Reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkial astma eller tidligere bronkial astma eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom.
- Sinusbradykardi, SSS (syk-sinus-syndrom), sinoatrial blokk, andre- eller tredjegrads atrioventrikulær blokk som ikke er kontrollert med pacemaker. Åpenbar hjertesvikt eller kardiogent sjokk.
- Alvorlig allergisk rhinitt.
- Hyperkloremisk acidose (se pkt. 4.2).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Systemiske effekter

- Brinzolamid og timolol absorberes systemisk. På grunn av den beta-adrenerge blokkeringskomponenten timolol, kan samme kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger som er observert ved bruk av systemiske adrenerge betablokkere, forekomme. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter topisk oftalmologisk administrasjon er lavere enn for systemisk administrasjon. Informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.
- Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) rapportert med sulfonamidderivater, kan forekomme hos pasienter som tar Azarga, i og med at det absorberes systemisk. Ved forskrivning skal pasienten informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn til alvorlige reaksjoner eller overfølsomhet må Azarga seponeres umiddelbart.

Hjertesykdommer

Hos pasienter med hjerte- og karsykdommer (f.eks. koronar hjertesykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon bør behandling med betablokkere vurderes nøye. Behandling med andre aktive virkestoffer bør vurderes i stedet. Pasienter med hjerte- og karsykdommer bør følges nøye opp med hensyn til forverring av disse sykdommene og av bivirkninger.

Man må være forsiktig med å gi betablokkere til pasienter med hjerteblokk av første grad, fordi betablokkere har en negativ effekt på hjertets ledningstid.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlige perifere sirkulatoriske forstyrrelser/sykdommer (dvs. alvorlige former av Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Hypertyreose

Betablokkere kan maskere tegn på hypertyreose.

Muskelsvakhet

Det er rapportert om at beta-adrenerge blokkerende legemidler kan gi risiko for muskelsvakhet forenlig med enkelte myastenisymptomer (f.eks. dobbeltsyn, ptose og generell svakhet).

Sykdommer i respirasjonsorganer

Respiratoriske reaksjoner, inkludert død på grunn av bronkospasme hos pasienter med astma, er blitt rapportert etter administrering av enkelte typer oftalmologiske betablokkere. Azarga bør brukes med forsiktighet på pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og bare hvis den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen.

Hypoglykemi/diabetes

Betablokkere må administreres med forsiktighet til personer utsatt for spontan hypoglykemi eller til pasienter med labil diabetes, fordi betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akutt hypoglykemi.

Syre/base-forstyrrelser

Azarga inneholder brinzolamid, som er et sulfonamid. Samme typer bivirkninger som er typiske for sulfonamider kan forekomme også ved drypping i øyet. Det er blitt rapportert om syre-base-forstyrrelser i forbindelse med perorale karboanhydrasehemmere. Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet på pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon på grunn av risiko for metabolsk acidose. Ved tegn på alvorlige reaksjoner eller hypersensitivitet må bruk av dette medisinske produktet avbrytes.

Mental årvåkenhet

Orale karboniske anhydrasehemmere kan redusere evnen til å utføre oppgaver som krever mental årvåkenhet og/eller fysisk koordinasjon. Azarga absorberes systemisk, og derfor kan dette oppstå ved topisk administrasjon.

Anafylaktiske reaksjoner

Når pasienter som har hatt atopi eller alvorlige anafylaktiske reaksjoner mot en rekke allergener tar betablokkere, kan disse pasientene bli mer reaktive til gjentatt eksponering for slike allergener og respondere dårligere på vanlige doser adrenalin som brukes for å behandle anafylaktiske reaksjoner.

Koroidal avløsning

Koroidal avløsning er blitt rapportert ved administrasjon av medikamenter som reduserer væskemengden i øyet (f.eks. timolol, acetazolamid) etter filtreringsprosedyrer.

Kirurgisk anestesi

Betablokkerende oftalmologiske preparater kan blokkere systemiske beta-agonist-effekter, f.eks. av adrenalin. Anestesilegen bør informeres hvis pasienten bruker timolol.

Samtidig behandling

Effekten på intraokulært trykk eller kjente effekter av systemisk betablokkade kan forsterkes når timolol gis til pasienter som allerede tar en systemisk betablokker. Responsen til disse pasientene bør følges nøye opp. Det anbefales ikke å bruke to lokale adrenerge betablokkere eller to lokale karboanhydrasehemmere samtidig (se pkt. 4.5).

Det er mulighet for en additiv effekt på de kjente systemiske effektene med karboanhydrasehemming hos pasienter som bruker en oral karboanhydrasehemmer og Azarga. Samtidig administrasjon av Azarga og oral karboanhydrasehemmer har ikke blitt undersøkt og anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Okulære effekter

Det foreligger begrenset erfaring med Azarga ved behandling av pasienter med pseudoeksfoliativt glaukom eller pigmentglaukom. Forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene, og tett kontroll av IOP anbefales.

Det er ikke utført studier med Azarga hos pasienter med trangvinklet glaukom, og bruk anbefales derfor ikke hos disse pasientene.

Oftalmologiske betablokkere kan forårsake tørrhet i øynene. Pasienter med hornhinnesykdommer bør behandles med forsiktighet.

Mulig påvirkning av brinzolamid på korneal endotelfunksjon er ikke blitt undersøkt på pasienter med skadet kornea (spesielt pasienter med lavt antall endotelceller). Pasienter som bruker kontaktlinser har ikke blitt spesifikt undersøkt, og nøye overvåking av disse pasientene ved bruk av brinzolamid anbefales ettersom karboanhydrasehemmere kan påvirke korneal hydrering. Dette kan føre til en korneal dekompensasjon og ødem, og bruk av kontaktlinser kan øke risikoen. Nøye overvåking av pasienter med skadet kornea, slik som pasienter med diabetes mellitus eller hornhinnedystrofi, anbefales.

Azarga kan brukes samtidig med kontaktlinser, men dette må overvåkes nøye (se mer informasjon under Benzalkoniumklorid).

Benzalkoniumklorid

Azarga inneholder benzalkoniumklorid som kan forårsake øyeirritasjon og misfarging av myke kontaktlinser. Kontakt med myke kontaktlinser bør derfor unngås. Pasientene må bli bedt om å ta ut kontaktlinsene før de bruker Azarga, og vente i 15 minutter før de setter inn kontaktlinsene igjen etter drypping.

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake punktkeratopati og/eller toksisk ulcerøs keratopati. Hyppig eller langvarig bruk bør overvåkes nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Azarga bør brukes med varsomhet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier har blitt utført med Azarga.

Azarga inneholder brinzolamid, en karboanhydrasehemmer, og selv om Azarga påføres lokalt, absorberes det systemisk. Det er blitt rapportert om syre-base-forstyrrelser i forbindelse med perorale karboanhydrasehemmere. Risikoen for interaksjoner må vurderes hos pasienter som får Azarga.

Det er mulighet for en additiv effekt på de kjente systemiske effektene av karbonanhydrasehemming hos pasienter som bruker en oral karbonanhydrasehemmer og øyedråper med brinzolamid. Samtidig administrering av øyedråper som inneholder brinzolamid og oral karboanhydrasehemmer er ikke anbefalt.

Cytokrom P-450-isozymer som er ansvarlige for metabolismen av brinzolamid, inkluderer CYP3A4 (hovedsakelig), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Det forventes at hemmere av CYP3A4, slik som ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir og troleandomycin vil hemme metabolismen av brinzolamid ved CYP3A4. Utvis forsiktighet dersom CYP3A4-hemmere gis samtidig. Akkumulering av brinzolamid er imidlertid usannsynlig siden utskillelse skjer primært via nyrene. Brinzolamid er ikke en hemmer av cytokrom P-450-isozymer.

Samtidig bruk av en oftalmologisk løsning med betablokkere og orale kalsiumkanalblokkere, adrenerge betablokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanetidin kan føre til additive effekter som fører til hypotensjon og/eller markert bradykardi.

Betablokkere kan redusere effekten av adrenalin som brukes for å behandle anafylaktiske reaksjoner. Vær spesielt oppmerksom ved bruk på pasienter som har hatt atopi eller anafylaktiske reaksjoner (se pkt 4.4).

Den hypertensive reaksjonen ved plutselig seponering av klonidin kan forsterkes når man tar betablokkere. Vær spesielt forsiktig ved samtidig bruk av dette legemidlet sammen med klonidin.

Forsterket systemisk betablokade (f.eks redusert hjerterytme, depresjon) er blitt rapportert ved samtidig behandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol. Utvis forsiktighet.

Betablokkere kan øke den hypoglykemiske effekten av antidiabetika. Betablokkere kan maskere tegn og symptomer på hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Mydriase som følge av samtidig bruk av oftalmologiske betablokkere og adrenalin (epinefrin), er rapportert ved enkelte tilfeller.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av oftalmologisk brinzolamid og timolol på gravide kvinner. Dyrestudier med brinzolamid har vist reproduksjonstoksiske effekter etter systemisk administrasjon, se pkt. 5.3. Azarga skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke det er strengt nødvendig. Informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske studier har ikke avdekket misdannelser, men viser en risiko for intrauterin veksthemming når betablokkere administreres oralt. I tillegg er det observert tegn og symptomer på

betablokade (f.eks bradykardi, hypotensjon, respirasjonshemming og hypoglykemi) hos nyfødte når betablokkere er administrert frem til fødselen. Hvis Azarga administreres frem til fødselen, skal den nyfødte overvåkes nøye i løpet av de første dagene av livet.

Amming

Det er ikke kjent om oftalmologisk brinzolamid administrert i øyet utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at brinzolamid utskilles i morsmelk etter oral administrasjon, se pkt. 5.3.

Betablokkere blir utskilt i morsmelk. Men ved terapeutiske doser med timolol i form av øyedråper er det ikke sannsynlig at det vil komme store nok mengder i brystmelken til å produsere kliniske symptomer på betablokade hos spedbarnet. Informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Azarga skal avsluttes / avstås fra.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å vurdere effekten av lokal administrasjon av Azarga i øyet på fertilitet hos mennesker.

Prekliniske data viser ingen effekter av verken brinzolamid eller timolol på mannlig eller kvinnelig fertilitet etter oral dosering. Det forventes ingen påvirkninger av mannlig eller kvinnelig fertilitet ved bruk av Azarga.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner|

Azarga har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Midlertidig uskarpt syn og andre synsførstyrrelser kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis pasienten opplever uskarpt syn ved drypping, må han/hun vente til synet er klart før han/hun kjører bil eller bruker maskiner.

Karboanhydrasehemmere kan redusere evnen til å utføre oppgaver som trenger mental våkenhet og/eller fysisk koordinasjon (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske forsøk var de hyppigste bivirkningene uskarpt syn, øyeirritasjon og øyesmerter hos 2–7 % av pasientene.

Sammendrag over bivirkninger i tabellformat

Følgende bivirkninger er observert i kliniske studier og har blitt rapportert etter markedsføringsstart med Azarga og enkeltkomponentene brinzolamid og timolol. De er klassifisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organsystemklassifisering	MedDRA-terminologi (v. 18.0)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Ikke kjent</u> : nasofaryngitt ³ , faryngitt ³ , bihulebetennelse ³ , rhinitt ³
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Mindre vanlige</u> : redusert antall hvite blodceller ¹ <u>Ikke kjent</u> : redusert antall røde blodlegemer ³ , forhøyet blodklorid ³
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Ikke kjent</u> : anafylaksi ² , anafylaktisk sjokk ¹ , systemiske allergiske reaksjoner inkludert angioødem, ² lokalisert og generalisert utslett ² , overfølsomhet ¹ , urtikaria ² , kløe ²
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Ikke kjent</u> : hypoglykemi ²
Psykiatriske lidelser	<u>Sjeldne</u> : insomni ¹ <u>Ikke kjent</u> : hallusinasjoner ² , depresjon ¹ , hukommelsestap ² , apati ³ , nedstemthet ³ , redusert libido ³ , mareritt ^{2,3} , nervøsitet ³
Nevrologiske sykdommer	<u>Vanlige</u> : dysgeusi ¹ <u>Ikke kjent</u> : cerebral iskemi ² , cerebrovaskulær hendelse ² , synkope ² , økte tegn og symptomer på myasthenia gravis ² , somnolens ³ , motorisk dysfunksjon ³ , amnesi ³ , forringet hukommelse ³ , parestesi ^{2,3} , skjelving ³ , hypoestesi ³ , ageusi ³ , svimmelhet ¹ , hodepine ¹
Øyesykdommer	<u>Vanlige</u> : punktformet keratitt ¹ , uklart syn ¹ , øyesmerte ¹ , øyeirritasjon ¹ <u>Mindre vanlige</u> : keratitt ^{1,2,3} , tørt øye ¹ , fargede flekker på hornhinnen ¹ , rennende øyne ¹ , pruritus i øyet ¹ , følelse av fremmedlegeme i øyet ¹ , okulær hyperemi ¹ , konjunktival hyperemi ¹ , <u>Sjeldne</u> : korneaerosjon ¹ , lysblinkreaksjoner i fremre kammer ¹ , fotofobi ¹ , økt tåreflom ¹ , skleral hyperemi ¹ , erytem på øyelokket ¹ , skorpedannelse på kanten av øyelokket ¹ <u>Ikke kjent</u> : økt cup/disc-ratio i optisk nerve ³ , koroidal avløsning etter filtreringskirurgi ² (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler), keratopati ³ , defekter i hornhinneepitelet ³ , sykdom i hornhinneepitelet ³ , økt intraokulært trykk ³ , avleiringer i øyet ³ , flekker på hornhinnen ³ , ødem i hornhinnen ³ , redusert sensitivitet i hornhinnen ² , konjunktivitt ³ , meibomianitt ³ , dobbeltsyn ^{2,3} , blendende lys ³ , fotopsi ³ , redusert synsskarphet ³ , synshemming ¹ , pterygium ³ , okulært ubehag ³ , keratokonjunktivitt sicca ³ , hypoestesi i øyet ³ , skleral pigmentering ³ , subkonjunktival cyste ³ , synsforstyrrelser ³ , opphovning i øyet ³ , øyeallergi ³ , madarose ³ , øyelokkforstyrrelse ³ , øyelokkødem ¹ , ptose ²
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Ikke kjent</u> : vertigo ³ , tinnitus ³
Hjertesykdommer	<u>Vanlige</u> : nedsatt hjerterefrekvens ¹ <u>Ikke kjent</u> : hjertestans ² , hjertesvikt ² , kongestiv hjertesvikt ² , atrioventrikulær blokk ² , kardiorespiratorisk svikt ³ , angina pectoris ³ , bradykardi ^{2,3} , uregelmessig hjerterytme ³ , arytmi ^{2,3} , palpasjoner ^{2,3} , takykardi ³ , økt hjerterytme ³ , brystsmerte ² , ødem ²
Karsykdommer	<u>Mindre vanlige</u> : redusert blodtrykk ¹ <u>Ikke kjent</u> : hypotensjon ² , hypertensjon ³ , økt blodtrykk ¹ , Raynauds fenomen ² , kalde hender og føtter ²
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Mindre vanlige</u> : hoste ¹ <u>Sjeldne</u> : orofaryngeal smerte ¹ , rhinoré ¹ <u>Ikke kjent</u> : bronkospasme ² (hovedsakelig hos pasienter med allerede eksisterende bronkospastisk sykdom), dyspné ¹ , astma ³ , epistakse ¹ , bronkial hyperaktivitet ³ , irritert hals ³ , tett nese ³ , tetthet i øvre luftveier ³ , postnasalt drypp ³ , nysing ³ , tørr nese ³

Gastrointestinale sykdommer	<u>Ikke kjent</u> : oppkast ^{2,3} , smerter i øvre del av magen ¹ , magesmerter ² , diaré ¹ , tørr munn ¹ , kvalme ¹ , øsofagi ³ , dyspepsi ^{2,3} , abdominalt ubehag ³ , mageubehag, hyppige tarmbevegelser ³ , gastrointestinale sykdommer ³ , oral hypoestesi ³ , oral parestesi ³ , flatulens ³
Sykdommer i lever- og galleveier	<u>Ikke kjent</u> : unormal leverfunksjonstest ³
Hud- og underhudssykdommer	<u>Ikke kjent</u> : Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4), urtikaria ³ , makulopapulært utslett ³ , generalisert pruritus ³ , stram hud ³ , dermatitt ³ , alopesi ¹ , psoriasislignende utslett eller forverring av psoriasis ² , utslett ¹ , erytem ¹
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Ikke kjent</u> : myalgi ¹ , muskelkramper ³ , leddsmerter ³ , ryggsmarter ³ , smerter i ekstremiteter ³
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Mindre vanlige</u> : blod i urinen ¹ <u>Ikke kjent</u> : nyresmerter ³ , hyppig urinlating ³
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Ikke kjent</u> : ereksjonssvikt ³ , seksuell dysfunksjon ² , redusert libido ²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Mindre vanlige</u> : malaise ¹ <u>Ikke kjent</u> : brystsmarter ¹ , smerter ³ , tretthet ¹ , asteni ^{2,3} , ubehag i brystet ³ , nervøs følelse ³ , irritabilitet ³ , perifert ødem ³ , legemiddelrester ³
Undersøkelser	<u>Mindre vanlige</u> : økt blodkalium ¹ , forhøyet blodlaktatdehydrogenase ¹

¹ bivirkninger registrert for Azarga

² ytterligere bivirkninger registrert med timolol som monoterapi

³ ytterligere bivirkninger registrert med brinzolamid som monoterapi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dysgeusi (bitter eller uvanlig smak i munnen etter drypping) var en hyppig rapportert systemisk bivirkning ved bruk av Azarga i kliniske studier. Dette er sannsynligvis forårsaket av at øyedråper går over i nasofarynx via den nasolakrimale kanalen og tilskrives brinzolamid. Nasolakrimal okklusjon eller forsiktig lukking av øynene etter drypping kan redusere forekomsten av denne bivirkningen (se pkt. 4.2).

Azarga inneholder brinzolamid som er en sulfonamidhemmer av karboanhydrase med systemisk absorpsjon. Gastrointestinale, nevrologiske, hematologiske, renale og metabolske effekter relateres vanligvis til systemiske karboanhydrasehemmere. Samme type av bivirkninger som er typiske for perorale karboanhydrasehemmere, kan forekomme ved drypping i øyet.

Timolol absorberes i den systemiske sirkulasjonen. Dette kan føre til lignende bivirkninger som er sett med legemidler som systemiske betablokkere. Angitte bivirkninger omfatter reaksjoner som er observert innenfor klassen av oftalmologiske betablokkere. Ytterligere bivirkninger forbundet med bruk av de individuelle komponentene som potensielt kan oppstå ved Azarga inkluderer bivirkningene angitt i tabellen over. Forekomsten av systemiske bivirkninger av legemiddelet etter topisk oftalmologisk administrasjon, er lavere enn for systemisk administrasjon. Informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Pediatrik populasjon

Azarga anbefales ikke til bruk hos barn eller ungdom under 18 år grunnet mangel på data for sikkerhet og effekt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved utilsiktet inntak kan symptomer på overdose fra betablokkere omfatte bradykardi, hypotensjon, hjertesvikt og bronkospasmer.

Hvis overdosering av Azarga øyedråper skulle forekomme, må behandlingen være symptomatisk og støttende. Pga. brinzolamid kan elektrolyttforstyrrelser, utvikling av acidotisk tilstand og mulig effekt på sentralnervesystemet forekomme. Elektrolyttnivået (spesielt kalium) i serum og pH-nivået i blod må overvåkes. Studier har vist at timolol ikke lar seg lett dialysere.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: oftalmologiske legemidler, antiglaukompreparater og miotika, ATC-kode: S01ED51

Virkningsmekanisme

Azarga inneholder to virkestoffer: brinzolamid og timololmaleat. Disse to substansene nedsetter forhøyet IOP primært ved å redusere kammervannsekresjonen, men gjør dette ved forskjellige virkningsmekanismer. Den kombinerte effekten for disse to aktive stoffene resulterer i ekstra IOP-reduksjon sammenlignet med hver enkelt forbindelse alene.

Brinzolamid er en sterk hemmer av human karboanhydrase II (CA-II) som er det dominerende isoenzymet i øyet. Hemming av karboanhydrase i den ciliære prosessen i øyet reduserer kammervannsekresjon, sannsynligvis ved å redusere dannelsen av bikarbonationer med etterfølgende reduksjon i natrium- og væsketransport.

Timolol er en ikke-selektiv adrenergisk blokker som ikke har noen egenstimulerende (intrinsic) sympatomimetisk, direkte depressiv effekt på myokard eller membranstabiliserende aktivitet. Tonografi- og fluorofotometristudier på mennesker viser at den dominerende virkningen er relatert til redusert dannelsen av kammervann og en svak økning i dreneringsfasilitet.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske effekter

I en tolv måneders kontrollert klinisk studie hos pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon, som etter utprøvers mening kunne ha nytte av en kombinasjonsterapi og som hadde gjennomsnittlig IOP ved baseline på 25 til 27 mmHg, var gjennomsnittlig IOP-reduksjon av Azarga dosert to ganger daglig på mellom 7 og 9 mmHg. Azarga viste sammenlignbar effekt med dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml i gjennomsnittlig IOP-reduksjon ved ethvert tidspunkt ved alle oppmøter.

I en seks måneders kontrollert studie hos pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon og gjennomsnittlig IOP ved baseline på 25 til 27 mmHg, var den gjennomsnittlige IOP-reduksjonen av Azarga dosert to ganger daglig mellom 8 og 9 mmHg, og opptil 3 mmHg større enn den for brinzolamid 10 mg/ml dosert to ganger daglig og opptil 2 mmHg større enn timolol 5 mg/ml dosert to ganger daglig. En statistisk større reduksjon i gjennomsnittlig IOP ble observert sammenlignet med både brinzolamid og timolol ved alle tidspunkter og oppmøter gjennom studiet.

I tre kontrollerte kliniske studier var ubehag i øyet ved drypping av Azarga signifikant mindre enn ved dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved topisk okulær administrasjon absorberes brinzolamid og timolol gjennom hornhinnen og inn i systemisk sirkulasjon. I en farmakokinetisk studie mottok friske individer oral brinzolamid (1 mg) to ganger daglig i 2 uker for å korte ned tiden til steady-state før start med administrasjon av Azarga. Ved to daglige doser med Azarga i 13 uker var konsentrasjonen av brinzolamid i de røde blodlegemene (RBC) gjennomsnittlig henholdsvis $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ og $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ i ukene 4, 10 og 15, og indikerte at steady-state-konsentrasjonen i røde blodlegemer for brinzolamid ble opprettholdt.

Ved steady-state, etter administrasjon av Azarga, var middelverdiene for plasma- C_{max} og $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ for timolol henholdsvis 27 % og 28 % lavere (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng t/ml}$) sammenlignet med administrasjon av timolol 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng t/ml}$). Den reduserte systemiske eksponeringen av timolol etter administrasjon av Azarga er ikke klinisk relevant. Etter administrasjon av Azarga ble middelverdien for C_{max} for timolol nådd etter $0,79 \pm 0,45$ timer.

Distribusjon

Mengden brinzolamid bundet til plasmaproteiner er moderat (ca. 60 %). Brinzolamid tas opp i RBC grunnet sin høye affinitetsbinding til CA-II og i mindre grad til CA-I. Dets aktive N-desetylmetylmetabolitt akkumuleres også i RBC der det primært bindes til CA-I. Affiniteten for brinzolamid og metabolitt til RBC og vevs-CA resulterer i lave plasmakonsentrasjoner.

Distribusjonsdata for okulært vev hos kaniner viste at timolol kan måles i kammervæske opptil 48 timer etter administrasjon av Azarga. Ved steady-state blir timolol detektert i humant plasma i opptil 12 timer etter administrasjon av Azarga.

Biotransformasjon

De metabolske banene for metabolismen av brinzolamid involverer N-dealkylasjon, O-dealkylasjon og oksidasjon av dets N-propylsidekjede. N-desetylbrinzolamid er en hovedmetabolitt av brinzolamid som dannes i mennesker som også bindes til CA-I i nærvær av brinzolamid og akkumuleres i RBC. *In vitro*-studier viser at metabolismen av brinzolamid hovedsaklig involverer CYP3A4 samt minst fire andre isozymer (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9).

Timolol metaboliseres på to måter. En rute gir en etanolamin-sidekjede på den tiadiazole ringen og den andre gir en etanolisk sidekjede på morfolin-nitrogenet og en annen, lignende sidekjede med en karbonylgruppe ved nitrogenet. Timololmetabolismen blir hovedsaklig mediert av CYP2D6.

Eliminasjon

Brinzolamid elimineres hovedsaklig ved renal ekskresjon (ca. 60 %). Ca. 20 % av dosen har blitt utskilt gjennom urin som metabolitt. Brinzolamid og N-desetyl-brinzolamid er de dominerende komponentene man finner i urin sammen med spornivåer (<1 %) av N-desmetoksypropyl og O-desmetyl-metabolitter.

Timolol og dens metabolitter skilles hovedsakelig ut av nyrene. Omtrent 20 % av en dose timolol utskilles uforandret i urinen, og resten utskilles i urinen som metabolitter. Plasma $t_{1/2}$ for timolol er 4,8 timer etter administrasjon av Azarga.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Brinzolamid

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker med brinzolamid basert på toksisitetstester ved enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og topikale okulære irritasjonsstudier.

Utviklingstoksisitetsstudier på kaniner med orale doser med brinzolamid opptil 6 mg/kg/dag (214 ganger anbefalt daglig klinisk dose på 28 µg/kg/dag) ga ingen effekt på fosterutvikling til tross for signifikant maternal toksisitet. Lignende studier på rotter viste en svakt redusert bendannelse i skalle og brystben hos foster der moren mottok brinzolamiddoser på 18 mg/kg/dag (642 ganger anbefalt daglig klinisk dose), men ikke 6 mg/kg/dag. Disse funnene oppstod ved doser som forårsaket metabolsk acidose med redusert vektøkning hos mødre og redusert fødselsvekt. Doserelaterte reduksjoner i fødselsvekt ble observert hos valper der mødrene fikk brinzolamid oralt, i området fra svakt nedsatt (ca. 5–6 %) ved 2 mg/kg/dag til nesten 14 % ved 18 mg/kg/dag. Ved amming var nivågrensen uten bivirkninger hos barnet ved 5 mg/kg per dag.

Timolol

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker med timolol basert på toksisitetstester ved enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og topikale okulære irritasjonsstudier. Reproduksjonstoksisitetsstudier med timolol viste en forsinket ossifikasjon hos rottefoster uten bivirkninger på den postnatale utviklingen (50 mg/kg/dag eller 3 500 ganger daglig klinisk dose på 14 mikrogram/kg/dag) og økt resorpsjon hos kaninfoster (90 mg/kg/dag eller 6 400 ganger daglig klinisk dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Mannitol (E421)
Karbopol 974P
Tyloxapol
Dinatriumedetat
Natriumklorid
Saltsyre og/eller natriumhydroksid (for å justere pH)
Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

4 uker etter første åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml rund, ugjennomsiktig, lavdensitets-polyetylenflaske med pipette og hvit skrukork av polypropylen som inneholder 5 ml suspensjon.

Eskene inneholder 1 eller 3 flasker. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/482/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. november 2008

Dato for siste fornyelse: 26. august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR ENKELTFLASKER 5 ml + ESKE FOR 3 x 5 ml FLASKER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, suspensjon
brinzolamid/timolol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml suspensjon inneholder 10 mg brinzolamid og 5 mg timolol (som timololmaleat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: benzalkoniumklorid, mannitol (E421), karbopol 974P, tyloxapol, dinatriumedetat, natriumklorid, saltsyre og/eller natriumhydroksid (for å justere pH) og renset vann.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Øyedråper, suspensjon

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ristes godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til bruk i øynene

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Kastes 4 uker etter åpning.
Åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

azarga

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper
brinzolamid/timolol
Til bruk i øynene

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP
Kastes 4 uker etter åpning.
Åpnet:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, suspensjon brinzolamid/timolol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Azarga er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Azarga
3. Hvordan du bruker Azarga
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Azarga
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Azarga er og hva det brukes mot

Azarga inneholder to virkestoffer, brinzolamid og timolol, som virker sammen for å redusere trykket inne i øyet.

Azarga brukes til å behandle forhøyet trykk i øyet, også kalt glaukom eller okulær hypertensjon, hos voksne pasienter over 18 år, der høyt trykk i øyet ikke kan behandles på en effektiv måte med kun ett legemiddel.

2. Hva du må vite før du bruker Azarga

Bruk ikke Azarga

- Dersom du er allergisk overfor brinzolamid, legemidler kalt sulfonamider (f.eks. legemidler som brukes til å behandle diabetes, infeksjoner, men også diuretika (vanndrivende tabletter), timolol, betablokkere (legemidler som brukes for å senke blodtrykket eller for å behandle hjertesykdom) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har eller har hatt respiratoriske problemer som astma, alvorlig langvarig obstruktiv bronkitt (alvorlig obstruktiv lungesykdom som kan føre til tung pust og problemer med å puste og/eller langvarig hoste) eller andre typer pusteproblemer.
- Dersom du har alvorlig hørsnue.
- Dersom du har langsam hjerterytme, hjertesvikt eller forstyrrelser i hjerterytmen (uregelmessig hjerterytme).
- Dersom du har for mye syre i blod (en tilstand kalt hyperkloremisk acidose).
- Dersom du har alvorlige nyreproblemer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Azarga skal kun brukes til drypping i øyet/øynene.

Ved tegn på alvorlige reaksjoner eller hypersensitivitet må behandlingen med dette legemidlet avsluttes, og du må rådføre deg med legen din.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Azarga dersom du har eller tidligere har hatt:

- hjertesykdom (symptomer kan omfatte brystmerter eller tetthet i brystet, andpustenhet eller kvelningsfølelse), hjertesvikt, lavt blodtrykk
- forstyrrelser i hjerterytmen, f.eks. sakte hjerterytme
- pusteproblemer, astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) sykdommer med forstyrret blodsirkulasjon (f.eks. Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom)
- diabetes, fordi timolol kan maskere tegn og symptomer som lavt blodsukker
- overaktiv skjoldbruskkjertel, fordi timolol kan maskere tegn og symptomer på thyroid sykdom
- muskelsvakhet (myasthenia gravis)
- informer legen om at du bruker Azarga dersom du skal gjennomgå en operasjon, fordi timolol kan endre effekten av enkelte medisiner i forbindelse med anestesi
- dersom du tidligere har hatt atopi (tendens til å utvikle en allergisk reaksjon) eller alvorlige allergiske reaksjoner, kan det være at du er mer utsatt for å utvikle en allergisk reaksjon mens du bruker Azarga, og adrenalin vil være mindre effektiv ved behandling av en allergisk reaksjon. Opplys derfor lege eller sykepleier om at du bruker Azarga hvis du får annen behandling.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du har tørre øyne eller hornhinneproblemer.
- dersom du har problemer med nyrene
- dersom du har utviklet alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår etter bruk av Azarga eller andre lignende legemidler.

Vis særlig forsiktighet ved bruk av Azarga:

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, har blitt rapportert i forbindelse med bruk av brinzolamid. Du må slutte å ta Azarga og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis du opplever noen av symptomene som er relatert til disse alvorlige hudreaksjonene beskrevet i avsnitt 4.

Barn og ungdom

Azarga er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Azarga

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Azarga kan påvirke eller bli påvirket av andre medisiner du tar, inkludert andre øyedråper for behandlingen av glaukom (grønn stær). Informer legen dersom du tar eller planlegger å ta medisiner for å senke blodtrykket, f.eks. parasymptomimetika og guanetidin, eller annen hjertemedisin, inkludert kinidin (brukes til behandling av hjertesykdommer og enkelte typer malaria), amiodaron eller andre medisiner for behandling av hjerterytmeforstyrrelser og glykosider for å behandle hjertesvikt. Snakk også med lege dersom du tar medisiner for behandling av diabetes eller for å behandle magesår, antifungale (mot sopp), antivirale (mot virus) eller antibiotiske (mot bakterier) medisiner, eller antidepressiva som f.eks. fluoksetin og paroksetin.

Snakk med lege dersom du bruker andre karbonanhydrasehemmere (acetazolamid eller dorzolamid). Det er av og til rapportert økning av pupillstørrelsen ved samtidig inntak av Azarga og adrenalin (epinefrin).

Graviditet og amming

Du skal ikke bruke Azarga dersom du er gravid eller kan bli gravid, med mindre legen anser det som nødvendig. Snakk med legen før du bruker Azarga.

Du må ikke bruke Azarga dersom du ammer, da timolol kan gå over i morsmelken. Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin mens du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner før du ser klart. Du kan oppleve at synet ditt blir uklart en stund etter at du har brukt Azarga.

Ett av virkestoffene kan redusere evnen til å utføre oppgaver som trenger mental våkenhet og/eller fysisk koordinasjon. Er du berørt, må du være forsiktig med å kjøre eller bruke maskiner.

Azarga inneholder benzalkoniumklorid

Dette legemidlet inneholder 3,34 mikrog benzalkoniumklorid per dråpe (= 1 dose). Dette tilsvarer 0,01 % eller 0,1 mg/ml.

Azarga inneholder et konserveringsmiddel (benzalkoniumklorid) som kan absorberes av myke kontaktlinser og kan føre til at fargen på kontaktlinsene endres. Du bør derfor fjerne kontaktlinsene før du bruker dette legemidlet og vente i 15 minutter før linsene settes inn igjen. Benzalkoniumklorid kan forårsake øyeirritasjon, spesielt hvis du har tørre øyne eller har sykdommer på hornhinnen (det gjennomsiktige laget ytterst på øyet). Snakk med legen din dersom du har ubehag, stikkende, sviende følelse eller smerter i øyet etter at du har tatt legemidlet.

3. Hvordan du bruker Azarga

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvis du bytter til Azarga fra andre øyedråper som brukes til å behandle glaukom, må du slutte å bruke det andre legemidlet og starte å bruke Azarga neste dag. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

For å forhindre forurensning av flaskespissen og væsken, må du være forsiktig og ikke berøre øyelokk, omkringliggende områder og andre overflater med flaskespissen. Hold flasken godt lukket når den ikke er i bruk.

Følgende tiltak er nyttig for å begrense legemidlet som går inn i blodet etter drypping av øyedråpene:

- Hold øyet lukket mens du trykker forsiktig på øyekroken ved siden av nesen med en finger i minst 2 minutter.

Den anbefalte dosen er

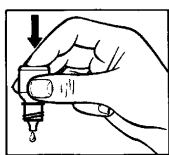
Én dråpe i det berørte øyet/øynene, to ganger om dagen.

Bruk kun Azarga i begge øynene dersom legen har gitt beskjed om det. Bruk medisinen så lenge legen har bedt deg om det.

Bruk av Azarga



1



2



3

- Hent Azarga flasken og et speil
- Vask hendene.
- Rist godt før bruk.
- Skru av korken på flasken. Hvis remsen på forseglingen er løs etter at korken er skrudd av, må den fjernes før produktet tas i bruk.
- Hold flasken på hodet mellom tommelen og resten av fingrene.
- Bøy hodet bakover. Trekk ned øyelokket med en ren finger til det er en "lomme" mellom øyelokket og øyet. Det er her dråpen skal havne (bilde 1).
- Før flaskespissen inn mot øyet. Bruk et speil hvis det hjelper.
- Ikke la spissen komme i kontakt med øyet, øyelokket, omgivelsene eller andre overflater. Dette kan forurense dråpene.
- Trykk forsiktig på bunnen av flasken for å slippe ut én dråpe Azarga av gangen.
- Ikke trykk på flasken: den er laget slik at et forsiktig press mot bunnen er alt som behøves (bilde 2).
- Etter å ha brukt Azarga, trykker du med en finger i øyekroken ved nesen i to minutter (bilde 3). Dette forhindrer at Azarga går ut i resten av kroppen.
- Hvis du skal ta dråper i begge øynene, må du gjenta prosedyren for det andre øyet.
- Lukk flaskekorken godt rett etter bruk.
- Bruk opp en flaske før den neste åpnes.

Hvis en dråpe ikke treffer øyet, må du prøve på nytt.

Hvis du bruker andre øyedråper eller øyesalve, må det gå minst fem minutter mellom hver påføring. Øyesalver bør påføres sist.

Dersom du tar for mye av Azarga, må du skylle øyet med varmt vann. Ikke ta flere dråper før du opprinnelig skulle ta neste dose.

Du kan oppleve nedsatt hjerterefrekvens, redusert blodtrykk, hjertesvikt og pusteproblemer, og nervesystemet kan også bli påvirket.

Dersom du har glemt å ta Azarga

Fortsett med neste planlagte dose. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ikke bruk mer enn én dråpe i det berørte øye/de berørte øynene to ganger daglig.

Dersom du avbryter behandlingen med Azarga

Ikke stopp behandlingen med Azarga uten å kontakte lege da dette fører til at trykket i øyet ikke vil bli kontrollert, noe som kan føre til synstap.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må slutte å ta Azarga og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis du opplever noen av de følgende symptomene:

- kraftig rødhet og kløe i øyet, rødlige, ikke hevede, målskiveliknende eller sirkelformede flekker på overkroppen, ofte med blemmer i midten, hudavskalling, sårddannelser i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan innledes med feber og influensaliknende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).

Du kan vanligvis fortsette med dråpene, med mindre bivirkningene er alvorlige. Ta kontakt med lege eller apotek hvis du er bekymret. Ikke avslutt behandlingen med Azarga uten at du snakker med lege først.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere)

- **Virkninger på øyet:** betennelse på overflaten av øyet, uklart syn, tegn og symptomer på øyeirritasjon (f.eks. brennende, stikkende, kløende følelse, rennende øyne, røde øyne), øyesmerter
- **Generelle bivirkninger:** langsom puls, smaksforstyrrelser

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere)

- **Virkninger på øyet:** hornhinneerosjon (skade på det fremre laget i øyeeplet), Betennelse på overflaten av øyet med overflateskader, betennelse inne i øyet, flekker på hornhinnen, unormal følelse i øynene, rennende øyne, tørre øyne, trette øyne, kløe i øynene, røde øyne, rødhet på øyelokkene.
- **Generelle bivirkninger:** reduksjon av antall hvite blodceller, nedsatt blodtrykk, hoste, blod i urinen, svakhet i kroppen.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 brukere)

- Effekter på øyet: hornhinneforstyrrelser, lysfølsomhet, økt tåreproduksjon, hudavskalling på øyelokket
- Generelle bivirkninger: søvnproblemer (insomni), vondt i halsen, rennende nese

Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- **Virkninger på øyet:** øyeallergi, synsforstyrrelse, skade på synsnerven, økt trykk i øyet, avleiring på øyeoverflaten, redusert følelse i øyet, betennelse eller infeksjon i øyets bindehinne (det hvite i øynene), unormalt, dobbelt eller redusert syn, økt pigmentering i øyet, utvekst på øyets overflate, hevelser i øyet, lysskyhet, redusert vekst av antall øyevipper, tunge øyelokk (slik at øyet er halvveis lukket), betennelse i øyelokket og kjertlene i øyelokket, betennelse i hornhinnen og løsning av laget under retina som inneholder blodkar etter filtreringskirurgi som kan forårsake synsforstyrrelser, redusert følsomhet i hornhinnen.
- **Generelle bivirkninger:** rødlige, ikke hevede, målskiveliknende eller sirkelformede flekker på overkroppen, ofte med blemmer i midten, hudavskalling, sårddannelser i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne, som kan innledes med feber og influensaliknende symptomer. Disse alvorlige hudutslettene kan potensielt være livstruende (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).

- **Hjerte og kretsløp:** forandring i rytme eller frekvens til hjerteslag, langsam hjerterytme, hjertebank, hjerterytmeforstyrrelse, unormal økning av pulsen, brystsmerte, redusert hjertefunksjon, hjerteinfarkt, økt blodtrykk, redusert blodtilførsel til hjernen, slag, ødem (væskeoppbygging), kongestiv hjertesvikt (hjertesykdom som medfører kortpusthet, hovne føtter og bein på grunn av oppsamling av væske), hovne ekstremiteter, lavt blodtrykk, misfarging av fingrer, tær og av og til andre områder av kroppen (Raynauds fenomen), kalde hender og føtter.
- **Respirasjon:** innsnevring av luftveiene i lungene (hovedsakelig hos pasienter med allerede eksisterende sykdom), kortpusthet eller pustevanskeligheter, forkjølelssymptomer, brysttetthet, bihulebetennelse, nysing, tett nese, tørr nese, neseblod, astma, halsirritasjon.
- **Nervesystem og generelle lidelser:** hallusinasjoner, depresjon, mareritt, hukommelsestap, hodepine, nervøsitet, irritabilitet, tretthet, skjelving, unormal følelse, besvimelse, svimmelhet, søvnighet, generell eller alvorlig svakhet, unormal fornemmelse som prikking i huden.
- **Fordøyelse:** kvalme, oppkast, diaré, tarmgass eller ubehag i magen, halsbetennelse, tørr eller unormal følelse i munnen, fordøyelsesbesvær, magesmerter.
- **Blod:** unormal leverfunksjonsverdier, økt klorinnhold i blodet, eller redusert antall røde blodlegemer som kan sees på blodprøve.
- **Allergi:** økte allergisymptomer, generelle allergiske reaksjoner inkludert hevelser under huden som kan forekomme i områder som i ansiktet og lemmer, og som kan blokkere luftveier og gjøre det vanskelig å svelge og puste, hudutslett, lokalisert og generalisert utslett, kløe, plutselig livstruende allergisk reaksjon.
- **Hørsel:** øresus, følelse av at det går rundt og svimmelhet.
- **Hud:** hudutslett, rødhet eller betennelse i huden, unormal eller redusert følelse i huden, hårtap, hvitt sølvfarget utslett (psoriasisutslett) eller forverring av psoriasis.
- **Muskulært:** generelle rygg-, ledd- og muskelsmerter som ikke er forårsaket av trening, muskelkramper, smerte i armer og bein, muskelsvakhet/-tretthet, økte tegn og symptomer på myasthenia gravis (muskelsykdom).
- **Nyrer:** nyresmerter, som smerter nederst i ryggen, hyppig vannlating.
- **Reproduksjon:** seksuell dysfunksjon, redusert libido, mannlige sexproblemer.
- **Metabolisme:** lavt blodsukternivå.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet

5. Hvordan du oppbevarer Azarga

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Kast flasken 4 uker etter at den ble åpnet for første gang for å forebygge infeksjoner, og ta i bruk en ny flaske. Skriv opp datoen da flasken ble åpnet på den ledige plassen på flaskeetiketten og eskeetiketten.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Azarga

- Virkestoffer er brinzolamid og timolol. 1 ml suspensjon inneholder 10 mg brinzolamid og 5 mg timolol (som maleat).
- Andre innholdsstoffer er benzalkoniumklorid (se avsnitt 2 "Azarga inneholder benzalkoniumklorid"), karbopol 974P, dinatriumedetat, mannitol (E421), renset vann, natriumklorid, tyloxapol, saltsyre og/eller natriumhydroksid. Små mengder av saltsyre og/eller natriumhydroksid er tilsatt for at holde surhetsgraden (pH-nivået) normalt.

Hvordan Azarga ser ut og innholdet i pakningen

Azarga er en væske (hvit til off-white ensartet suspensjon) som leveres i en pakning med én 5 ml plastflaske med skrukork eller i en pakning med tre 5 ml flasker. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Danmark

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

Deutschland

Cranach Pharma GmbH
Tel: +49 40 3803837-10

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.