

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colírio, suspensão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de suspensão contém 10 mg de brinzolamida e 5 mg de timolol (na forma de maleato de timolol).

Excipiente com efeito conhecido

Um ml de suspensão contém 0,10 mg de cloreto de benzalcónio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, suspensão (colírio).

Suspensão uniforme de cor branca ou quase branca, pH 7,2 (aproximadamente).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Redução da pressão intraocular (PIO) em doentes adultos com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular para os quais a monoterapia proporciona uma redução insuficiente da PIO (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Utilização em adultos, incluindo idosos

A dose é uma gota de AZARGA no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s), duas vezes por dia.

Se se fizer oclusão nasolacrimal ou fechar as pálpebras, a absorção sistémica é reduzida. Isto pode resultar numa diminuição dos efeitos secundários sistémicos e num aumento da atividade local (ver secção 4.4).

Se se esquecer de uma das aplicações, o tratamento deve continuar com a administração seguinte como planeado. A dose diária não deve exceder uma gota em cada olho afetado duas vezes por dia.

Aquando da substituição de outro medicamento antiglaucomatoso oftálmico pelo AZARGA, deve descontinuar-se o outro medicamento e iniciado o AZARGA no dia seguinte.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de AZARGA em crianças e adolescentes dos 0 aos 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Compromisso renal ou hepático

Não foram realizados estudos com AZARGA ou com timolol 5 mg/ml colírio em doentes com compromisso renal ou hepático. Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático ou em doentes com compromisso renal.

O AZARGA não foi estudado em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) ou em doentes com acidose hiperclorémica (ver secção 4.3). Uma vez que a brinzolamida e o seu principal metabolito são predominantemente excretados pelo rim, o uso de AZARGA está contra indicado em doentes com insuficiência renal grave (ver secção 4.3).

AZARGA deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.4).

Modo de administração

Para uso ocular.

Os doentes devem ser instruídos para agitar bem o frasco antes da utilização. Se após retirar a tampa, o selo de proteção estiver solto, este deve ser retirado antes de utilizar o produto.

Para evitar a contaminação do conta-gotas ou da suspensão, devem ser tomadas as devidas precauções para que a ponta do conta-gotas não toque nas pálpebras, zonas circundantes ou outras superfícies. Instruir os doentes que o frasco deve ficar bem fechado quando não estiver a ser utilizado.

Se estiver a ser utilizado mais de um medicamento oftalmológico tópico, os medicamentos devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, 5 minutos. Pomadas oftalmológicas devem ser administradas em último lugar.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade a outros bloqueadores beta
- Hipersensibilidade a sulfonamidas (ver secção 4.4.)
- Doenças reativa das vias respiratórias incluindo bronquite asmática, história de bronquite asmática ou doença pulmonar obstrutiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, bloqueio sino-atrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau não controlado com pacemaker, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogénico
- Rinite alérgica
- Acidose hiperclorémica (ver secção 4.2).
- Insuficiência renal grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos sistémicos

- A brinzolamida e o timolol são absorvidos por via sistémica. Devido à componente bloqueadora beta-adrenérgica do timolol, podem ocorrer o mesmo tipo de reações adversas cardiovasculares, pulmonares e outras que se verificam com os bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos. A incidência de reações adversas após a administração tópica oftálmica é inferior à que se verifica para a administração sistémica. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.
- Reações de hipersensibilidade, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET) reportados com derivados de sulfonamidas podem ocorrer em doentes tratados com AZARGA visto este ser absorvido via sistémica. No momento da prescrição, os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e monitorizados de perto quanto às reações cutâneas. Caso se verifiquem sinais de reações graves ou de hipersensibilidade, AZARGA deve ser imediatamente retirado.

Cardiopatias

Em doentes com patologias cardiovasculares (ex: doença coronária, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) e hipotensão, a terapêutica com bloqueadores beta deve ser criteriosamente avaliada e deve ser considerada a terapêutica com outras substâncias. Doentes com patologias cardiovasculares devem ser monitorizados relativamente a sinais de deterioração dessas patologias e a reações adversas.

Devido ao seu efeito negativo no tempo de condução, os bloqueadores beta devem apenas ser administrados com precaução a doentes com bloqueio cardíaco

Vasculopatias

Doentes com perturbações/patologias circulatórias periféricas graves (i.e. formas graves de doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com precaução.

Hipertiroidismo

Os bloqueadores beta podem também mascarar os sinais de hipertiroidismo.

Fraqueza Muscular

Os bloqueadores beta adrenérgicos tem sido reportados como potenciadores de fraqueza muscular, consistente com sintomas de miastenia (p.e diplopia, ptose e fraqueza generalizada).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Foram reportadas reações respiratórias, incluindo morte por broncospasmo, em doentes com asma após a administração de alguns bloqueadores beta. AZARGA deve ser utilizado com precaução em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e apenas se o potencial benefício superar o potencial risco.

Doenças endócrinas

Os bloqueadores beta devem ser administrados com precaução em doentes com hipoglicemia espontânea ou em doentes com diabetes lábil, uma vez que os bloqueadores beta mascaram os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Doenças do metabolismo e da nutrição

O AZARGA contém brinzolamida, uma sulfonamida. O mesmo tipo de reações adversas atribuíveis às sulfonamidas podem ocorrer com a administração tópica. Têm sido registados desequilíbrios ácido-base com inibidores da anidrase carbónica orais. Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes em risco de insuficiência renal devido ao risco de acidose metabólica. Se ocorrerem sinais de reações graves ou de hipersensibilidade, descontinuar a utilização deste medicamento.

Doenças do sistema nervoso

Os inibidores da anidrase carbónica podem comprometer a capacidade de desempenhar tarefas que requirem agilidade mental e /ou coordenação física nos doentes idosos. AZARGA é absorvido por via sistémica pelo que se podem verificar estes efeitos com a aplicação tópica.

Doenças do sistema imunitário

Durante o tratamento com bloqueadores beta, os doentes com história de atopia ou história de reação anafilática grave a vários alérgenos podem ser mais reativos à exposição repetida a alguns alérgenos e não responder às doses habituais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações anafiláticas.

Descolamento da coroide

Foi reportado o descolamento da coroide com a administração de terapêutica de supressão aquosa (timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

Procedimentos cirúrgicos e médicos

As preparações oftalmológicas contendo bloqueadores beta podem bloquear os efeitos agonistas beta, por exemplo da adrenalina. O anestesista deve ser informado quando o doente estiver a ser tratado com timolol.

Terapia Concomitante

O efeito sobre a pressão intraocular ou os efeitos conhecidos dos bloqueadores beta sistémicos podem ser potenciados quando o timolol é administrado a doentes já tratados com um agente bloqueador beta sistémico. A resposta desses doentes deve ser rigorosamente monitorizada. Não se recomenda a utilização de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos ou de dois inibidores locais da anidrase carbónica (ver secção 4.5.)

Existe potencial para um efeito aditivo sobre o conhecido efeito sistémico da inibição da anidrase carbónica em doentes tratados com um inibidor da anidrase carbónica por via oral e AZARGA. A administração concomitante de AZARGA e inibidores da anidrase carbónica por via oral não foi estudada, pelo que não é recomendada. (ver secção 4.5.).

Afeções oculares

A experiência no tratamento de doentes com glaucoma pseudoesfoliativo ou glaucoma pigmentar com AZARGA é limitada. O tratamento destes doentes deve ser feito com precaução e é recomendável uma estreita monitorização da PIO.

O AZARGA não foi estudado em doentes com glaucoma de ângulo estreito e o seu uso não é recomendado nestes doentes.

Os bloqueadores beta oftálmicos podem induzir secura dos olhos. Doentes com patologias da córnea devem ser tratados com precaução.

O possível papel da brinzolamida na função endotelial da córnea não foi investigado em doentes com córneas comprometidas (particularmente em doentes com um número de células endoteliais reduzido). Especificamente, não foram estudados doentes utilizadores de lentes de contacto e recomenda-se uma monitorização cuidadosa destes doentes quando utilizada a brinzolamida, uma vez que os inibidores da anidrase carbónica podem afetar a hidratação da córnea. Isto pode levar a uma descompensação da córnea e edema e a utilização de lentes de contacto pode aumentar o risco para a córnea. Recomenda-se ainda a monitorização cuidadosa de doentes com córneas comprometidas, como por exemplo, doentes com diabetes *mellitus* ou distrofias da córnea.

AZARGA pode ser utilizado em doentes que usam de lentes de contacto desde que seja cuidadosamente monitorizado (ver secção “Cloreto de Benzalcónio”).

Cloreto de Benzalcónio

O AZARGA contém cloreto de benzalcónio, que pode provocar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração das lentes de contacto hidrófilas. O contacto com as lentes hidrófilas deve ser evitado. Os doentes devem ser informados de que devem retirar as lentes de contacto antes da instilação do AZARGA e aguardar 15 minutos após a aplicação antes da sua reinserção.

O cloreto de benzalcónio tem sido associado a casos de queratopatia punctata e/ou queratopatia ulcerativa tóxica. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos doentes quando a sua utilização é frequente ou prolongada.

Insuficiência hepática

O AZARGA deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência hepática grave.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação específicos com o AZARGA.

O AZARGA contém brinzolamida, um inibidor da anidrase carbónica que, embora administrado por via tópica, apresenta absorção sistémica. Têm sido registados desequilíbrios ácido-base com inibidores orais da anidrase carbónica. Deve considerar-se a possibilidade de interações em doentes medicados com AZARGA.

Existe um potencial efeito aditivo do conhecido efeito sistémico da inibição da anidrase carbónica em doentes medicados com inibidores orais da anidrase carbónica e com colírios com brinzolamida. A administração concomitante de colírios com brinzolamida e inibidores orais da anidrase carbónica não é recomendada.

As isozimas do citocromo P450 responsáveis pelo metabolismo da brinzolamida incluem o CYP3A4 (principal), o CYP2A6, o CYP2B6, o CYP2C8 e o CYP2C9. É de esperar que os inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol, o itraconazol, o clotrimazol, o ritonavir e a troleandomicina, inibam o metabolismo da brinzolamida pelo CYP3A4. Aconselha-se precaução se forem administrados concomitantemente os inibidores do CYP3A4. No entanto, a acumulação da brinzolamida é improvável uma vez que a eliminação renal é a principal via de eliminação. A brinzolamida não é um inibidor das isozimas do citocromo P-450.

Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando soluções oftálmicas contendo bloqueadores beta são administradas concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio, agentes bloqueadores beta adrenérgicos, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos, guanetidina administrados por via oral.

Os bloqueadores beta podem diminuir a resposta à adrenalina utilizada no tratamento de reações anafiláticas. Em doentes com história clínica de atopias ou anafilaxias é necessária uma precaução adicional (ver secção 4.4).

A reação hipertensiva após a suspensão súbita da clonidina pode ser potenciada quando se administram bloqueadores beta. Recomenda-se precaução no uso concomitante deste medicamento com clonidina.

Foi registado um beta-bloqueamento sistémico potenciado (ex. frequência cardíaca diminuída, depressão) durante o tratamento combinado entre inibidores CYP2D6 (ex., quinidina, fluoxetina, paroxetina) e o timolol. É recomendada precaução.

Os bloqueadores beta podem aumentar o efeito de hipoglicemia dos agentes antidiabéticos. Os bloqueadores beta podem camuflar os sinais e sintomas da hipoglicemia (ver secção 4.4).

Foi ocasionalmente notificada midríase resultante do uso concomitante de soluções oftálmicas contendo bloqueadores beta e adrenalina (epinefrina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de brinzolamida ou timolol na mulher grávida. Estudos em animais com administração sistémica de brinzolamida mostraram toxicidade reprodutiva, ver secção 5.3. AZARGA não deve ser usado durante a gravidez exceto se for estritamente necessário. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

Estudos epidemiológicos não revelaram efeitos de malformação mas demonstram um risco de atraso no crescimento intrauterino quando se administram bloqueadores beta por via oral. Adicionalmente, observaram-se sinais e sintomas de bloqueio beta (ex: bradicardia, hipotensão, dificuldade respiratória e hipoglicémia) em recém-nascidos quando se administraram bloqueadores beta até ao parto. Se se administrar AZARGA até ao parto, o recém-nascido deve ser rigorosamente monitorizado durante os primeiros dias de vida.

Amamentação

Desconhece-se se a brinzolamida oftálmica é excretada no leite materno humano. Estudos em animais revelaram que a administração oral de brinzolamida leva à excreção de brinzolamida no leite materno, ver secção 5.3.

Os bloqueadores beta são excretados no leite materno. No entanto, com a dose terapêutica de timolol presente no colírio não é provável que esteja presente no leite materno timolol em quantidade suficiente para provocar sintomas clínicos de bloqueio beta no lactente. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

Contudo, o risco para o lactente não pode ser excluído. A decisão de descontinuar a amamentação ou de descontinuar o tratamento com AZARGA deverá ter em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não foram feitos estudos para avaliar o efeito tópico da administração ocular do Azarga na fertilidade humana.

Os dados não clínicos não demonstram quaisquer efeitos da brinzolamida ou do timolol na fertilidade masculina ou feminina após tomas orais. Não se prevê a ocorrência de efeitos na fertilidade masculina ou feminina devido à utilização de AZARGA.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de AZARGA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Turvação transitória da visão ou outras perturbações visuais podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se no momento da instilação ocorrer uma turvação da visão, o doente deve aguardar até que a visão clareie antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Os inibidores da anidrase carbónica podem comprometer a capacidade de realizar tarefas que requeiram agilidade mental e/ou coordenação motora (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos, as reações adversas mais comuns foram turvação da visão, irritação ocular e dor ocular, ocorrendo em aproximadamente 2 a 7% dos doentes.

Tabela resumo das reações adversas

As reações adversas que se seguem foram reportadas durante ensaios clínicos e em vigilância pós comercialização com AZARGA e com os componentes individuais brinzolamida e timolol. Estas encontram-se classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$), ou desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por Sistema de Órgãos	Termo Preferencial MedDRA (v. 18.0)
Infeções e infestações	<u>Desconhecidas:</u> nasofaringite ³ , faringite ³ , sinusite ³ , rinite ³
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Pouco Frequentes:</u> <u>diminuição da contagem das células brancas¹</u> <u>Desconhecidas:</u> diminuição do número de hemácias ³ , aumento dos níveis de cloro no sangue ³
Doenças do sistema imunitário	<u>Desconhecidas:</u> anafilaxia ² , choque anafilático ¹ reações alérgicas sistémicas incluindo angioedema ² , erupção cutânea localizada e generalizada ² , hipersensibilidade ¹ , urticária ² , prurido ²
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Desconhecidas:</u> hipoglicemia ²
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Raras:</u> insónia ¹ <u>Desconhecidas:</u> alucinações ² , depressão ¹ , perda de memória ² , apatia ³ , humor depressivo ³ , diminuição da libido ³ , pesadelos ^{2,3} , nervosismo ³
Doenças do sistema nervoso	<u>Frequentes:</u> disgeusia ¹ <u>Desconhecidas:</u> isquemia cerebral ² , acidente vascular cerebral ² , síncope ² , aumento dos sinais e sintomas de miastenia gravis ² , sonolência ³ , disfunção motora ³ , amnésia ³ , deterioração da memória ³ , parestesia ^{2,3} , tremores ³ , hipostesia ³ , ageusia ³ , tonturas ¹ , cefaleia ¹

Afeções oculares	<p><u>Frequentes</u>: queratite punctata¹, visão turva¹, dor ocular¹, irritação ocular¹</p> <p><u>Pouco frequentes</u>: queratite^{1,2,3}, secura ocular¹, coloração vital da córnea¹, descarga ocular¹, prurido ocular¹, sensação de corpo estranho no olho¹, hiperemia ocular¹, hiperemia conjuntival¹</p> <p>Raras: erosão da córnea¹, ardor na câmara anterior¹ fotofobia¹, aumento do lacrimejo¹ hiperemia da esclera¹, eritema da pálpebra¹, crostas nas margens da pálpebras¹</p> <p><u>Desconhecidas</u>: aumento da relação escavação/disco no nervo ótico³, descolamento da coroide após cirurgia de filtração² (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização), queratopatia³, defeito do epitélio da córnea³, afeção do epitélio da córnea³, aumento da pressão intraocular³, depósito ocular³, alteração de coloração da córnea³, edema da córnea³, diminuição da sensibilidade da córnea², conjuntivite³, meibomianite³, diplopia^{2,3}, encandeamento³, fotopsia³, redução da acuidade visual³, insuficiência da visão¹, pterígio³, desconforto ocular³, queratoconjuntivite <i>sicca</i>³, hipostesia do olho³, pigmentação da esclera³, quistos subconjuntivais³, perturbações visuais³, inchaço ocular³, alergia ocular³, madarose³, afeções da pálpebra³, edema da pálpebra¹, ptose²</p>
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Desconhecidas</u> : vertigens ³ , zumbidos ³
Cardiopatias	<p><u>Frequentes</u>: Diminuição da frequência cardíaca¹</p> <p><u>Desconhecidas</u>: paragem cardíaca², insuficiência cardíaca², insuficiência cardíaca congestiva², bloqueio aurículo-ventricular², perturbação cardiorrespiratória³, angina de peito³, bradicardia^{2,3}, frequência cardíaca irregular³, arritmia^{2,3}, palpitações^{2,3}, taquicardia³, aumento da frequência cardíaca³, dor no peito², edema²</p>
Vasculopatias	<p><u>Pouco frequentes</u>: diminuição da pressão arterial¹</p> <p><u>Desconhecidas</u>: hipotensão², hipertensão³, aumento da pressão arterial¹, fenómeno de Raynaud², mãos e pés frios²</p>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<p><u>Pouco frequentes</u>: tosse¹</p> <p>Raras: dor orifaringea¹, rinorreia¹</p> <p><u>Desconhecidas</u>: broncospasmo² (predominantemente em doentes com doença broncospástica pré-existente), dispneia¹, asma³, epistaxis¹, hiperatividade brônquica³, irritação na garganta³, congestão nasal³, congestão das vias respiratórias superiores³, gotejamento pós-nasal³, espirros³, secura nasal³</p>
Doenças gastrointestinais	<u>Desconhecidas</u> : vômitos ^{2,3} , dor abdominal superior ¹ , dor abdominal ² , diarreia ¹ , boca seca ¹ , náuseas ¹ , esofagite ³ , dispepsia ^{2,3} , desconforto abdominal ³ , desconforto no estômago ³ , movimentos intestinais frequentes ³ , perturbações gastrointestinais ³ , hipostesia oral ³ , parestesia oral ³ , flatulência ³
Afeções hepatobiliares	<u>Desconhecidas</u> : teste da função hepática anormal ³
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Desconhecidas</u> : síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (ver secção 4.4), urticária ³ , erupção maculopapular ³ , prurido generalizado ³ , pele repuxada ³ , dermatite ³ , alopecia ¹ , erupção semelhante a psoríase ou exacerbação da psoríase ² , erupção ¹ , eritema ¹
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Desconhecidas</u> : mialgia ¹ , espasmos musculares ³ , artralgia ³ , dor na coluna ³ , dor nas extremidades ³
Doenças renais e urinárias	<p><u>Pouco frequentes</u>: presença de sangue na urina¹</p> <p><u>Desconhecidas</u>: dor renal³, polaquiúria³</p>

Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Desconhecidas</u> : disfunção erétil ³ , disfunção sexual ² , diminuição da libido ²
Perturbações gerais e condições do local de administração	<u>Pouco Frequentes</u> : mal-estar ^{1,3} <u>Desconhecidas</u> : dor no peito ¹ , dor ³ , fadiga ¹ , astenia ^{2,3} , desconforto no peito ³ , nervosismo ³ , irritabilidade ³ , edema periférico ³ , resíduo do medicamento ³
Investigações	<u>Poucos frequentes</u> : aumento do potássio sanguíneo ¹ , aumento da lactato desidrogenase sanguínea ¹

¹ reações adversas observadas para o Azarga

² outras reações adversas observadas com monoterapia com timolol

³ outras reações adversas observadas com monoterapia com brinzolamida

Descrição de reações adversas selecionadas

Disgeusia (sabor amargo ou não habitual na boca após a instilação) foi uma reação adversa sistémica associada à utilização de AZARGA frequentemente relatada durante os ensaios clínicos. Esta reação é provavelmente causada pela passagem do colírio na nasofaringe, através do canal nasolacrimal, e pode ser atribuída à brinzolamida. A oclusão nasolacrimal ou fechar suavemente a pálpebra após a instilação pode ajudar a reduzir a ocorrência deste efeito (ver secção 4.2).

O AZARGA contém brinzolamida, uma sulfonamida inibidora da anidrase carbónica com absorção sistémica. Os efeitos gastrointestinais, no sistema nervoso, hematológicos, renais e metabólicos são geralmente associados aos inibidores sistémicos da anidrase carbónica. O mesmo tipo de reações adversas que são atribuídas aos inibidores da anidrase carbónica orais podem ocorrer com a administração tópica.

O timolol é absorvido para a circulação sistémica. Isto pode causar a ocorrência de reações adversas semelhantes às observadas em medicamentos bloqueadores beta sistémicos. As reações adversas listadas incluem reações observadas com a classe de bloqueadores beta de uso oftálmico. As reações adversas adicionais, associadas ao uso dos componentes individuais que podem eventualmente ocorrer com o AZARGA estão incluídas na tabela acima. A incidência de reações adversas sistémicas após administração tópica oftálmica é inferior à da administração sistémica. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

População pediátrica

O AZARGA não é recomendado a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido à falta de informações sobre a sua segurança e eficácia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de ingestão acidental, os sintomas de sobredosagem de bloqueadores beta podem incluir bradicardia, hipotensão, falência cardíaca e bronco espasmo.

Em caso de sobredosagem com o colírio AZARGA, o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Poderão ocorrer desequilíbrios eletrolíticos, desenvolvimento de um estado de acidose e possíveis efeitos a nível do sistema nervoso central, devido à brinzolamida. Devem monitorizar-se os valores séricos dos eletrólitos (especialmente do potássio) e os valores do pH sanguíneo. Estudos têm demonstrado que o timolol não dialisa prontamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos oftalmológicos, medicamentos antiglaucoma e mióticos, código ATC: S01ED67

Mecanismo de ação

O AZARGA contém duas substâncias ativas: brinzolamida e maleato de timolol. Estes dois componentes reduzem a PIO elevada, sobretudo por redução da secreção de humor aquoso, mas fazem-no através de diferentes mecanismos de ação. O efeito combinado destas duas substâncias ativas resulta numa redução adicional da PIO superior à conseguida por de cada um dos compostos isoladamente.

A brinzolamida é um potente inibidor da anidrase carbónica humana II (AC-II), a isoenzima predominante no olho. A inibição da anidrase carbónica nos processos ciliares do olho diminui a secreção de humor aquoso, presumivelmente devido ao atraso na formação de iões bicarbonato com a subsequente redução no transporte de sódio e líquidos.

O timolol é um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo, que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca, depressora direta do miocárdio ou estabilizadora da membrana. Os estudos tonográficos e fluorofotométricos no ser humano sugerem que a sua ação predominante pode estar relacionada com uma reduzida formação de humor aquoso e com um ligeiro aumento da facilidade de drenagem.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos clínicos

Num ensaio clínico controlado de doze meses em doentes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular que, na opinião do investigador, poderiam beneficiar de uma terapêutica combinada, e cuja pressão intraocular média basal oscilava entre 25 e 27 mmHg, a redução média da PIO com o AZARGA administrado duas vezes ao dia foi de 7 a 9 mmHg. A não inferioridade do AZARGA na redução média da PIO, quando comparado com a dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml, foi comprovada a cada momento em todas as consultas.

Num estudo clínico controlado de seis meses em doentes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e uma pressão intraocular média basal de 25 a 27 mmHg, o efeito do AZARGA, administrado duas vezes ao dia, na redução média da PIO foi de 8 a 9 mmHg, sendo até 3 mmHg superior à brinzolamida 10 mg/ml, administrada duas vezes ao dia, e até 2 mmHg superior ao timolol 5 mg/ml administrado duas vezes por dia. Em comparação com a brinzolamida e o timolol, foi observada uma redução estatisticamente superior na média da PIO em todos os momentos e visitas ao longo do estudo.

Em três ensaios clínicos controlados, o desconforto ocular aquando da instilação do AZARGA foi significativamente inferior à dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração ocular tópica, a brinzolamida e o timolol são absorvidos através da córnea para a circulação sistêmica. Num estudo farmacocinético, pessoas saudáveis receberam brinzolamida por via oral (1 mg), administrada duas vezes ao dia durante 2 semanas, a fim de encurtar o tempo necessário para atingir o estado estacionário antes de se iniciar a administração do AZARGA. Após uma administração do AZARGA duas vezes ao dia durante 13 semanas, a média de concentrações de brinzolamida nas hemácias foi de $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ e $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ às 4, 10 e 15 semanas, respetivamente, indicando que as concentrações de brinzolamida nas hemácias no estado estacionário foram mantidas.

No estado estacionário, após a administração do AZARGA, a C_{max} média no plasma e $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ de timolol foram 27% e 28% inferiores (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$), respetivamente, em comparação com a administração de timolol 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). A exposição sistêmica inferior ao timolol após a administração do AZARGA não é clinicamente relevante. Após a administração do AZARGA, a C_{max} média do timolol foi alcançada às $0,79 \pm 0,45$ horas.

Distribuição

A ligação da brinzolamida às proteínas plasmáticas é moderada (cerca de 60%). A brinzolamida é captada nas hemácias devido à sua elevada afinidade de ligação à AC-II e, de forma menos acentuada, à AC-I. O seu metabolito ativo N-desetil também se acumula nas hemácias onde se liga principalmente à AC-I. A afinidade da brinzolamida e do metabolito às hemácias e à AC dos tecidos resulta em baixas concentrações no plasma.

Os dados de distribuição do tecido ocular em coelhos revelou que o timolol pode ser medido no humor aquoso até 48 horas após administração do AZARGA. No estado estacionário, o timolol é detetado no plasma humano até 12 horas após administração do AZARGA.

Biotransformação

As vias metabólicas para o metabolismo da brinzolamida envolvem a N-desalquilação, a O-desalquilação e a oxidação da sua cadeia lateral de N-propil. A N-desetil brinzolamida é o metabolito principal da brinzolamida formada no organismo humano, que também estabelece ligação à AC-I na presença de brinzolamida e acumula-se nas hemácias. Os estudos *in vitro* revelaram que o metabolismo da brinzolamida envolve sobretudo a CYP3A4, bem como, pelo menos, outras quatro enzimas (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9).

O timolol é metabolizado por duas vias. Uma via dá lugar a uma cadeia lateral de etanolamina no anel tiadiazol e a outra a uma cadeia lateral etanólica no azoto morfolino e uma segunda cadeia lateral semelhante com um grupo carbonilo adjacente ao azoto. O metabolismo do timolol é mediado principalmente pela CYP2D6.

Eliminação

A brinzolamida é fundamentalmente eliminada por excreção renal (aproximadamente 60%). Cerca de 20% da dose foi detetada na urina sob a forma de metabolito. A brinzolamida e N-desetil-brinzolamida são os componentes predominantes na urina, juntamente com níveis residuais (<1%) dos metabolitos N-desmetoxipropil e O-desmetil.

O timolol e os seus metabolitos são principalmente excretados pelos rins. Cerca de 20% de uma dose de timolol é excretada inalterada na urina e o restante é excretado na urina sob a forma de metabolitos. A $t_{1/2}$ plasmática do timolol é de 4,8 horas após administração do AZARGA.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Brinzolamida

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano com brinzolamida segundo estudos toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e irritação ocular tópica.

Nos estudos de toxicidade no desenvolvimento realizados em coelhos, que receberam doses orais de brinzolamida até 6 mg/kg/dia (214 vezes a dose clínica diária recomendada de 28 µg/kg/dia), não foi revelado qualquer efeito no desenvolvimento fetal, apesar da toxicidade materna significativa. Estudos semelhantes realizados em ratos resultaram numa ligeira redução da ossificação do crânio e do esterno dos fetos das fêmeas que receberam doses de brinzolamida de 18 mg/kg/dia (642 vezes a dose clínica diária recomendada), mas não se verificaram alterações com doses de 6 mg/kg/dia. Estes resultados ocorreram com doses que provocaram acidose metabólica com diminuição do aumento de peso corporal nas fêmeas e diminuição do peso dos fetos. Foi observada diminuição no peso dos fetos relacionada com as doses administradas nas crias das fêmeas que receberam doses orais de brinzolamida, variando entre diminuição ligeira (cerca de 5-6%) com doses de 2 mg/kg/dia até cerca de 14%, com doses de 18 mg/kg/dia. Durante a lactação, o nível sem efeitos adversos nas crias foi 5 mg/kg/dia.

Timolol

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano com timolol, segundo estudos toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico, e irritação ocular tópica. Os estudos de toxicidade reprodutiva com timolol revelaram uma ossificação fetal retardada nos ratos sem efeitos adversos no desenvolvimento pós-natal (a 50 mg/kg/dia ou 3500 vezes a dose clínica diária de 14 µg/kg/dia) e aumento das reabsorções fetais nos coelhos (a 90 mg/kg/dia ou 6400 vezes a dose clínica diária).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de benzalcónio
Manitol (E421)
Carbómero 974P
Tiloxapol
Edetato dissódico
Cloreto de sódio
Ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

4 semanas após a primeira abertura

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos redondos de polietileno opaco e de baixa densidade, de 5 ml, com conta-gotas e tampa branca de rosca em polipropileno, contendo 5 ml de suspensão.

Embalagens contendo 1 ou 3 frascos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/482/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de novembro de 2008

Data da última renovação: 26 de agosto de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(eis) pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia do Medicamento
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA UM FRASCO DE 5 ml + CARTONAGEM PARA 3 FRASCOS x 5 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colírio, suspensão
brinzolamida/timolol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de suspensão contém 10 mg de brinzolamida e 5 mg de timolol (na forma de maleato de timolol)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: cloreto de benzalcônio, manitol (E421), carbómero 974P, tiloxapol, edetato dissódico, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (para ajuste de pH), água purificada.

Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Colírio, suspensão

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem antes de usar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uso ocular.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Rejeitar 4 semanas após a primeira abertura.
Aberto em:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

AZARGA

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colírio
brinzolamida/timolol
Uso ocular

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Rejeite 4 semanas após a primeira abertura.
Aberto em:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colírio, suspensão brinzolamida/timolol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é AZARGA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar AZARGA
3. Como utilizar AZARGA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AZARGA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é AZARGA e para que é utilizado

O AZARGA contém duas substâncias ativas, a brinzolamida e o timolol, que trabalham em conjunto para reduzir a pressão no interior do olho.

O AZARGA é utilizado para tratar a pressão elevada dentro do olho, uma doença chamada glaucoma ou hipertensão ocular, em doentes adultos maiores de 18 anos cuja elevada pressão no olho não pode ser controlada de forma efetiva apenas com um medicamento.

2. O que precisa de saber antes de utilizar AZARGA

Não utilize AZARGA

- Se tem alergia à brinzolamida, a medicamentos que sejam sulfonamidas (por exemplo: medicamentos usados para tratar diabetes, infeções e medicamentos diuréticos), ao timolol, a bloqueadores beta (medicamentos utilizados para tratar baixa pressão sanguínea ou doenças cardíacas) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem ou teve no passado problemas respiratórios, tais como asma, bronquite obstrutiva crónica prolongada (doença pulmonar grave que pode causar pieira, dificuldade em respirar e/ou tosse persistente) ou outro tipo de problemas em respirar.
- Se sofrer de febre dos fenos
- Se tem um ritmo cardíaco baixo, insuficiência cardíaca ou outros distúrbios do ritmo cardíaco (batimento cardíaco irregular).
- Se tem demasiada acidez no sangue (uma patologia chamada acidose hiperclorémica).
- Se tem problemas graves nos rins.

Advertências e Precauções

Apenas utilize AZARGA nos olhos.

Se tiver sinais de reações graves ou de hipersensibilidade, descontinue a utilização deste produto e fale com o seu médico.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar o AZARGA, se tem ou teve no passado:

- Doença cardíaca coronária (os sintomas podem incluir dor ou aperto no peito, falta de ar ou asfixia), insuficiência cardíaca, pressão arterial baixa
- Perturbações do ritmo cardíaco tais como ritmo cardíaco lento
- Problemas respiratórios, asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)
- Doenças de má circulação sanguínea (tais como doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud)
- Diabetes, uma vez que o timolol pode mascarar os sintomas da diminuição de açúcar no sangue
- Hiperactividade da glândula tiróide, uma vez que o timolol pode mascarar sinais e sintomas de doenças da tiróide.
- Fraqueza muscular (miastenia gravis)
- Informe o seu médico de que está a utilizar AZARGA, antes de ser sujeito a uma cirurgia, uma vez que o timolol pode alterar os efeitos de alguns medicamentos durante a anestesia
- se tiver história de atopia (tendência para desenvolver reações alérgicas) e reações alérgicas graves poderá ser mais sensível a desenvolver uma reação alérgica com a utilização de AZARGA. e a adrenalina poderá não ser tão eficaz no tratamento da reação alérgica. Quando receber quaisquer outros tratamentos, informe o seu médico ou enfermeiro que está a utilizar o AZARGA.
- se tem problemas de fígado.
- se tem olhos secos ou problemas na córnea.
- se tiver problemas renais.
- se já desenvolveu uma erupção cutânea grave ou descamação da pele, bolhas e/ou feridas na boca após utilizar AZARGA ou outros medicamentos relacionados.

Tome especial cuidado com AZARGA:

Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas ao tratamento com brinzolamida. Pare de utilizar AZARGA e contacte um médico imediatamente se notar algum dos sintomas relacionados com as reações cutâneas graves descritas na secção 4.

Crianças e adolescentes

O AZARGA não é recomendado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e AZARGA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

O AZARGA pode afetar ou ser afetado por outros medicamentos que esteja a utilizar, incluindo outros colírios para o tratamento do glaucoma. Informe o seu médico se estiver a utilizar ou pretender utilizar medicamentos para baixar a tensão arterial, como parassimpaticomiméticos e guanetidina, ou outros medicamentos para o coração, incluindo quinidina (usada para tratar doenças do coração e alguns tipos de malária), amiodarona ou outros medicamentos usados para tratar arritmias e glicósidos para o tratamento da insuficiência cardíaca. Informe também o seu médico se está a tomar ou pretender tomar medicamentos para tratar a diabetes ou para tratar úlceras gástricas, medicamentos antifúngicos, antivirais ou antibióticos, ou antidepressivos como a fluoxetina e a paroxetina.

Se está a tomar outros inibidores da anidrase carbónica (acetazolamida ou dorzolamida), informe o seu médico.

Ocasionalmente foram reportados casos do aumento do tamanho da pupila em casos de utilização de Azarga e adrenalina (epinefrina).

Gravidez e amamentação

Não deve utilizar o AZARGA se está grávida ou se pode vir a engravidar, exceto se o seu médico considerar necessário. Fale com o seu médico antes de utilizar o AZARGA.

Não utilize AZARGA se estiver a amamentar, o timolol pode passar para o seu leite. Consulte o seu médico antes de utilizar qualquer medicamento, enquanto estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas até que a sua visão fique nítida. Após a administração do AZARGA poderá sentir a visão turva durante algum tempo.

Um dos componentes ativos pode comprometer a capacidade de realizar tarefas que requeiram agilidade mental e/ou coordenação motora. Caso tal aconteça, tome cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

AZARGA contém cloreto de benzalcónio

Este medicamento contém 3,35 µg de cloreto de benzalcónio por gota (=1 dose) o que equivale a 0,01% ou 0,1 mg/ml.

AZARGA contém um conservante (cloreto de benzalcónio) pode ser absorvido pelas lentes de contacto moles e pode alterar a cor das lentes de contacto. Deve remover as lentes de contacto antes da utilização deste medicamento e voltar a colocá-las 15 minutos depois. Cloreto de benzalcónio também pode causar irritação nos olhos, especialmente se tem os olhos secos ou alterações da córnea (a camada transparente na frente do olho). Se sentir uma sensação estranha no olho, picadas ou dor no olho após utilizar este medicamento, fale com o seu médico.

3. Como utilizar AZARGA

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se está a trocar de outro colírio utilizado no tratamento de glaucoma para o AZARGA, deverá parar de utilizar o outro medicamento e começar a utilizar o AZARGA no dia seguinte. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Para prevenir contaminações do conta-gotas e da suspensão, tenha cuidado para não tocar com o aplicador na pálpebra, nas zonas circundantes ou outras superfícies. Mantenha o frasco bem fechado quando não estiver a utilizar.

As medidas seguintes são úteis para limitar a quantidade de medicamento que entra na corrente sanguínea após a aplicação do colírio:

- Mantenha a pálpebra fechada enquanto simultaneamente aplica uma leve pressão no canto do olho junto ao nariz com o dedo durante pelo menos 2 minutos.

A dose recomendada é

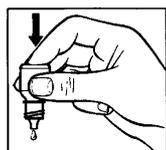
Uma gota no olho(s) afetado(s), duas vezes ao dia.

Utilize o AZARGA em ambos os olhos, apenas se o seu médico o indicar. Utilize-o durante o tempo indicado pelo seu médico.

Como utilizar



1



2



3

- Pegue no frasco de AZARGA e num espelho.
- Lave as mãos.
- Agite bem antes da utilização.
- Desenrosque a tampa do frasco. Se após retirar a tampa, o selo de proteção estiver solto, retire-o antes de utilizar o produto.
- Segure o frasco, virado para baixo, entre o polegar e os dedos.
- Incline a cabeça para trás. Com um dedo limpo puxe a pálpebra inferior para baixo até que se forme uma ‘bolsa’ entre a pálpebra e o olho. A gota cairá aqui (figura 1).
- Aproxime o conta-gotas do olho. Utilize o espelho se ajudar.
- Não toque no olho ou na pálpebra, zonas circundantes ou outras superfícies com o conta-gotas. Poderá infetar as gotas.
- Pressione levemente a base do frasco para libertar uma gota de AZARGA de cada vez.
- Não aperte o frasco: este foi concebido para que uma suave pressão na base do frasco seja suficiente para libertar uma gota (figura 2).
- Após aplicar o AZARGA, pressione o canto interior do olho com o dedo, junto ao nariz durante 2 minutos. (figura 3). Desta forma, evitará que o AZARGA passe para o resto do corpo.
- Se estiver a utilizar as gotas em ambos os olhos, repita os passos descritos para o outro olho.
- Feche bem o frasco imediatamente após a utilização.
- Use um frasco até ao fim antes de abrir o próximo.

Se não acertar com a gota no olho, tente de novo.

Se estiver a utilizar outro colírio, aguarde pelo menos 5 minutos entre a aplicação de AZARGA e das outras gotas. As pomadas oftálmicas devem ser aplicadas em último lugar.

Se utilizar mais AZARGA do que deveria, lave o olho com água tépida. Não coloque mais gotas até à hora da próxima dose.

Neste caso, pode ocorrer uma diminuição do ritmo cardíaco, diminuição da pressão arterial, insuficiência cardíaca, dificuldades em respirar e ainda afetar o seu sistema nervoso.

Caso se tenha esquecido de utilizar AZARGA, continue com a dose seguinte como previsto. **Não faça** uma segunda administração para compensar a dose esquecida. **Não aplique** mais de uma gota no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia.

Se parar de utilizar AZARGA sem falar com o seu médico, a pressão no seu olho não estará controlada, o que pode originar perda de visão.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar AZARGA e contacte um médico imediatamente se notar algum dos seguintes sintomas:

- vermelhidão e comichão intensa nos olhos, manchas avermelhadas sem relevo, semelhantes a um alvo ou circulares no tronco, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser precedidas de febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).

Pode continuar a aplicar as gotas, exceto se os efeitos forem graves. Se estiver preocupado, fale com o seu médico ou farmacêutico. Não deixe de utilizar AZARGA sem falar com o seu médico.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 utilizadores)

- **Efeitos oculares:** inflamação da superfície ocular, visão turva, sinais e sintomas de irritação ocular (ex: sensação de queimadura, picadas, comichão, lacrimejo e vermelhidão), dor ocular.
- **Efeitos indesejáveis gerais:** diminuição da frequência cardíaca, perturbações do paladar

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 utilizadores)

- **Efeitos oculares:** erosão da córnea (lesão na camada frontal do globo ocular), inflamação da superfície ocular com danos da superfície, inflamação ocular, coloração da córnea, sensação anormal no olho, descarga ocular, olho seco, olhos cansados, comichão ocular, vermelhidão ocular, vermelhidão da pálpebra
- **Efeitos indesejáveis gerais:** diminuição na contagem de células brancas, tensão arterial diminuída, tosse, sangue na urina, fraqueza corporal.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 utilizadores)

- **Efeitos oculares:** afeção da córnea, sensibilidade à luz, aumento do lacrimejo, encrostramento da pálpebra
- **Efeitos indesejáveis gerais:** dificuldade em dormir (insónia), dor de garganta, corrimento nasal

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- **Efeitos oculares:** alergia ocular, perturbações visuais, lesões do nervo ótico, aumento da pressão no interior do olho, depósitos na superfície do olho, diminuição da sensibilidade ocular, inflamação ou infeção da conjuntiva (parte branca do olho), visão anormal, dupla ou reduzida, aumento da pigmentação ocular, crescimento na superfície ocular, inchaço ocular, sensibilidade à luz, diminuição do crescimento ou do número de pestanas, prostração das pálpebras superiores (deixando o olho meio fechado), inflamação da pálpebra e das glândulas palpebrais, inflamação da córnea e descolamento da camada inferior da retina que contém os vasos sanguíneos após filtração cirúrgica, o que pode causar perturbações da visão, diminuição da sensibilidade da córnea.
- **Efeitos indesejáveis gerais:** manchas avermelhadas sem relevo, semelhantes a um alvo ou circulares no tronco, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos, que podem ser precedidas de febre e sintomas semelhantes aos da gripe. Estas erupções cutâneas graves podem ser potencialmente fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).

- **Coração e circulação:** alterações no ritmo cardíaco ou frequência do batimento cardíaco, frequência cardíaca lenta, palpitações, um tipo de doença do ritmo cardíaco, aumento anormal do ritmo cardíaco, dor no peito, redução da função cardíaca, ataque cardíaco, pressão sanguínea aumentada, aporte(transporte) de sangue para o cérebro reduzido, acidente vascular cerebral, edema (retenção de líquidos), insuficiência cardíaca congestiva (doença cardíaca com falta de ar e inchaço dos pés e pernas devido a retenção de líquidos), inchaço das extremidades, pressão arterial baixa, descoloração dos dedos das mãos e dos pés e, por vezes, de outras zonas do corpo (fenómeno de Raynaud), mãos e pés frios
- **Respiratórios:** Constrição das vias pulmonares (predominantemente em doentes com doença pré-existente) falta de ar ou dificuldade em respirar, sintomas de resfriado, congestão no peito, infecção dos seios nasais, espirros, nariz entupido, nariz seco, hemorragias nasais, asma, irritação da garganta.
- **Sistema nervoso e perturbações gerais:** alucinações, depressão, pesadelos, perda de memória, dor de cabeça, nervosismo, irritabilidade, cansaço, tremores, sensação anormal, desmaio, tonturas, sonolência, fraqueza grave ou generalizada, sensação estranha de picadas.
- **Gástricos:** náuseas, vômitos, diarreia, flatulência ou desconforto abdominal, inflamação da garganta, secura ou sensação anormal na boca, indigestão, dor no estômago.
- **Sangue:** valores anormais da função hepática, aumento dos níveis de cloro no sangue, ou diminuição do número de glóbulos vermelhos nos testes sanguíneos.
- **Alergia:** aumento dos sintomas alérgicos, reações alérgicas generalizadas incluindo inchaço debaixo da pele que pode ocorrer em áreas tais como a cara e membros e pode obstruir as vias aéreas podendo causar dificuldade em engolir ou respirar, urticária, erupção na pele localizada ou generalizada, prurido, reação alérgica grave súbita e com risco de vida.
- **Ouvido:** zumbidos nos ouvidos, sensação de girar ou tonturas.
- **Pele:** erupção na pele, vermelhidão na pele ou inflamação, sensibilidade cutânea anormal ou diminuída, queda de cabelo, erupção na pele com aspeto branco prateado (erupção de tipo psoríase) ou agravamento da psoríase.
- **Muscular:** dor generalizada nas costas, nas articulações ou nos músculos não provocada por exercício, espasmos musculares, dor nas extremidades, fraqueza/cansaço muscular, aumento dos sinais e sintomas de miastenia gravis (doença muscular).
- **Rim:** dor no rim tal como dor no fundo das costas, micção frequente.
- **Reprodução: disfunção sexual,** líbido diminuído, dificuldade sexual masculina.
- **Metabolismo:** níveis de açúcar baixos no sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar AZARGA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para evitar infeções, **deite fora o frasco 4 semanas após a primeira abertura** e utilize um frasco novo. Escreva a data de abertura no rótulo do frasco e da embalagem, no espaço indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AZARGA

- As substâncias ativas são a brinzolamida e o timolol. Um ml de suspensão contém 10 mg de brinzolamida e 5 mg de timolol (como maleato).
- Os outros componentes são cloreto de benzalcónio (ver secção 2 “AZARGA contém cloreto de benzalcónio), carbómero 974P, edetato dissódico, manitol (E421), água purificada, cloreto de sódio, tiloxapol, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio. São adicionadas pequenas quantidades de ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio para manter os níveis de acidez (níveis de pH) normais.

Qual o aspeto de AZARGA e conteúdo da embalagem

O AZARGA é um líquido (suspensão uniforme de cor branca a quase branca) fornecido numa embalagem que contém um frasco plástico de 5 ml com uma tampa de rosca ou numa embalagem com três frascos de 5 ml. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>