

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml očné suspenzné kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Jeden ml suspenzie obsahuje 10 mg brinzolamidu a 5 mg timololu (vo forme maleátu timololu).

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml suspenzie obsahuje 0,10 mg benzalkóniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné suspenzné kvapky (očné kvapky)

Biela až šedobiela homogénna suspenzia, pH 7,2 (približne).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie vnútroočného tlaku (IOP) u dospelých pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou, u ktorých monoterapia neposkytuje dostatočné zníženie vnútroočného tlaku (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie u dospelých vrátane starších

Dávkou je jedna kvapka AZARGA do konjunktiválneho vaku postihnutého oka (očí) dvakrát denne.

Keď je použitá nazolakrimálna oklúzia alebo privretie očných viečok, systémová absorpcia je znížená. To môže spôsobiť zníženie systémových vedľajších účinkov a zvýšenie lokálnej aktivity (pozri časť 4.4).

Ak sa dávka vynechá, v liečbe je potrebné pokračovať nasledujúcou dávkou, tak ako je plánované. Dávka nesmie prekročiť jednu kvapku do postihnutého oka (očí) dvakrát denne.

Ak je iný oftalmologický antiglaukómový liek nahradený liekom AZARGA, podávanie tohto lieku je potrebné zastaviť a AZARGA sa má začať podávať nasledujúci deň.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť AZARGA u detí a dospievajúcich vo veku 0 až 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Hepatálne poškodenie a porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s AZARGA alebo s timololom, 5 mg/ml očnými kvapkami, u pacientov s hepatálnym poškodením alebo poruchou obličiek. Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s hepatálnym poškodením alebo u pacientov s miernym alebo stredným poškodením funkcie obličiek. AZARGA sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou obličiek a močovej sústavy (klírens kreatinínu <30 ml/min) alebo u pacientov s hyperchloremickou acidózou (pozri časť 4.3). Keďže brinzolamid a jeho hlavný metabolit sa vylučujú prevažne obličkami, AZARGA je z toho dôvodu kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou obličiek a močovej sústavy (pozri časť 4.3).

AZARGA má byť používaná s opatrnosťou u pacientov so závažným hepatálnym poškodením (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na očné použitie.

Pacienti majú byť poučení, aby pred použitím dobre pretrepali fľašu. Po odstránení uzáveru pred použitím lieku odstráňte poistný krúžok, ak je uvoľnený.

Aby sa zabránilo kontaminácii špičky kvapkadla a suspenzie, je potrebné byť opatrný a nedotýkať sa špičkou kvapkadla fľaše očných viečok, okolitých oblastí alebo ďalších povrchov. Poučte pacientov, aby uchovávali fľašu pevne uzatvorenú, ak sa nepoužíva.

Ak sa používa viac ako jeden topický oftalmologický liek, lieky je potrebné podávať oddelene v rozpätí minimálne 5 minút. Očné masti sa podávajú ako posledné.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na iné betablokátory.
- Precitlivosť na sulfónamidy (pozri časť 4.4).
- Reaktívne ochorenie dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo anamnéza bronchiálnej astmy alebo závažnej chronickej obštrukčnej choroby pľúc.
- Sínusová bradykardia, syndróm chorého uzla, sinoatriálna blokáda, druhý alebo tretí stupeň atrioventrikulárneho bloku nekontrolovaného kardiostimulátorom. Zjavné zlyhanie srdca. kardiogénny šok.
- Závažná alergická rinitída.
- Hyperchloremická acidóza (pozri časť 4.2).
- Závažné renálne poškodenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systémové účinky

- Brinzolamid a timolol sa absorbujú systémovo. V dôsledku beta-adrenergnej blokujúcej zložky, timololu, sa môžu vyskytovať rovnaké typy kardiovaskulárnych, pulmonálnych a iných nežiadúcich účinkov prejavajúcich sa systémovými beta-adrenergnými blokátormi. Výskyt systémových nežiaducich účinkov po topickom očnom podaní je nižší než pri systémovom podaní. Za účelom zníženia systémovej absorpcie pozri časť 4.2.
- U pacientov používajúcich AZARGA, keďže sa absorbuje systémovo, sa môžu vyskytnúť hypersenzitívne reakcie, vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), hlásené s derivátmi sulfonamidov. V čase predpisovania majú byť pacienti informovaní o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní na kožné reakcie. Ak sa vyskytnú prejavy závažných reakcií alebo precitlivosti, AZARGA sa má okamžite vysadiť.

Ochorenia srdca

U pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami (napr. ischemická choroba srdca, Prinzmetalova angína a srdcové zlyhanie) a hypotenziou by sa mala liečba beta-blokátormi kriticky zhodnotiť a mala by sa zväžiť liečba inými účinnými látkami. U pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami by mali byť sledované príznaky zhoršenia týchto chorôb a nežiaduce účinky.

Vzhľadom na negatívny účinok na čas vedenia, je potrebné podávať beta-blokátory obozretne u pacientov s prvým stupňom srdcovej blokády.

Cievne ochorenia

Pacienti so závažnými periférnymi cirkulačnými poruchami alebo ochoreniami (t. j. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) by mali byť liečení opatrne.

Hypertyreóza

Beta-blokátory môžu maskovať aj príznaky hypertyreózy.

Svalová slabosť

Beta-adrenengné blokujúce lieky boli hlásené ako potenciálne vyvolávajúce svalovú slabosť s určitými myastenickými príznakmi (napr. diplopia, ptóza, celková slabosť).

Ochorenia dýchacej sústavy

Respiračné reakcie vrátane smrti v dôsledku bronchospazmu u pacientov s astmou boli hlásené po podaní niektorých oftalmických beta-blokátorov. AZARGA by sa mal používať opatrne u pacientov s miernou alebo stredne závažnou chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou (COBPCH) a len vtedy, ak potenciálny prínos prevažuje potenciálne riziko.

Hypoglykémia/diabetes

Beta-blokátory by mali byť podávané obozretne pacientom, u ktorých sa vyskytujú spontánne hypoglykémie alebo pacientom s labilným diabetom, pretože beta-blokátory môžu maskovať príznaky a symptómy akútnej hypoglykémie.

Poruchy acidobázickej rovnováhy

AZARGA obsahuje brinzolamid, sulfónamid. Rovnaké typy nežiaducich účinkov, ktoré sú pripisované sulfónamidom, sa môžu vyskytovať pri topickom podávaní. Pri perorálnych inhibítoroch karboanhydrázy boli uvedené acido-bázické poruchy. Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou obličiek, pretože je možné nebezpečenstvo metabolickej acidózy. Ak sa vyskytnú príznaky závažných reakcií alebo hypersenzitivity, prerušte používanie tohto lieku.

Mentálna bdelosť

Perorálne inhibítory karboanhydrázy môžu narušiť schopnosť vykonávať úlohy vyžadujúce mentálnu bdelosť a/alebo fyzickú koordináciu. AZARGA je absorbovaná systémovo a to sa môže vyskytnúť pri topickom podaní.

Anafylaktické reakcie

Pri používaní beta-blokátorov pacienti s anamnézou atopie alebo s anamnézou závažnej anafylaktickej reakcie na rozmanité alergény môžu viac reagovať na opakovanú expozíciu takýmto alergénom a nemusia reagovať na zvyčajné dávky adrenalínu použité na liečbu anafylaktických reakcií.

Odlúpenie cievovky

Odlúpenie cievovky bolo hlásené pri podaní vodnej supresívnej terapie (napr. timolol, acetazolamid) po filtračných procedúrach.

Chirurgická anestézia

Beta-blokujúce oftalmologické prípravky môžu blokovať systémové beta-agonické účinky, napr. adrenalínu. Anestéziológ by mal byť informovaný, ak pacient dostáva timolol.

Súbežná terapia

Účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémovej beta-blokády môžu byť zosilnené, keď bol timolol podávaný pacientom, ktorí už dostávali systémový betablokátor. Reakcia týchto pacientov by sa mala dôsledne sledovať. Použitie dvoch topických beta-adrenergických blokátorov alebo dvoch lokálnych inhibítorov karboanhydrázy sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Existuje potenciál prídavného účinku na známe systémové účinky inhibície karboanhydrázy u pacientov používajúcich perorálny inhibítor karboanhydrázy a AZARGA. Súčasné podávanie AZARGA a perorálnych inhibítorov karboanhydrázy nebolo sledované v štúdiách a neodporúča sa (pozrite časť 4.5).

Účinky na oko

Sú len obmedzené skúsenosti s prípravkom AZARGA pri liečbe pacientov s pseudoexfoliatívnym glaukómom alebo pigmentovým glaukómom. Je potrebné byť obozretným pri liečbe týchto pacientov a odporúča sa prísne monitorovanie vnútroočného tlaku.

AZARGA sa neskúmala u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom a jeho použitie sa u týchto pacientov neodporúča.

Oftalmické beta-blokátory môžu vyvolať suchosť očí. Pacientov s korneálnymi chorobami je potrebné liečiť obozretné.

Možná úloha brinzolamidu na funkciu endotelu rohovky sa neskúmala u pacientov s ohrozenými rohovkami (predovšetkým u pacientov s nízkym počtom endotelových buniek). Konkrétne sa nerobili výskumy u pacientov, ktorí nosia kontaktné šošovky a odporúča sa starostlivé monitorovanie týchto pacientov pri používaní brinzolamidu, pretože inhibítory karboanhydrázy môžu ovplyvňovať hydratáciu rohovky. To môže viesť k dekompenzácii rohovky a vzniku edému, preto nosenie kontaktných šošoviek môže predstavovať zvýšené riziko pre rohovku. Odporúča sa starostlivé monitorovanie pacientov s ohrozenými rohovkami, ako sú pacienti s diabetes mellitus alebo s dystrofiou rohovky.

Pri používaní kontaktných šošoviek sa má AZARGA používať so starostlivým sledovaním (pozri nižšie 'Benzalkóniumchlorid').

Benzalkóniumchlorid

AZARGA obsahuje benzalkóniumchlorid, ktorý môže spôsobovať podráždenie oka a je známe, že odfarbuje mäkké kontaktné šošovky. Je potrebné zamedziť kontaktu s mäkkými kontaktnými šošovkami. Pacienti musia byť poučení, aby si pred aplikáciou AZARGA vybrali kontaktné šošovky a počkali 15 minút po instilácii dávky predtým, ako si ich znova založia.

Benzalkóniumchlorid spôsobuje bodkovitú keratopatiu a/alebo toxickú ulceratívnu keratopatiu. Pri častom alebo dlhodobom používaní sa vyžaduje dôkladný monitoring.

Porucha funkcie pečene

Liek AZARGA sa má používať obozretne u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

4.5 Liekové a iné interakcie

S AZARGA sa neuskutočnili žiadne špecifické liekové interakčné štúdie.

AZARGA obsahuje brinzolamid, inhibítor karboanhydrázy, a hoci sa podáva topicky, absorbuje sa systémovo. Uvádzajú sa poruchy acido-bázickej rovnováhy pri perorálnych inhibítoroch karboanhydrázy. U pacientov, ktorým sa podáva AZARGA je potrebné vziať do úvahy možnosť interakcií.

Existuje potenciál aditívneho účinku na známe systémové účinky inhibície karboanhydrázy u pacientov užívajúcich perorálne inhibítor karboanhydrázy a očné kvapky brinzolamid. Súčasné podávanie očných kvapiek obsahujúcich brinzolamid a perorálnych inhibítorov karboanhydrázy sa neodporúča.

Izoenzýmy cytochrómu P-450, zodpovedné za metabolizmus brinzolamidu, zahŕňajú CYP3A4 (hlavný), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Očakáva sa, že inhibítory CYP3A4, ako je ketokonazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir a troleandomycín, budú inhibovať metabolizmus brinzolamidu prostredníctvom CYP3A4. Odporúča sa obozretnosť, ak sa súčasne podávajú inhibítory CYP3A4. Avšak akumulácia brinzolamidu je nepravdepodobná, pretože hlavnou cestou je renálna eliminácia. Brinzolamid nie je inhibítorom izoenzýmov cytochrómu P-450.

Existuje potenciál aditívnych účinkov, ktoré majú za následok hypotenziu a/alebo značnú bradykardiu, keď sa oftalmický roztok beta-blokátora podáva súčasne s perorálnymi kalciovými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), digitálisovými glykozidmi, parasymptomimetikami, guanetidínom.

Beta-blokátory môžu znížiť odpoveď na adrenalín používaný na liečenie anafylaktických reakcií. Zvláštna opatrnosť je potrebná u pacientov s anamnézou atopie alebo anafylaxie (pozri časť 4.4).

Hypertenzná reakcia na náhle vysadenie klonidínu môže byť zosilnená pri používaní beta-blokátorov. Je potrebná opatrnosť pri súbežnom užívaní tohto lieku s klonidínom.

Zosilnená systémová beta-blokáda (napr. znížená tepová frekvencia, depresia) sa uvádza počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. quinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom. Doporučuje sa postupovať s opatrnosťou.

Beta-blokátory môžu zvyšovať hypoglykemický účinok antidiabetických prostriedkov. Beta-blokátory môžu maskovať príznaky a symptómy hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Príležitostne bola hlásená mydriáza ako dôsledok súčasného užitia oftalmických beta-blokátorov a adrenalínu (epinefrínu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú adekvátne údaje o použití oftalmického brinzolamidu a timololu u gravidných žien. Štúdie so systémovo podávaným brinzolamidom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, pozri časť 5.3. AZARGA by sa nemal používať počas gravidity, pokiaľ to nie je celkom nevyhnutné. Za účelom zníženia systémovej absorpcie pozri časť 4.2.

Epidemiologické štúdie nepreukázali malformačné účinky, ale preukázali riziko retardácie vnútromaternicového rastu, ak sú beta-blokátory podávané perorálne. Okrem toho, príznaky a symptómy beta-blokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná úzkosť a hypoglykémia) boli pozorované u novorodencov, keď boli beta-blokátory podávané až do pôrodu. Ak sa AZARGA podáva až do pôrodu, novorodenec by mal byť starostlivo monitorovaný počas prvých dní života.

Dojčenie

Nie je známe, či sa oftalmicky podávaný brinzolamid vylučuje do materského mlieka u človeka. Štúdie na zvieratách preukázali, že po perorálnom podaní dochádza k exkrécii brinzolamidu do materského mlieka, pozri časť 5.3.

Beta-blokátory sú vylučované do materského mlieka. Avšak nie je pravdepodobné, že by pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách boli v materskom mlieku prítomné dostatočné množstvá na vyvolanie klinických symptómov beta-blokády u malých detí. Za účelom zníženia systémovej absorpcie pozri časť 4.2.

Avšak možné riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť. Je potrebné rozhodnúť, či je potrebné prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu AZARGA s prihliadnutím na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre matku.

Fertilita

Doposiaľ sa neuskutočnili žiadne štúdie, ktoré by hodnotili vplyv topického oftalmického podania lieku Azarga na plodnosť u ľudí.

Žiadne klinické údaje nepreukázali akékoľvek účinky brinzolamidu alebo timololu na mužskú alebo ženskú plodnosť po perorálnom podaní lieku. Pri užívaní AZARGA sa nepredpokladajú žiadne účinky na mužskú alebo ženskú plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

AZARGA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dočasné rozmazané videnie alebo iné zrakové poruchy môžu ovplyvniť schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje. Ak sa po instilácii objaví rozmazané videnie, pacient musí pred vedením motorového vozidla alebo obsluhovaním stroja počkať, pokým sa mu zrak nevyjasní.

Inhibítory karboanhydrázy môžu oslabovať schopnosť vykonávať úlohy vyžadujúce mentálnu čulosť a/alebo fyzickú koordináciu (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách boli najčastejšími nežiaducimi reakciami rozmazané videnie, podráždenie očí a bolesť oka, vyskytujúce sa u približne 2 % až 7 % pacientov.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené počas klinických štúdií a v rámci dohľadu po uvedení lieku AZARGA a jednotlivých zložiek brinzolamidu a timololu na trh. Sú klasifikované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (nie je možné ich stanoviť z dostupných údajov). V rámci každého zoskupenia frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky uvedené zostupne, vzhľadom na ich závažnosť.

Klasifikácia orgánových systémov	Preferovaný výraz podľa MedDRA (verzia 18.0)
Infekcie a nákazy	<u>Neznáme</u> : nazofaryngitída ³ , faryngitída ³ , sínusitída ³ , rinitída ³
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Menej časté</u> : znížený počet bielych krviniek ¹ <u>Neznáme</u> : znížený počet červených krviniek ³ , zvýšená hladina chloridu v krvi ³
Poruchy imunitného systému	<u>Neznáme</u> : anafylaxia ² , anafylaktický šok ¹ , systémové alergické reakcie vrátane angioedému, ² lokalizovaná a generalizovaná vyrážka ² , precitlivenosť ¹ , urtikária ² , pruritus ²
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Neznáme</u> : hypoglykémia ²
Psychické poruchy	<u>Zriedkavé</u> : insomnia ¹ <u>Neznáme</u> : halucinácie ² , depresia ¹ , strata pamäte ² , apatia ³ , depresívna nálada ³ , znížené libido ³ , nočné mory ^{2,3} , nervozita ³
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> : dysgeúzia ¹ <u>Neznáme</u> : cerebrálna ischemia ² , cerebrovaskulárna príhoda ² , synkopa ² , zhoršenie príznakov a symptómov myastenie gravis ² , somnolencia ³ , motorická dysfunkcia ³ , amnézia ³ , porucha pamäte ³ , parestézia ^{2,3} , tremor ³ , hypoestézia ³ , ageúzia ³ , závraty ¹ , bolesť hlavy ¹
Poruchy oka	<u>Časté</u> : bodkovitá keratitída ¹ , neostré videnie ¹ , bolesť oka ¹ , podráždenie oka ¹ <u>Menej časté</u> : keratitída ^{1,2,3} , suché oko ¹ , prítomnosť vitálneho škvrnitého sfarbenia rohovky ¹ , výtok z oka ¹ , očný pruritus ¹ , pocit cudzieho telieska v očiach ¹ , očná hyperémia ¹ , spojovková hyperémia ¹ <u>Zriedkavé</u> : erózia rohovky ¹ , sčervenanie prednej očnej komory ¹ , fotofóbia ¹ , zvýšené slzenie ¹ , sklérová hyperémia ¹ , erytém očného viečka ¹ , chrastavenie očných viečok ¹ <u>Neznáme</u> : zvýšený pomer pohárikov/diskov očného nervu ³ , odlupovanie cievy po filtračnej operácii ² (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), keratopatia ³ , defekt epitelu rohovky ³ , porucha epitelu rohovky ³ , zvýšený vnútroočný tlak ³ , očný depozit ³ , zafarbenie rohovky ³ , edém rohovky ³ , znížená citlivosť rohovky ² , konjunktivitída ³ , meibomianitída ³ , diplopia ^{2,3} , prenikavý pohľad ³ , fotopsia ³ , znížená zraková ostrosť ³ , poškodenie zraku ¹ , pterygium ³ , očný diskomfort ³ , suchá keratokonjunktivitída ³ , hypoestézia oka ³ , sklérová pigmentácia ³ , subkonjunktiválna cysta ³ , porucha zraku ³ , opuch oka ³ , očná alergia ³ , madaróza ³ , porucha očného viečka ³ , edém očného viečka ¹ , ptóza ²
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Neznáme</u> : závrat ³ , tinitus ³
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Časté</u> : znížená srdcová frekvencia ¹ <u>Neznáme</u> : zástava srdca ² , zlyhanie srdca ² , kongestívne zlyhanie srdca ² , atrioventrikulárny blok ² , kardio-respiračná tieseň ³ , angína pectoris ³ , bradykardia ^{2,3} , nepravidelný srdcový pulz ³ , arytmia ^{2,3} , palpitácie ^{2,3} , tachykardia ³ , zvýšený srdcový pulz ³ , bolesť v hrudníku ² , edém ²
Poruchy ciev	<u>Menej časté</u> : znížený krvný tlak ¹ <u>Neznáme</u> : hypotenzia ² , hypertenzia ³ , zvýšený krvný tlak ¹ , Raynaudov fenomén ² , studené ruky a nohy ²

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Menej časté:</u> kašeľ ¹ <u>Zriedkavé:</u> orofaryngeálna bolesť ¹ , rinorea ¹ <u>Neznáme:</u> bronchospazmus ² (najmä u pacientov s existujúcim bronchospastickým ochorením), dyspnoe ¹ , astma ³ , epistaxa ¹ , bronchiálna hyperaktivita ³ , podráždenie hrdla ³ , nazálna kongescia ³ , kongescia horných dýchacích ciest ³ , tečenie z nosa ³ , kýchanie ³ , sucho v nose ³
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Neznáme:</u> vracanie ^{2,3} , bolesť v hornej časti brucha ¹ , abdominálna bolesť ² , hnačka ¹ , sucho v ústach ¹ , nauzea ¹ , ezofagitída ³ , dyspepsia ^{2,3} , abdominálny diskomfort ³ , žalúdočný diskomfort ³ , častá stolica ³ , gastrointestinálna porucha ³ , orálna hypoestézia ³ , orálna parestézia ³ , flatulencia ³
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Neznáme:</u> abnormálne pečenné testy ³
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Neznáme:</u> Stevens-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4), urtikária ³ , makulo-papulózny ekzantém ³ , generalizovaný pruritus ³ , napätá koža ³ , dermatitída ³ , alopecia ¹ , psoriaticformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy ² , vyrážka ¹ , erytém ¹
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Neznáme:</u> myalgia ¹ , svalové spazmy ³ , artralgia ³ , bolesť chrbta ³ , bolesť v končatine ³
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Zriedkavé:</u> krv v moči ¹ <u>Neznáme:</u> renálna bolesť ³ , polakiúria ³
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Neznáme:</u> erektilná dysfunkcia ³ , sexuálna dysfunkcia ² , znížené libido ²
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Zriedkavé:</u> nevoľnosť ^{1,3} <u>Neznáme:</u> bolesť v hrudníku ¹ , bolesť ³ , únava ¹ , asténia ^{2,3} , hrudný diskomfort ³ , pocit nervozity ³ , podráždenosť ³ , periférny edém ³ , rezíduum lieku ³
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Menej časté:</u> zvýšená hladina draslíka v krvi ¹ , zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi ¹

¹ nežiaduce účinky pozorované pri užívaní lieku Azarga

² ďalšie nežiaduce účinky pozorované pri užívaní timololu v monoterapii

³ ďalšie nežiaduce účinky pozorované pri užívaní brinzolamidu v monoterapii

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Dysgeúzia (trpká alebo nezvyčajná chuť v ústach po instilácii) bola často uvádzaným systémovým nežiaducim účinkom spojeným s používaním AZARGA počas klinických pokusov. Toto je pravdepodobne spôsobené prechodom očných kvapiek do nosohltana cez nazolakrimálny kanál a možno to prisúdiť brinzolamidu. Nazolakrimálna oklúzia alebo mierne privretie očného viečka po instilácii môže napomôcť pri znížení výskytu tohto účinku (pozri časť 4.2).

AZARGA obsahuje brinzolamid, ktorý je sulfónamidovým inhibítorom karboanhydrázy so systémovou absorpciou. Gastrointestinálne účinky, účinky na nervový systém, hematologické, renálne a metabolické účinky sú vo všeobecnosti spojené so systémovými inhibítormi karboanhydrázy. Rovnaký typ nežiaducich účinkov, aký je možné pripísať perorálnym inhibítormi karboanhydrázy, sa môže vyskytovať pri topickom podávaní.

Timolol je absorbovaný do systémového obehu. To môže spôsobiť podobné nežiaduce účinky, aké boli pozorované pri systémových beta-blokátoroch. Uvedené nežiaduce účinky zahŕňajú reakcie, ktoré sa pozorujú v rámci triedy oftalmických betablokátorov. Ďalšie nežiaduce účinky spojené s použitím jednotlivých zložiek, ktoré sa môžu prípadne objaviť pri použití AZARGA, sú uvedené v tabuľke vyššie. Výskyt systémových nežiaducich účinkov po topickom oftalmickom podaní je nižší než pri systémovom podávaní. Za účelom zníženia systémovej absorpcie pozri, časť 4.2.

Pediatrická populácia

AZARGA sa neodporúča na použitie u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov, z dôvodu nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade náhodného požitia môžu byť príznaky z predávkovania beta blokátormi bradykardia, hypotenzia, srdcové zlyhanie a bronchospazmus.

Ak nastane predávkovanie AZARGA, očnými kvapkami, liečba musí byť symptomatická a podporná. Vzhľadom na brinzolamid môže nastať elektrolytická nerovnováha, rozvoj stavu acidózy a možné účinky na centrálny nervový systém. Je potrebné monitorovať hladiny elektrolytov v sére (predovšetkým draslíka) a pH-hodnoty v krvi. Štúdie ukázali, že dialýza timololu nie je jednoduchá.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, Antiglaukómový prípravok a miotiká, ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

AZARGA obsahuje dve účinné látky: brinzolamid a maleát timololu. Tieto dve zložky znižujú zvýšený VOT primárne znížením sekrécie komorového moku, avšak vykonávajú to rozličným mechanizmom účinku. Kombinovaný účinok týchto dvoch účinných látok má za následok ďalšie zníženie VOT, v porovnaní so samotnou jednou alebo druhou zložčinou.

Brinzolamid je účinným inhibítorom ľudskej karboanhydrázy II (CA-II), predominantným izo-enzýmom v oku. Inhibícia karboanhydrázy v ciliárnom telese oka znižuje sekréciu komorového moku, pravdepodobne spomalením tvorby bikarbonátových iónov s následným znížením transportu sodíka a tekutiny.

Timolol je neselektívnym adrenergným blokátorom, ktorý nevykazuje vnútornú sympatomimetickú, priamu myokard-tlmiacu alebo membránu-stabilizujúcu aktivitu. Tonografické a fluorofotometrické štúdie u človeka naznačili, že jeho predominantný účinok je spojený so znížením tvorby komorového moku a miernym zvýšením plynulosti vtekania.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

V dvanásťmesačnom, kontrolovanom klinickom pokuse u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo s očnou hypertenziou, ktorí by podľa názoru výskumníkov mohli mať osôh z kombinovanej terapie a ktorí mali základnú hodnotu priemerného vnútroočného tlaku 25 až 27 mm Hg, účinok na priemerné zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní AZARGA dvakrát denne predstavoval 7 až 9 mmHg. Rovnocennosť AZARGA v porovnaní s dorzolamidom 20 mg/ml + timololom 5 mg/ml pri priemernom znížení vnútroočného tlaku bola demonštrovaná počas všetkých časových úsekov pri všetkých vyšetreniach.

V šesťmesačnej, kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo s očnou hypertenziou a základnou líniou priemerného vnútroočného tlaku 25 až 27 mm Hg, účinok na priemerné zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní AZARGA dvakrát denne predstavoval 8 až 9 mm Hg, a bol až o 3 mm Hg lepší než účinok brinzolamidu 10 mg/ml, podávaného dvakrát denne a až o 2 mm Hg lepší než účinok timololu 5 mg/ml, podávaného dvakrát denne. Pozorovalo sa štatisticky lepšie zníženie priemerného vnútroočného tlaku v porovnaní ako s brinzolamidom, tak aj s timololom vo všetkých časových úsekoch a vyšetreniach v priebehu celej štúdie.

V troch kontrolovaných klinických pokusoch boli očné ťažkosti po instilácii AZARGA signifikantne nižšie než po instilácii dorzolamidu 20 mg/ml + timololu 5 mg/ml.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po topickom očnom podaní sa brinzolamid a timolol absorbujú cez rohovku a do systémového obehu. Vo farmakokinetickej štúdii sa zdravým osobám perorálne podával brinzolamid (1 mg) dvakrát denne počas 2 týždňov, aby sa skrátil čas na dosiahnutie ustáleného stavu pred začatím podávania AZARGA. Po podávaní AZARGA dvakrát denne počas 13 týždňov predstavovala koncentrácia brinzolamidu v červených krvinkách (red blood cell, RBC) priemerne $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, v týždni 4, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ v týždni 10 a $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ v týždni 15, čo naznačovalo, že sa udržiaval ustálený stav koncentrácií brinzolamidu v červených krvinkách.

Pri ustálenom stave boli po podávaní AZARGA stredné hodnoty C_{max} a $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ timololu v plazme o 27 % a 28 % nižšie (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$) v porovnaní s podávaním timololu 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). Nižšia systémová expozícia timololu po podaní AZARGA nie je klinicky dôležitá. Po podaní AZARGA sa stredná hodnota C_{max} timololu dosiahla po $0,79 \pm 0,45$ hodinách.

Distribúcia

Proteín plazmy viažuci brinzolamid vykazuje stredné hodnoty (približne 60 %). Brinzolamid sa v červených krvinkách oddeľuje z dôvodu jeho vysokej afinity viazania sa k CA-II a v menšom rozsahu k CA-I. Jeho aktívny N-desetyl-metabolit sa taktiež akumuluje v červených krvinkách, kde sa primárne viaže ku CA-I. Afinita brinzolamidu a metabolitu ku RBC a tkanivu CA má za následok nízke koncentrácie v plazme.

Údaje distribúcie v očných tkanivách u králikov ukázali, že timolol sa môže merať v v komorovom moku až do 48 hodín po podaní AZARGA. Pri ustálenom stave možno timolol stanoviť v ľudskej plazme počas 12 hodín po podaní AZARGA.

Biotransformácia

Metabolické dráhy pre metabolizmus brinzolamidu zahŕňajú N-dealkyláciu, O-dealkyláciu a oxidáciu jeho N-propylového bočného reťazca. N-desetyl-brinzolamid je hlavným metabolitom brinzolamidu, ktorý sa tvorí u človeka, a ktorý sa tiež viaže ku CA-I v prítomnosti brinzolamidu a akumuluje sa v červených krvinkách. *In vitro* štúdie ukázali, že metabolizmus brinzolamidu zahŕňa predovšetkým CYP3A4, ako aj najmenej štyri ďalšie izoenzy (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9).

Timolol sa metabolizuje prostredníctvom dvoch dráh. Jedna cesta poskytuje etanolamínový bočný reťazec na tiadiazolovom kruhu a druhá poskytuje etanolový bočný reťazec na morfolínovom dusíku a druhý podobný bočný reťazec s karbonylovou skupinou na dusíku. Metabolizmus timololu je primárne sprostredkovaný cez CYP2D6.

Eliminácia

Brinzolamid sa primárne vylučuje renálnou exkréciou (približne 60 %). Asi 20 % z dávky sa vylučuje v moči ako metabolit. Brinzolamid a N-desetyl-brinzolamid sú hlavnými zložkami, ktoré sa našli v moči spolu so stopovými množstvami (<1 %) N-desmetoxypropyl- a O-desmetyl-metabolitmi.

Timolol a jeho metabolity sa primárne vylučujú obličkami. Približne 20 % dávky timololu sa vylučuje močom v nezmenenej forme a zvyšok sa vylučuje močom ako metabolity. Polčas rozpadu ($t_{1/2}$) timololu v plazme predstavuje 4,8 hodiny po podaní AZARGA.

5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti

Brinzolamid

Predklinické údaje s brinzolamidom získané na základe toxicity po jednorazovom podávaní, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a topických štúdií podráždenia oka neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie vývojovej toxicity u králikov s perorálnymi dávkami brinzolamidu do 6mg/kg/deň (214-násobok odporúčanej dennej klinickej dávky 28 µg/kg/deň) nepreukázali žiaden vplyv na vývoj plodu, napriek signifikantnej toxicite pre matku. Podobné štúdie u potkanov mali za následok mierne zníženie osifikácie lebky a hrudnej kosti plodov u samíc, ktoré dostávali brinzolamid v dávkach 18 mg/kg/deň (642-násobok odporúčanej dennej klinickej dávky), avšak nie pri 6 mg/kg/deň. Tieto zistenia sa vyskytovali pri dávkach, ktoré spôsobovali metabolickú acidózu so znížením prírastku telesnej hmotnosti u samíc a znížením hmotnosti plodov. S dávkou súvisiace zníženie hmotností plodov bolo pozorované u mláďat samíc, ktorým sa perorálne podával brinzolamid, v rozsahu od mierneho poklesu (okolo 5-6 %) pri 2 mg/kg/deň do takmer 14 % pri 18 mg/kg/deň. Počas laktácie hladina nespôsobujúca nežiaduce účinky u potomstva predstavovala 5 mg/kg/deň.

Timolol

Predklinické údaje s timololom získané na základe toxicity po jednorazovom podávaní, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a topických štúdií podráždenia oka neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity s timololom preukázali spomalenú foetálnu osifikáciu u potkanov bez nežiaducich účinkov na postnatálny vývoj (pri 50 mg/kg/deň alebo 3 500-násobku dennej klinickej dávky 14 µg/kg/deň) a zvýšenú foetálnu resorpciu u králikov (pri 90 mg/kg/deň alebo 6 400-násobku dennej klinickej dávky).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Benzalkóniumchlorid
Manitol (E421)
Karbopol 974P
Tyloxapol
Kyselina etyléndiamíntetraoctová (EDTA)
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková a/alebo hydroxid sodný (na úpravu pH)
Purifikovaná voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

4 týždne po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml oválna fľaša z nepriehľadného polyetylénu s nízkou hustotou s dávkovacou zátkou a bielym polypropylénovým uzáverom so závitom obsahujúca 5 ml suspenzie.

Balenie obsahujúce 1 alebo 3 fľaše. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne oparenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/482/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. november 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. august 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VYDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**BALENIE PRE JEDNU FLAŠU 5 ml + BALENIE PRE FLAŠE 3 x 5 ml****1. NÁZOV LIEKU**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml očné suspenzné kvapky
brinzolamid/timolol

2. LIEČIVO

1 ml suspenzie obsahuje 10 mg brinzolamidu a 5 mg timololu (vo forme maleátu timololu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje: benzalkóniumchlorid, manitol (E421), karbopol 974P, tyloxapol, edetát dvojsodný, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková a/alebo hydroxid sodný (na úpravu pH), purifikovaná voda.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Očné suspenzné kvapky

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím dobre pretrepať.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podanie do oka.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Zlikvidujte 4 týždne po prvom otvorení.

Otvorené:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

azarga

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NÁLEPKA NA FLAŠU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml očné kvapky
brinzolamid/timolol
Podanie do oka

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zlikvidujte 4 týždne po prvom otvorení.
Otvorené:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml očné suspenzné kvapky brinzolamid/timolol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je AZARGA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete AZARGA
3. Ako používať AZARGA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať AZARGA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je AZARGA a na čo sa používa

AZARGA obsahuje dve zložky, brinzolamid a timolol, ktoré spolupôsobia pri znižovaní tlaku v oku.

AZARGA sa používa na liečbu vysokého tlaku v oku, tiež nazývaného glaukóm alebo očná hypertenzia u pacientov starších ako 18 rokov a u pacientov, u ktorých liečba iba jedným liečivom nevedie k efektívnej kontrole nad očným tlakom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete AZARGA

Nepoužívajte AZARGA

- ak ste alergický na brinzolamid, lieky skupiny sulfónamidov (napr. lieky na liečbu diabetes, infekcií a tiež diuretiká (lieky na odvodnenie)), timolol, beta-blokátory (lieky na zníženie krvného tlaku alebo liečbu srdcových chorôb) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte v súčasnosti alebo ste mali v minulosti respiračné problémy, ako je astma, závažná dlhodobá obštruktívna bronchitída (závažný pľúcny stav, ktorý môže spôsobiť dýchavičnosť, ťažkosti pri dýchaní a/alebo dlhotrvajúci kašeľ) alebo iné typy dýchacích problémov,
- keď máte závažnú sennú nádchu,
- ak máte nízku tepovú frekvenciu, srdcovú slabosť alebo ťažkosti so srdcovým rytmom (nepravidelná tepová frekvencia),
- ak máte zvýšenú aciditu krvi (stav nazývaný hyperchloremická acidóza),
- ak máte závažné problémy s obličkami.

Upozornenia a opatrenia

Používajte AZARGA iba do svojich očí.

V prípade, že sa u vás prejaví závažná reakcia alebo precitlivenosť, prestaňte liek používať a obráťte sa na svojho lekára.

Predtým, ako začnete používať AZARGA, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika ak máte alebo ste v minulosti mali

- ischemickú chorobu srdca (príznaky môžu zahŕňať bolesť na hrudníku alebo tlak na hrudníku, sťažené dýchanie alebo dusenie), zlyhanie srdca, nízky krvný tlak,
- poruchu srdcovej frekvencie ako pomalý tep,
- problémy s dýchaním, astmu alebo chronickú obštrukčnú pulmonálnu chorobu,
- chorobu slabého krvného obehu (ako Raynaudova choroba alebo Raynaudov syndróm),
- cukrovku, pretože timolol môže maskovať príznaky a symptómy nízkej hladiny cukru v krvi,
- nadmernú aktivitu štítnej žľazy, pretože timolol môže maskovať príznaky a symptómy ochorenia štítnej žľazy,
- svalová slabosť (myastenia gravis),
- oznámte svojmu lekárovi pred operáciou, že používate AZARGA, pretože timolol môže meniť účinky niektorých liekov používaných počas narkózy,
- ak máte v anamnéze atopiu (tendenciu k rozvinutiu alergickej reakcie) a závažné alergické reakcie, môžete byť citlivejší k rozvinutiu alergickej reakcie pri používaní AZARGA a liečba adrenalínom nemusí byť účinná. Ak dostávate akúkoľvek inú liečbu, oznámte lekárovi alebo zdravotnej sestre, že používate AZARGA,
- ak máte problémy s pečeňou,
- ak máte suché oči alebo problémy s rohovkou,
- ak máte problémy s obličkami.
- ak sa u vás niekedy vyvinula závažná kožná vyrážka alebo olupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vriedky v ústach po použití AZARGA alebo iných podobných liekov.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní lieku AZARGA:

V súvislosti s liečbou brinzolamidom boli hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy. Prestaňte používať AZARGA a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami opísanými v časti 4.

Deti a dospievajúci

AZARGA sa nedoporučuje deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a AZARGA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

AZARGA môže ovplyvňovať alebo byť ovplyvnený inými liekmi, ktoré užívate, vrátane iných očných kvapiek na liečbu glaukómu. Oznámte svojmu lekárovi, ak používate alebo máte v úmysle používať lieky na zníženie krvného tlaku ako parasimpatiká a guanetidín, alebo iné lieky na srdce vrátane chinidínu (používaného na liečbu srdcových stavov a niektorých druhov malárie), amiodaron alebo iné lieky na liečbu porúch srdcového rytmu a glykozidy na liečbu srdcovej nedostatočnosti. Tiež informujte svojho lekára ak užívate alebo máte v úmysle užívať lieky na liečbu cukrovky alebo na liečbu žalúdočných vredov, fungicídne, protívírusové lieky alebo antibiotiká, alebo antidepresíva, ako napríklad fluoxetín a paroxetín.

Ak užívate ďalší inhibítor karboanhydrázy (acetazolamid alebo dorzolamid), poraďte sa so svojím lekárom.

Pri súbežnom užívaní lieku Azarga a adrenalínu (epinefrínu) bolo zriedkavo hlásené zväčšenie zreníc.

Tehotenstvo a dojčenie

Nemali by ste používať AZARGA, ak ste tehotná alebo môžete byť tehotná, iba ak to Váš lekár považuje za nevyhnutné. Oznámte to svojmu lekárovi pred používaním AZARGA.

Nepoužívajte AZARGA ak dojčíte, timolol sa môže dostať do materského mlieka. Počas dojčenia požiadajte o radu lekára predtým, ako začnete používať akýkoľvek liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje pokým sa vám zrak nevyjasní. Možno zistíte, že vaše videnie je rozmazané istý čas bezprostredne po použití AZARGA.

Jedna z účinných zložiek môže zhoršovať schopnosť vykonávať úlohy vyžadujúce mentálnu čulosť a/alebo fyzickú koordináciu. Ak je toto ovplyvnené, dávajte pozor pri riadení vozidla alebo obsluhu strojov.

AZARGA obsahuje benzalkóniumchlorid

Tento liek obsahuje 3,34 µg benzalkóniumchloridu v kvapke (= 1 dávka), čo zodpovedá 0,01 % alebo 0,1 mg/ml.

AZARGA obsahuje konzervačnú látku (benzalkóniumchlorid), ktorá môže reagovať s mäkkými kontaktnými šošovkami a môže sa zmeniť farba kontaktných šošoviek. Pred použitím tohto lieku si musíte vybrať kontaktné šošovky a naspäť ich vložte po 15 minútach. Benzalkóniumchlorid môže tiež spôsobiť podráždenie oka, hlavne ak máte suché oči alebo poruchy rohovky (to je priehľadná vrstva v prednej časti oka). Ak máte nezvyčajné pocity v oku, bodanie (štípanie) alebo bolesť v oku po použití tohto lieku, oznámte to prosím svojmu lekárovi.

3. Ako používať AZARGA

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prechádzate z používania iných očných kvapiek na liečbu glaukómu na AZARGA, mali by ste prestať používať iné očné kvapky a AZARGA začať používať nasledujúci deň. Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak si nie ste niečím istí.

Aby sa predišlo kontaminácii špičky kvapkadla a suspenzie, je potrebné dbať na zvýšenú opatrnosť a nedotýkať sa špičkou kvapkadla očných viečok, okolitých oblastí a iných povrchov. Keď liek nepoužívate, fľaštičku pevne uzatvorte.

Nasledujúce opatrenia pomôžu obmedziť množstvo lieku, ktoré sa dostane do krvného obehu po aplikácii očných kvapiek:

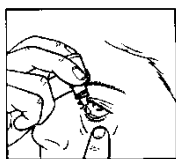
- Držte očné viečko zatvorené, a zároveň jemne tlačte roh oka pri nose prstom po dobu aspoň 2 minút.

Odporúčaná dávka je

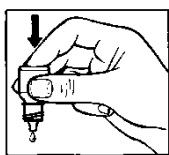
Jedna kvapka do postihnutého oka alebo očí, dvakrát denne.

Používajte AZARGA do oboch očí len ak vám to nariadil váš lekár. Používajte tak dlho, ako to nariadil lekár.

Použitie lieku



1



2



3

- Zoberte si fľašu AZARGA a zrkadlo.
- Umyte si ruky.
- Pred použitím dobre pretrepte.
- Odskrutkujte uzáver fľaše. Po odstránení uzáveru pred použitím lieku odstráňte poistný krúžok ak je uvoľnený.
- Uchopte fľašu, otočenú smerom nadol, medzi palec a prsty.
- Zakloňte hlavu. Ťahajte spodné očné viečko čistým prstom smerom nadol, pokiaľ sa medzi očným viečkom a okom nevytvorí "vačok". Kvapka kvapne doň (obrázok 1).
- Priblížte špičku kvapkadla fľaše k oku. Na pomoc si zoberte zrkadlo.
- Nedotýkajte sa kvapkadlom oka alebo očného viečka, okolitých oblastí alebo iných povrchov. Týmto by sa kvapky mohli infikovať.
- Jemne tlačte na dno fľaše, aby ste včas uvoľnili jednu kvapku AZARGA.
- Nestláčajte fľašu: je navrhnutá tak, že všetko čo je potrebné, je mierny tlak na dno (obrázok 2)
- Po použití AZARGA, pritlačte prst do kútika oka, pri nose (obrázok 3). Toto napomôže tomu, aby sa AZARGA nedostal do zvyšku tela.
- Ak používate kvapky do oboch očí, opakujte tieto kroky pre druhé oko.
- Bezprostredne po použití pevne nasadzte uzáver fľaše.
- Využívajte jednu fľašu predtým ako otvoríte ďalšiu fľašu.

Ak kvapka minie vaše oko, skúste to znova.

Ak používate ďalšie očné kvapky alebo očnú masť, počkajte najmenej 5 minút medzi aplikáciou jednotlivých liekov. Očné masti sa podávajú ako posledné.

Ak použijete viac AZARGA ako máte, vypláchnite si oči teplou vodou. Neaplikujte si viac kvapiek, pokiaľ nie je čas na nasledujúcu pravidelnú dávku.

Môže dôjsť k spomaleniu srdcovej činnosti, poklesu krvného tlaku, srdcovému zlyhaniu, dýchacím ťažkostiam a váš nervový systém môže byť ovplyvnený.

Ak zabudnete použiť AZARGA, pokračujte nasledujúcou dávkou tak, ako plánované. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. **Neužívajte** viac ako jednu kvapku do postihnutého oka (očí) dvakrát denne.

Ak prestanete používať AZARGA bez upovedomenia svojho lekára, tlak v očiach nebude pod kontrolou, čo môže viesť k strate zraku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte používať AZARGA a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- závažné sčervenanie a svrbenie oka, červenkasté nevyvýšené, terčovité alebo kruhové škvrny na trupe, často s centrálnymi pľuzgiermi, olupovaním kože, vredmi v ústach, hrdle, nose, pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevens-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

Zvyčajne môžete pokračovať v používaní kvapiek, pokiaľ účinky nie sú závažné. Ak máte obavy, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Neprestaňte používať AZARGA bez toho, aby ste sa najprv poradili s vaším lekárom.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- **Účinky na oko:** povrchový zápal oka, rozmazané videnie, príznaky a symptómy podráždenia oka (napr. pálenie, pichanie, svrbenie, slzenie, začervenanie), bolesť oka.
- **Celkové vedľajšie účinky:** zníženie srdcového rytmu, porucha chuti.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- **Účinky na oko:** erózia rohovky (poškodenie prednej vrstvy očnej gule), povrchový zápal oka s poškodením povrchu oka, zápal vo vnútri oka, zafarbenie rohovky, abnormálne pocity v oku, očný sekrét, suché oko, únava očí, svrbenie oka, začervenanie očí, začervenanie očných viečok.
- **Celkové vedľajšie účinky:** znížený počet bielych krviniek, znížený krvný tlak, kašeľ, krv v moči, telesná slabosť.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- **Účinky na oko:** ochorenie rohovky, citlivosť na svetlo, zvýšená produkcia slz, chrastavenie očného viečka
- **Celkové vedľajšie účinky:** problémy so zaspávaním (nespavosť), bolesť hrdla, výtok z nosa

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- **Účinky na oko:** očná alergia, porucha zraku, poškodenie optického nervu, zvýšený tlak v oku, nánosy na povrchu oka, znížená citlivosť oka, zápal alebo infekcia spojovky (očného bielka), abnormálne, dvojité alebo zhoršené videnie, zvýšená pigmentácia oka, výrastky na povrchu oka, opuchnutie oka, citlivosť na svetlo, znížený rast alebo počet očných rias, poklesnutie hornej časti očných viečok (spôsobujúci napoly otvorené oči), zápal očných viečok a žliaz očných viečok, zápal rohovky a odlúpenie vrstvy pod sieťnicou obsahujúcej krvné cievy po filtračnom chirurgickom zákroku, ktoré môže spôsobiť poruchy videnia, zvýšená citlivosť rohovky.
- **Celkové vedľajšie účinky:** červenkasté nevyvýšené, terčovité alebo kruhové škvrny na trupe, často s centrálnymi pľuzgiermi, olupovaním kože, vredmi v ústach, hrdle, nose, pohlavných orgánoch a očiach, ktorým môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke. Tieto závažné kožné vyrážky môžu byť potenciálne život ohrozujúce (Stevens-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).
- **Srdce a krvný obeh:** zmeny rytmu alebo frekvencie tepu, pomalý tep, búšenie srdca, druh poruchy tepového rytmu, abnormálne zvýšenie srdcového rytmu, bolesť na hrudníku, zoslabená funkcia srdca, infarkt myokardu, zvýšený krvný tlak, zoslabené zásobovanie mozgu krvou, mŕtvica, opuch (nárast tekutiny), kongestívna porucha srdca (porucha srdca so skrátením dychu a opuchom nôh a rúk počas nárastu tekutín), opuch končatín, nízky krvný tlak, zmena sfarbenia prstov na rukách a palcov na nohách a niekedy aj iných častí tela (Raynaudov fenomén), studené ruky a nohy.

- **Dýchacie:** zúženie dýchacích ciest v pľúcach (najmä u pacientov s už existujúcou chorobou), krátky dych alebo ťažkosti pri dýchaní, symptómy chladu, kongescia hrudníka, sínusová infekcia, kýchanie, upchatý nos, suchý nos, krvácanie z nosa, astma, podráždenie hrdla.
- **Poruchy nervového systému a celkové poruchy:** halucinácie, depresia, nočné mory, strata pamäte, bolesť hlavy, nervozita, precitlivosť, únava, trasenie, abnormálny pocit, mdloby, závrat, ospalosť, celková alebo závažná slabosť, nezvyčajný pocit mravčenia.
- **Žalúdočné:** nauzea, vracanie, hnačka, intestinálny plyn alebo pocit nepohodlia v abdominálnej oblasti, zápal hrdla, pocit sucha alebo abnormálny pocit v ústach, tráviace ťažkosti, bolesť žalúdka.
- **Krvné:** abnormálne hodnoty funkcie pečene, zvýšené hladiny krvného chloridu alebo znížený počet červených krviniek ako vidieť z krvného testu.
- **Alergické:** zvýšené alergické symptómy, celkové alergické reakcie vrátane podkožného opuchu, ktorý sa môže objaviť v miestach tváre a končatín a môže upchať dýchacie cesty, čo môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní, žihľavka, lokalizovaná alebo celková vyrážka, svrbenie, náhle ťažké život ohrozujúce alergické reakcie.
- **Ušné:** zvonenie v ušiach, pocit točenia sa alebo závratu.
- **Kožné:** vyrážka, začervenanie alebo zápal kože, abnormálna alebo znížená citlivosť kože, strata vlasov, vyrážka bielo striebřitého vzhľadu (psoriáziformná vyrážka) alebo zhoršovanie psoriázy.
- **Svalové:** celková bolesť chrbta, kĺbov alebo svalov nezapríčinená cvičením, spazmus svalov, bolesť v končatinách, svalová slabosť/únava, nárast príznakov a symptómov ťažkej myasténie (poruchy svalstva).
- **Obličky:** bolesť obličiek, ako bolesť v dolnej časti chrbta, časté močenie.
- **Reprodukčné:** sexuálna dysfunkcia, znížené sexuálne libido, sexuálne ťažkosti u mužov.
- **Metabolické:** nízka hladina cukru v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať AZARGA

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a na vonkajšom obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Zlikvidujte fľašu 4 týždne po prvom otvorení, aby ste zabránili infekciám, a použite novú fľašu. Zaznamenajte si dátum otvorenia na nálepke fľaše a na nálepke vonkajšieho obalu do voľného priestoru, ktorý je na to určený.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo AZARGA obsahuje

- Liečivá sú brinzolamid a timolol. Jeden ml suspenzie obsahuje 10 mg brinzolamidu a 5 mg timololu (vo forme maleátu).
- Ďalšie zložky sú benzalkóniumchlorid (pozri časť 2 'AZARGA obsahuje benzalkóniumchlorid'), karbopol 974P, EDTA, manitol (E421), purifikovaná voda, chlorid sodný, tyloxapol, kyselina chlorovodíková a/alebo hydroxid sodný. Malé množstvá kyseliny chlorovodíkovej a/alebo hydroxidu sodného sa pridávajú na udržanie normálnych hladín kyslosti (hladiny pH).

Ako vyzerá AZARGA a obsah balenia

AZARGA je kvapalina (biela až šedobiela homogénna suspenzia) dodávaná v balení obsahujúcom jednu 5 ml fľašu z umelej hmoty s uzáverom zo závitom alebo v balení obsahujúcom tri 5 ml fľaše. Do obehu nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Τάτο πísomnά infοmάcia bola naposledy aktualizovaná v

Δάλšie zdroje infοmácií

Podrobné infοmácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Eurόpskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>