

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml krople do oczu, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu i 5 mg tymololu (w postaci maleinianu tymololu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden ml zawiesiny zawiera 0,10 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina (krople do oczu)

Jednorodna, biała lub prawie biała zawiesina o pH około 7,2.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang.: IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych, w tym u pacjentów w podeszłym wieku

Zalecaną dawką jest jedna kropla produktu AZARGA, podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powiek ogranicza układowe wchłanianie produktu. Takie postępowanie może zmniejszyć ogólnoustrojowe działania niepożądane i zwiększyć działanie miejscowe produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

W przypadku pominięcia dawki, leczenie należy kontynuować podając następną planową dawkę. Nie wolno przekraczać dawki jednej kropli do chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

W przypadku zamiany innego okulistycznego przeciwjaskrowego produktu leczniczego na produkt AZARGA, należy przerwać podawanie innego leku i następnego dnia rozpocząć podawanie produktu AZARGA.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AZARGA u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek

Nie prowadzono żadnych badań dotyczących stosowania produktu AZARGA lub tymololu w postaci kropli do oczu 5 mg/ml u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Produkt AZARGA nie był badany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub u pacjentów z kwasicą hiperchloremiczną (patrz punkt 4.3). Ponieważ brynzolamid i jego główny metabolit są wydalone głównie przez nerki, produkt AZARGA jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Produkt AZARGA należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do stosowania do oczu.

Należy poinformować pacjentów, że butelkę należy dobrze wstrząsnąć przed użyciem. Jeśli po zdjęciu nakrętki kołnierz zabezpieczający jest poluzowany, należy go usunąć przed zastosowaniem produktu leczniczego.

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i zawiesiny zawartej w butelce, należy zachować ostrożność by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni. Należy pouczyć pacjenta, że butelkę należy przechowywać dokładnie zamkniętą, jeśli nie jest używana.

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden produkt leczniczy podawany miejscowo do oczu, to każdy z leków należy podawać oddzielnie, z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy. Maści do oczu powinny być podawane jako ostatnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne leki beta-adrenolityczne.
- Nadwrażliwość na sulfonamidy (patrz punkt 4.4).
- Choroby dróg oddechowych z nadreaktywnością, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie lub ciężka obturacyjna choroba płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorej zatoki, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia nieleczonej stymulatorem serca. Jawną niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.
- Ciężki alergiczny nieżyt nosa.
- Kwasica hiperchloremiczna (patrz punkt 4.2).
- Ciężkie upośledzenie czynności nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne

- Brynzolamid i tymolol podlegają wchłanianiu ogólnoustrojowemu. Ze względu na zawartość tymololu, będącego składnikiem o działaniu beta-adrenolitycznym, podczas stosowania produktu mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, płuc i innych układów i narządów, które obserwuje się podczas stosowania beta-adrenolityków o działaniu ogólnym. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu

ogólnoustrojowym. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

- U pacjentów otrzymujących produkt AZARGA mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona (*ang. Stevens-Johnson syndrome SJS*) i toksyczne martwiczce oddzielenie się naskórka (*ang. toxic epidermal necrolysis, TEN*), takie same jak dla sulfonamidów, ponieważ składniki produktu są wchłaniane ogólnoustrojowo. Przepisując produkt leczniczy pacjentom należy poinformować ich o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować pacjentów po kątem reakcji skórnych. Jeżeli wystąpią oznaki ciężkich reakcji lub nadwrażliwości, należy natychmiast zakończyć stosowanie produktu leczniczego AZARGA.

Choroby serca

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz nadciśnieniem, leczenie lekami beta-adrenolitycznymi należy poddać szczególnie starannej ocenie wraz z rozważeniem zastosowania innych substancji aktywnych. Pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego należy obserwować celem wykrycia objawów pogorszenia przebiegu tych chorób i wystąpienia działań niepożądanych. Ze względu na ujemny wpływ na czas przewodnictwa, leki beta-adrenolityczne można podawać pacjentom z blokiem serca pierwszego stopnia jedynie z zachowaniem ostrożności.

Zaburzenia naczyniowe

Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub zespołem Raynauda) należy leczyć z zachowaniem ostrożności.

Nadczynność tarczycy

Leki beta-adrenolityczne mogą także maskować objawy nadczynności tarczycy.

Osłabienie mięśni

Opisywano, że produkty lecznicze zawierające leki beta-adrenolityczne nasilały osłabienie mięśni zbieżne z niektórymi objawami miastenii (np. podwójne widzenie, opadanie powiek, uogólnione osłabienie).

Choroby układu oddechowego

Po podaniu niektórych leków beta-adrenolitycznych do oka opisywano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgon spowodowany skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą. Produkt AZARGA należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z lekką lub umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) tylko, gdy spodziewana korzyść przewyższa możliwe ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca

Leki beta-adrenolityczne należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów predysponowanych do występowania samoistnej hipoglikemii lub u chorych na cukrzycę chwiejną, ponieważ leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej

Produkt AZARGA zawiera brynzolamid, który jest sulfonamidem. Po jego miejscowym podaniu mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych, jakie są typowe dla sulfonamidów. Podczas stosowania doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej opisywano zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Ten produkt leczniczy powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u

pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek, ze względu na możliwe ryzyko kwasicy metabolicznej. Jeżeli wystąpią oznaki ciężkich reakcji lub nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie produktu.

Zdolność do skupienia uwagi i czuwania

Doustne inhibitory anhidrazy węglanowej mogą zaburzać zdolność do wykonywania prac wymagających zwiększonej uwagi i (lub) koordynacji ruchowej. Produkt AZARGA wchłania się ogólnoustrojowo i dlatego te zaburzenia mogą też wystąpić po podaniu miejscowym.

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne pacjenci z atopią w wywiadzie lub z wywiadem wskazującym na ciężkie reakcje anafilaktyczne na różnorodne alergenów mogą reagować silniej na powtarzaną ekspozycję na alergen lub nie reagować na zwykle stosowane dawki adrenaliny podawanej w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyniówki

Podczas podawania leków zmniejszających wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki po zabiegu filtracyjnym.

Znieczulenie do zabiegów chirurgicznych

Leki beta-adrenolityczne stosowane do oczu mogą blokować ogólnoustrojowe działania leków beta-agonistycznych, np. adrenaliny. Należy poinformować anestezjologa o stosowaniu tymololu przez pacjenta.

Jednocześnie prowadzone leczenie

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania wynikające z ogólnego blokowania receptorów beta-adrenergicznych mogą ulegać nasileniu, gdy podaje się tymolol pacjentom już przyjmującym ogólnie działające leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. Należy starannie obserwować odpowiedź tych pacjentów na leczenie. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch leków blokujących receptory beta-adrenergiczne podawanych miejscowo lub dwóch inhibitorów anhidrazy węglanowej podawanych miejscowo (patrz punkt 4.5).

Istnieje możliwość wystąpienia efektu addycyjnego w zakresie znanych układowych skutków zahamowania anhidrazy węglanowej u pacjentów otrzymujących doustny inhibitor anhidrazy węglanowej oraz produkt AZARGA. Równoczesne podawanie produktu AZARGA i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej nie było badane i nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Działania na narząd wzroku

Doświadczenia ze stosowaniem produktu AZARGA w leczeniu jaskry w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji lub jaskry barwnikowej są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów; zalecane jest staranne monitorowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Produktu AZARGA nie badano u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania i nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentów.

Leki beta-adrenolityczne podawane do oka mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami rogówki.

Nie badano możliwego wpływu brynzolamidu na czynność śródbłonna rogówki u pacjentów z uszkodzoną rogówką (szczególnie u pacjentów z małą liczbą komórek śródbłonna). Dotyczy to szczególnie pacjentów noszących soczewki kontaktowe, u których nie przeprowadzono badań i

których należy starannie monitorować podczas stosowania brynzolamidu, ponieważ inhibitory anhidrazy węglanowej mogą wpływać na stopień uwodnienia rogówki. Może to prowadzić do dekompensacji i obrzęku rogówki, a stosowanie soczewek kontaktowych może zwiększać ryzyko dla rogówki. Zaleca się staranne monitorowanie pacjentów z pogorszonym stanem rogówki, takich jak pacjenci chorzy na cukrzycę lub z dystrofią rogówki.

Produkt leczniczy AZARGA może być stosowany u pacjentów stosujących soczewki kontaktowe z zachowaniem starannego nadzoru (patrz tekst pod tytułem „Benzalkoniowy chlorek”).

Benzalkoniowy chlorek

Produkt AZARGA zawiera benzalkoniowy chlorek, który może powodować podrażnienie oka i wiadomo, że może zmieniać zabarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu tego produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Pacjentów należy poinformować, że należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem produktu AZARGA i odczekać 15 minut przed ich ponownym założeniem.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek, może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Ponieważ produkt AZARGA zawiera benzalkoniowy chlorek, wymagane jest staranne monitorowanie pacjentów, którzy często lub długotrwale stosują ten produkt.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt AZARGA należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji produktu AZARGA.

Produkt AZARGA zawiera brynzolamid, inhibitor anhidrazy węglanowej, który, mimo podawania miejscowego, wchłania się ogólnoustrojowo. Podczas stosowania doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej opisywano zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Należy brać pod uwagę możliwość występowania interakcji u pacjentów otrzymujących produkt AZARGA.

Istnieje możliwość działania addycyjnego w stosunku do znanego, ogólnoustrojowego działania hamującego anhidrazę węglanową u pacjentów otrzymujących doustny inhibitor anhidrazy węglanowej i brynzolamid w postaci kropli do oczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania kropli do oczu zawierających brynzolamid i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Do izoenzymów cytochromu P-450 odpowiedzialnych za metabolizm brynzolamidu należą: CYP3A4 (główny), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Należy spodziewać się, że inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol, itraconazol, klotrymazol, rytonawir i troleandomycyna będą hamować metabolizm brynzolamidu przebiegający za pośrednictwem CYP3A4. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4. Kumulacja brynzolamidu nie jest jednak prawdopodobna, ponieważ główną drogą eliminacji jest wydalanie nerkowe. Brynzolamid nie jest inhibitorem izoenzymów cytochromu P-450.

Możliwe jest występowanie działania addycyjnego, objawiającego się niedociśnieniem i (lub) znaczną bradykardią, jeżeli leki beta-adrenolityczne w postaci kropli do oczu są podawane jednocześnie z doustnymi antagonistami kanału wapniowego, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami przeciwartmicznymi (w tym z amiodaronem), glikozydami naparstnicy, lekami parasympatykomimetycznymi, guanetydyną.

Leki beta-adrenolityczne mogą zmniejszać odpowiedź na adrenalinę stosowaną w leczeniu reakcji anafilaktycznych. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z atopią lub anafilaksją w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Reakcja nadciśnieniowa po nagłym odstawieniu klonidyny może być nasiloną, gdy pacjent przyjmuje leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z klonidyną.

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) z tymololem opisywano nasilenie ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresja). Zaleca się zachowanie ostrożności.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Sporadycznie opisywano rozszerzenie źrenic w wyniku jednoczesnego stosowania leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka i adrenaliny (epinefryny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania do oczu brynzolamidu lub tymololu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu ogólnoustrojowym brynzolamidu, patrz punkt 5.3. Produktu AZARGA nie należy stosować w czasie ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

Wyniki badań epidemiologicznych, dotyczących doustnego podawania leków beta-adrenolitycznych, nie ujawniły wywoływania wad wrodzonych, ale wykazały ryzyko wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu. Ponadto obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, zatrzymanie oddechu i hipoglikemię) u noworodków, których matki otrzymywały leki beta-adrenolityczne do czasu porodu. Jeśli produkt AZARGA podaje się do momentu porodu, noworodka należy starannie monitorować w ciągu pierwszych dni życia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy brynzolamid przenika do mleka ludzkiego. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że brynzolamid podawany doustnie przenika do mleka, patrz punkt 5.3.

Leki beta-adrenolityczne przenikają do mleka kobiecego. Jednakże, podczas stosowania dawek leczniczych tymololu w postaci kropli do oczu nie należy spodziewać się uzyskania jego stężeń w mleku, które mogłyby wywołać kliniczne objawy zablokowania receptorów beta-adrenergicznych u niemowlęcia. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

Nie można jednak wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu AZARGA biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ miejscowego podawania produktu AZARGA do oka na płodność ludzi.

Nie ma żadnych danych klinicznych wskazujących na wpływ brynzolamidu lub tymololu na płodność mężczyzn lub kobiet po podaniu doustnym. Nie należy spodziewać się oddziaływań na płodność mężczyzn lub kobiet w związku ze stosowaniem produktu AZARGA.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy AZARGA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przejściowo niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli po zakropleniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługiwanie maszyny musi odczekać, aż powróci ostrość widzenia.

Inhibitory anhidrazy węglanowej mogą upośledzać zdolność do wykonywania prac wymagających zwiększonej uwagi i (lub) koordynacji ruchowej (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były niewyraźne widzenie, podrażnienie oka i ból oka, występowały one u około 2 do 7% pacjentów.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniżej omówiono działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu dla produktu AZARGA oraz pojedynczych składników produktu, bryzanolidu i tymololu; zaklasyfikowano je według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja Organów i Narządów	Preferowany termin wg MedDRA (v. 18.0)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Częstość nieznana: zapalenie nosa i gardła ³ , zapalenie gardła ³ , zapalenie zatok ³ , nieżyt nosa ³
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: zmniejszenie liczby krwinek białych ¹ Częstość nieznana: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych ³ , zwiększenie stężenia chlorków we krwi ³
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana: anafilaksja ² , wstrząs anafilaktyczny ¹ , ogólnoustrojowe reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy ² , ograniczoną lub uogólnioną wysypkę ² , nadwrażliwość ¹ , pokrzywkę ² , świąd ²
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana: hipoglikemia ²
Zaburzenia psychiczne	Rzadko: bezsenność ¹ Częstość nieznana: halucynacje ² , depresja ¹ , utrata pamięci ² , apatia ³ , nastrój depresyjny ³ , zmniejszenie libido ³ , koszmary senne ^{2,3} , nerwowość ³
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zaburzenia smaku ¹ Częstość nieznana: niedokrwienie mózgu ² , incydent mózgowo-naczyniowy ² , omdlenia ² , nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów nużliwości mięśni (myasthenia gravis) ² , senność ³ , dysfunkcja ruchowa ³ , amnezja ³ , upośledzenie pamięci ³ , parestezje ^{2,3} , drżenie ³ , niedoczulica ³ , brak smaku ³ , zawroty głowy ¹ , bóle głowy ¹

Zaburzenia oka	<u>Często</u>: punktowate zapalenie rogówki¹, niewyraźne widzenie,¹ ból oka¹, podrażnienie oka¹ <u>Niezbyt często</u>: zapalenie rogówki^{1,2,3}, suchość oka¹, obecność przyżyciowego zabarwienia rogówki¹, obecność wydzieliny w oku¹, świąd oka¹, uczucie obecności ciała obcego w oku¹, przekrwienie oka¹, przekrwienie spojówek¹ <u>Rzadko</u>: nadżerki rogówki¹, zaczerwienienie w komorze przedniej oka¹, światłowstręt¹, zwiększone łzawienie¹, przekrwienie twardówki¹, rumień powiek¹, strupki na brzegach powiek¹ <u>Częstość nieznana</u>: zwiększona proporcja wielkości zagłębienia do wielkości tarczy nerwu wzrokowego³, odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracji² (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), keratopatia³, uszkodzenie nabłonka rogówki³, choroba nabłonka rogówki³, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego³, złogi w oku³, zabarwienie rogówki³, obrzęk rogówki³, zmniejszenie wrażliwości rogówki², zapalenie spojówek³, zapalenie gruczołów tarczowych³, podwójne widzenie^{2,3}, oślepienie³, fotopsja³, zmniejszenie ostrości widzenia³, upośledzenie widzenia¹, skrzydlik³, dyskomfort w oku³, suche zapalenie spojówki i rogówki³, osłabione czucie w oku³, zabarwienie twardówki³, torbiel podspojówkowa³, zaburzenia widzenia³, obrzęk oka³, alergia oka³, wypadanie rzęs³, choroba powiek³, obrzęk powiek¹, opadanie powiek²
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Częstość nieznana</u> : zawroty głowy ³ , szum w uszach ³
Zaburzenia serca	<u>Często</u>: zwolnienie akcji serca¹ <u>Częstość nieznana</u>: zatrzymanie serca², niewydolność serca², zastoinowa niewydolność serca², blok przedsionkowo-komorowy², zapaść sercowo-oddechowa³, dławica piersiowa³, bradykardia^{2,3}, nieregularna akcja serca³, arytmia^{2,3}, kołatanie serca^{2,3}, tachykardia³, zwiększenie częstości akcji serca³, ból w klatce piersiowej², obrzęk²
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często</u>: zmniejszenie ciśnienia krwi¹ <u>Częstość nieznana</u>: niedociśnienie², nadciśnienie³, zwiększenie ciśnienia krwi¹, zespół Raynauda², ziębnięcie dłoni i stóp²
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	<u>Niezbyt często</u>: kaszel¹ <u>Rzadko</u>: ból jamy ustnej i gardła¹, wodnisty nieżyt nosa¹ <u>Częstość nieznana</u>: skurcz oskrzeli² (głównie u pacjentów z już istniejącą chorobą skurczową oskrzeli), duszność¹, astma³, krwawienie z nosa¹, nadreaktywność oskrzeli³, podrażnienie gardła³, zatkanie nosa³, przekrwienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych³, kapanie z nosa³, chrapanie³, suchość nosa³
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Częstość nieznana</u> : wymioty ^{2,3} , bóle w nadbrzuszu ¹ , bóle brzucha ² , biegunka ¹ , suchość błony śluzowej jamy ustnej ¹ , nudności ¹ , zapalenie przełyku ³ , niestrawność ^{2,3} , dyskomfort w nadbrzuszu ³ , dyskomfort w żołądku ³ , częste ruchy jelita grubego ³ , choroba żołądka i jelit ³ , upośledzenie czucia w jamie ustnej ³ , parestezje w jamie ustnej ³ , wzdęcia z oddawaniem wiatrów ³
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Częstość nieznana</u> : nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ³
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Częstość nieznana</u> : zespół Stevensa-Johnsona (SJS)/ toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4), pokrzywka ³ , wysypka plamkowo-grudkowata ³ , świąd uogólniony ³ , uczucie napięcia skóry ³ , zapalenie skóry ³ , łysienie ¹ , wysypka łuszczykopodobna lub zaostrenie łuszczycy ² , wysypka skórna ¹ , rumień ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Częstość nieznana</u> : bóle mięśni ¹ , skurcze mięśni ³ , bóle stawów ³ , ból pleców ³ , bóle kończyn ³

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Niezbyt często:</u> obecność krwi w moczu ¹ <u>Częstość nieznana:</u> ból nerek ³ , częstomocz ³
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Częstość nieznana:</u> zaburzenia wzrodu ³ , zaburzenie czynności seksualnych ² , zmniejszenie libido ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Niezbyt często:</u> złe samopoczucie ^{1,3} <u>Częstość nieznana:</u> ból w klatce piersiowej ¹ , ból ³ , zmęczenie ¹ , osłabienie mięśni ^{2,3} , dyskomfort w klatce piersiowej ³ , uczucie roztrzęsienia ³ , drażliwość ³ , obrzęki obwodowe ³ , pozostałości leku ³
Badania diagnostyczne	<u>Niezbyt często:</u> zwiększenie stężenia potasu we krwi ¹ , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi ¹

¹ działania niepożądane produktu Azarga

² dodatkowe działania niepożądane obserwowane dla tymololu stosowanego w monoterapii

³ dodatkowe działania niepożądane obserwowane dla brynzolamidu stosowanego w monoterapii

Charakterystyka wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia smaku (gorzki lub nietypowy smak w jamie ustnej po zakropleniu) były najczęściej opisywanymi ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem produktu AZARGA w trakcie badań klinicznych. Działania te były prawdopodobnie spowodowane przenikaniem kropli z oczu do nosogardzieli przez kanał nosowo-lzowy i zależne od brynzolamidu. Zatkanie kanału nosowo-lzowego lub delikatne zamknięcie powieki po zakropleniu może pomóc w zmniejszeniu częstości występowania tego działania niepożądanego (patrz punkt 4.2).

Produkt AZARGA zawiera brynzolamid, będący sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej, który wchłania się ogólnie. Ze stosowaniem inhibitorów anhidrazy węglanowej o działaniu ogólnym wiąże się działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, układu nerwowego, układu krwiotwórczego, nerek i zaburzenia metaboliczne. Podczas miejscowego stosowania inhibitorów anhidrazy węglanowej mogą występować działania niepożądane tego samego rodzaju, jak te, które dotyczą inhibitorów anhidrazy węglanowej przyjmowanych doustnie.

Tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Może to powodować podobne działania niepożądane jak obserwowane w przypadku leków beta-adrenolitycznych podawanych ogólnoustrojowo. Wymienione reakcje niepożądane obejmują reakcje obserwowane dla całej grupy leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka. Dodatkowe działania niepożądane, związane ze indywidualnym stosowaniem poszczególnych składników, jakie mogą wystąpić podczas stosowania produktu AZARGA, wymieniono w tabeli powyżej. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu AZARGA u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przypadkowego połknięcia, mogą wystąpić objawy przedawkowania zależne od blokady receptorów beta-adrenergicznych, obejmujące bradykardię, niedociśnienie tętnicze, niewydolność serca i skurcz oskrzeli.

W przypadku przedawkowania produktu AZARGA krople do oczu leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Ze względu na działanie brynzolamidu mogą wystąpić zaburzenia równowagi elektrolitowej, rozwój kwasicy, a także możliwe są działania niepożądane ze strony układu nerwowego. Konieczne jest monitorowanie stężeń elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu) i wartości pH krwi. Wyniki badań wskazują, że tymolol nie poddaje się łatwo dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki okulistyczne, Leki przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt AZARGA zawiera dwie substancje czynne: brynzolamid i maleinian tymololu. Te dwa składniki zmniejszają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang.: IOP) poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, za pośrednictwem różnych mechanizmów działania. Połączony efekt działania obu substancji czynnych powoduje dodatkowe zmniejszenie IOP w porównaniu z leczeniem przy pomocy każdej z nich stosowanej osobno.

Brynzolamid jest silnym inhibitorem ludzkiej anhidrazy węglanowej II (ang.: CA-II), izoenzymu przeważającego w oku. Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, przypuszczalnie poprzez spowolnienie wytwarzania jonów wodorowęglanowych i w następstwie tego zmniejszenie transportu sodu i płynów.

Tymolol jest nieselektywnym lekiem blokującym receptory adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na serce i działania stabilizującego błony komórkowe. Badania tonograficzne i fluorofotometryczne prowadzone u człowieka wskazują, że główne działanie tymololu jest związane ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej oraz niewielkim zwiększeniem jej odpływu.

Działanie farmakodynamiczne

Efekty kliniczne

W dwunastomiesięcznym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, którzy, w opinii badacza, mogliby odnieść korzyść z leczenia skojarzonego i u których wartości wyjściowe IOP wynosiły 25 do 27 mmHg, średnie obniżenie IOP po stosowaniu produktu AZARGA dwa razy na dobę, wynosiło 7 do 9 mmHg. Spośród wszystkich punktów czasowych zebranych ze wszystkich wizyt lekarskich wykazano nie gorszą skuteczność (ang.: *non-inferiority*) produktu AZARGA w porównaniu z dorzolamidem 20 mg/ml + tymololem 5 mg/ml w zakresie średniego obniżenia IOP.

W sześciomiesięcznym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe IOP wynosiły 25 do 27 mmHg, średnie obniżenie IOP po stosowaniu produktu AZARGA dwa razy na dobę, wynosiło 8 do 9 mmHg i było do 3 mmHg większe niż po stosowaniu brynzolamidu 10 mg/ml dwa razy na dobę oraz do 2 mmHg większe niż po stosowaniu tymololu 5 mg/ml dwa razy na dobę. Spośród wszystkich punktów czasowych zebranych ze wszystkich wizyt lekarskich wykazano

statystycznie większe średnie obniżenie IOP w porównaniu zarówno do brynzolamidu jak i do tymololu.

W trzech kontrolowanych badaniach klinicznych, dyskomfort w oku po zakropleniu produktu AZARGA był znacząco mniejszy niż po stosowaniu dorzolamidu 20 mg/ml + tymololu 5 mg/ml.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu miejscowym do oka, brynzolamid i tymolol wchłaniają się przez rogówkę i przenikają do krążenia układowego. W badaniu farmakokinetycznym, zdrowi ochotnicy otrzymywali doustnie brynzolamid w dawce 1 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, w celu skrócenia czasu koniecznego dla uzyskania stanu stacjonarnego, przed rozpoczęciem podawania produktu AZARGA. Po podawaniu dwa razy na dobę przez 13 tygodni produktu AZARGA, stężenia brynzolamidu w krwinkach czerwonych wynosiły średnio $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ i $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ odpowiednio po 4, 10 i 15 tygodniach, co wskazywało na utrzymywanie się stężeń brynzolamidu w stanie stacjonarnym.

Po podawaniu produktu AZARGA średnie wartości C_{max} i $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ w stanie stacjonarnym dla tymololu w osoczu były odpowiednio o 27% i 28% mniejsze (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$) w porównaniu z podawaniem tymololu 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). Mniejsza ogólnoustrojowa ekspozycja na tymolol podczas podawania produktu AZARGA nie ma znaczenia klinicznego. Po podaniu produktu AZARGA, średnie wartości C_{max} dla tymololu były osiągane w ciągu $0,79 \pm 0,45$ godzin.

Dystrybucja

Wiązanie brynzolamidu z białkami osocza jest umiarkowane (około 60%). Ze względu na swoje duże powinowactwo do CA-II, a mniejszym stopniu do CA-I, brynzolamid w znacznym stopniu przechodzi do erytrocytów. N-dezetylobrynzolamid, aktywny metabolit brynzolamidu, również gromadzi się w erytrocytach gdzie wiąże się głównie z CA-I. Powinowactwo brynzolamidu i jego metabolitu do erytrocytów i tkanek zawierających CA przyczynia się do występowania małych stężeń w osoczu.

Dane uzyskane w badaniach dystrybucji w tkankach oka u królików wykazały występowanie tymololu w stężeniach oznaczalnych w cieczy wodnistej w okresie do 48 godzin od podania produktu AZARGA. W stanie stacjonarnym tymolol można oznaczyć u ludzi w osoczu w ciągu 12 godzin od podania produktu AZARGA.

Metabolizm

Szlaki metaboliczne brynzolamidu obejmują N-dealkilację, O-dealkilację oraz utlenianie bocznego łańcucha N-propylowego. N-dezetylobrynzolamid jest głównym metabolitem brynzolamidu powstającym u człowieka, który również wiąże się z CA-I w obecności brynzolamidu i gromadzi w erytrocytach. Badania *in vitro* wskazują, że metabolizm brynzolamidu przebiega głównie przy udziale CYP3A4 a także co najmniej czterech innych izoenzymów (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9).

Tymolol jest metabolizowany dwiema drogami. Pierwsza prowadzi do powstania etanolaminowego łańcucha bocznego w pierścieniu tiadiazolowym, a druga do wytworzenia etanolowego łańcucha bocznego przy atomie azotu pierścienia morfolinowego oraz dodatkowego podobnego łańcucha bocznego z grupą karbonylową, sąsiadującego z atomem azotu. Metabolizm tymololu zachodzi głównie przy udziale CYP2D6.

Eliminacja

Brynzolamid jest eliminowany głównie przez wydalanie nerkowe (w przybliżeniu 60%). Około 20% dawki jest wydalane z moczem w postaci metabolitów. Brynzolamid i N-dezetylobrynzolamid są

głównymi metabolitami obecnymi w moczu, ponadto, w ilościach śladowych (<1%) obecne są w moczu metabolity N-dezmetoksypropylowe i O-dezmetylowe.

Tymolol i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki. Około 20% dawki tymololu jest wydalone z moczem w formie niezmienionej, a pozostała część w formie metabolitów. Wartość $t_{1/2}$ tymololu w osoczu po podaniu produktu AZARGA wynosi 4,8 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brynzolamid

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu jednorazowym, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości i działania miejscowo drażniącego na oko nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka podczas stosowania brynzolamidu.

Badania toksycznego wpływu na rozwój, prowadzone na królikach z zastosowaniem doustnych dawek brynzolamidu do 6 mg/kg mc./dobę (214 razy większych od zalecanej dobowej dawki klinicznej 28 µg/kg mc./dobę, nie ujawniły żadnego wpływu na rozwój płodów, mimo znaczącej toksyczności u matek. W podobnych badaniach prowadzonych na szczurach obserwowano niewielkie zmniejszenie kostnienia czaszki i mostka u płodów matek otrzymujących brynzolamid w dawce 18 mg/kg mc./dobę (642 razy większej od zalecanej dobowej dawki klinicznej), ale nie w dawce 6 mg/kg mc./dobę.

Obserwowane zmiany występowały przy podawaniu brynzolamidu w dawkach powodujących kwasicę metaboliczną oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała matek i zmniejszenie masy ciała płodów. Zależne od dawki spadki masy ciała płodów, obserwowane u potomstwa matek otrzymujących brynzolamid doustnie, występowały z nasileniem, od niewielkiego (około 5-6%) przy 2 mg/kg mc./dobę, do niemal 14% przy 18 mg/kg mc./dobę. W okresie laktacji dawką niepowodującą działań niepożądanych u potomstwa było 5 mg/kg/dobę.

Tymolol

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu jednorazowym, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości i działania miejscowo drażniącego na oko nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka podczas stosowania tymololu. Badania toksycznego wpływu tymololu na reprodukcję, ujawniły opóźnienie kostnienia u płodów szczurów przy braku niekorzystnego wpływu na rozwój pourodzeniowy (po stosowaniu dawek 50 mg/kg/dobę lub 3 500 razy przekraczających dobową dawkę kliniczną 14 µg/kg mc./dobę) i zwiększenie resorpcji płodów u królików (po stosowaniu dawek 90 mg/kg mc./dobę lub 6 400 razy przekraczających dobową dawkę kliniczną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Mannitol (E421)
Karbopol 974P
Tyloksapol
Disodu edetynian
Sodu chlorek
Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

4 tygodnie od pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste, okrągłe butelki o pojemności 5 ml, wykonane z polietylenu o małej gęstości, zaopatrzone w polipropylenową nakrętkę, zawierające 5 ml zawiesiny.

Pudełka tekturowe zawierające 1 lub 3 butelki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

EU/1/08/482/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 listopada 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 sierpnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Niemcy

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

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD)- o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ 5 ml + PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE 3 BUTELKI 5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina
brynzolamid/tymolol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu i 5 mg tymololu (w postaci maleinianu tymololu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: benzalkoniowy chlorek, mannitol (E421), karbopol 974P, tyloksapol, disodu edetynian, sodu chlorek, kwas solny lub sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), wodę oczyszczoną.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Krople do oczu, zawiesina

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Dokładnie wstrząsnąć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania do oczu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Wyrzucić po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia.
Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

azarga

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AZARGA 10 mg/ml + 5 ml/ml, krople do oczu
brynzolamid/tymolol
Do stosowania do oczu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Wyrzucić po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia.
Data otwarcia:

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml krople do oczu, zawiesina brynzolamid/tymolol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek AZARGA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AZARGA
3. Jak stosować lek AZARGA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AZARGA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek AZARGA i w jakim celu się go stosuje

Lek AZARGA zawiera dwie substancje czynne, brynzolamid i tymolol, które współdziałając ze sobą obniżają ciśnienie wewnątrz oka.

AZARGA jest lekiem stosowanym w leczeniu wysokiego ciśnienia wewnątrz oka, nazywanego jaskrą lub nadciśnieniem ocznym, u pacjentów w wieku powyżej 18 lat, u których wysokie ciśnienie wewnątrz oka nie może być skutecznie kontrolowane lekiem z jedną substancją.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AZARGA

Kiedy nie stosować leku AZARGA

- Jeśli pacjent ma uczulenie na brynzolamid, leki zwane sulfonamidami (np. leki stosowane w leczeniu cukrzycy, zakażeń, a także leki moczopędne, czyli tzw. leki odwadniające, tymolol, leki beta-adrenolityczne, czyli leki stosowane do leczenia wysokiego ciśnienia krwi i chorób serca) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości choroby układu oddechowego takie jak: astma, ciężkie długotrwałe obturacyjne zapalenie oskrzeli (ciężka choroba płuc, która może powodować świszczący oddech, trudności w oddychaniu i (lub) długotrwały kaszel) lub jakiegokolwiek inne zaburzenia oddychania,
- Jeśli u pacjenta występuje ciężki katar sienny.
- Jeśli u pacjenta występuje wolna czynność serca, niewydolność serca lub zaburzenia rytmu serca (nieregularne bicie serca),
- Jeśli u pacjenta występuje zbyt duże zakwaszenie krwi (stan zwany kwasicą hipercloremiczną),
- Jeśli u pacjenta występują ciężkie schorzenia nerek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek AZARGA tylko należy stosować zakraplając go do własnego oka (oczu).

Jeśli wystąpią objawy ciężkich odczynów lub nadwrażliwości, należy przerwać używanie produktu i poinformować o tym lekarza.

Przed rozpoczęciem stosowania leku AZARGA, należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wymienionych poniżej stanach chorobowych, jeśli występują one obecnie lub występowały w przeszłości.

- choroba wieńcowa (objawy mogą obejmować ból w klatce piersiowej lub osłabienie, trudności w oddychaniu, duszność), niewydolność serca, niskie ciśnienie krwi
- zaburzenia rytmu serca, takie jak wolna akcja serca
- zaburzenia oddychania, astma lub przewlekła obturacyjna choroba płuc
- choroby z zaburzonym krążeniem krwi (takie jak choroba Raynauda lub zespół Raynauda)
- cukrzyca, ponieważ tymolol może maskować objawy obniżonego stężenia cukru we krwi
- nadczynność tarczycy, ponieważ tymolol może maskować oznaki i objawy choroby tarczycy
- osłabienie mięśni (myasthenia gravis)
- przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować lekarza o stosowaniu leku AZARGA ponieważ tymolol może zmieniać działanie niektórych leków znieczulających
- jeśli u pacjenta występuje lub występowała atopia (skłonność do reakcji alergicznych) i ciężkie reakcje alergiczne, może on być bardziej wrażliwy na wystąpienie reakcji alergicznej podczas stosowania leku AZARGA, a adrenalina może okazać się nieskuteczna w leczeniu tej reakcji alergicznej. Dlatego też, podczas stosowania jakiegokolwiek innego leczenia, należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o stosowaniu leku AZARGA
- jeśli u pacjenta występują schorzenia wątroby.
- jeśli u pacjenta występuje suchość oka lub ma on zaburzenia rogówki.
- jeśli u pacjenta występują schorzenia nerek
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub złuszczenie się skóry, powstawanie pęcherzy i (lub) owrzodzeń w jamie ustnej po zastosowaniu leku AZARGA lub innych powiązanych leków.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując AZARGA:

W związku z leczeniem brynzolamidem zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka. Należy odstawić lek AZARGA i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną w przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórными opisanymi w punkcie 4.

Dzieci i młodzież

Lek AZARGA nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek AZARGA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

AZARGA może zmieniać działanie innych jednocześnie przyjmowanych leków lub leki te mogą zmieniać działanie leku AZARGA; dotyczy to również innych leków stosowanych w leczeniu jaskry. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu lub zamiarze przyjmowania innych leków obniżających ciśnienie krwi, takich jak leki parasympatikomimetyczne i guanetydyna, innych leków stosowanych w leczeniu chorób serca, w tym chinidyny (stosowanej w leczeniu chorób serca i niektórych rodzajów malarii), amiodaronu lub innych leków stosowanych do leczenia zaburzeń rytmu serca i glikozydów stosowanych w leczeniu niewydolności serca. Należy również poinformować lekarza o przyjmowaniu lub zamiarze przyjmowania leków przeciwcukrzycowych, leków stosowanych w chorobie wrzodowej żołądka, leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, antybiotyków lub leków przeciwdepresyjnych, takich jak fluoksetyna i paroksetyna.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu innych inhibitorów anhidrazy węglanowej (acetazolamidu lub dorzolamidu).

Zgłaszane były sporadyczne przypadki powiększenia źrenicy, kiedy produkt Azagra przyjmowany był razem z adrenaliną (epinefryną).

Ciąża i karmienie piersią

Leku AZARGA nie należy stosować jeśli pacjentka jest w ciąży lub może być ciężą, o ile lekarz nie uzna tego za niezbędne. Przed zastosowaniem leku AZARGA należy skonsultować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka karmi piersią, nie może stosować leku AZARGA; tymolol może przenikać do mleka. Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wolno prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn dopóki nie powróci ostrość widzenia. Przez pewien czas po zakropleniu leku AZARGA widzenie może być niewyraźne.

Jedna z substancji czynnych leku może zaburzać zdolność do wykonywania prac wymagających zwiększonej uwagi i (lub) koordynacji ruchowej. Jeśli zaburzenia takie wystąpią należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w ruchu.

AZARGA zawiera benzalkoniowy chlorek

Lek zawiera 3,34 µg chlorku benzalkoniowego w każdej kropli (= 1 dawka) co odpowiada 0,01% lub 0,1 mg/ml.

Lek AZARGA zawiera konserwant (chlorek benzalkoniowy), który może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropleniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem. Chlorek benzalkoniowy może powodować także podrażnienie oczu, zwłaszcza u osób z zespołem suchego oka lub zaburzeniami dotyczącymi rogówki (przezroczystej warstwy z przodu oka). W razie wystąpienia nieprawidłowych odczuć w obrębie oka, kłucia lub bólu w oku po zastosowaniu leku, należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek AZARGA

Ten lek należy zawsze stosować według zaleceń lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W razie zamiany innego leku stosowanego w leczeniu jaskry na lek AZARGA, należy przerwać stosowanie tego leku, a stosowanie leku AZARGA rozpocząć następnego dnia. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki zakraplacza i zawiesziny, należy zachować ostrożność, aby nie dotykać końcówką zakraplacza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni. Butelkę należy przechowywać dokładnie zamkniętą, gdy nie jest używana.

Podane poniżej postępowanie jest przydatne dla ograniczenia ilości leku, który przenika do krwi po podaniu do oka:

- Trzymając zamknięte powieki lekko ucisnąć palcem kącik oka od strony nosa przez co najmniej 2 minuty.

Zalecana dawka to

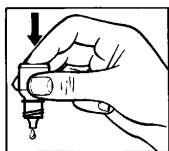
Jedna kropla do chorego oka lub oczu, dwa razy na dobę.

Lek AZARGA można stosować do obu oczu tylko po uzyskaniu takiego zalecenia od lekarza. Lek należy stosować tak długo, jak zaleci to lekarz.

Sposób stosowania



1



2



3

- Przygotować butelkę z lekiem AZARGA i lustro.
- Umyć ręce.
- Przed użyciem dokładnie wstrząsnąć.
- Odkręcić zakrętkę butelki. Jeśli po zdjęciu zakrętki kołnierz zabezpieczający jest poluzowany, należy usunąć go przed zastosowaniem leku.
- Odwróconą butelkę trzymać między kciukiem i palcami.
- Odchylić głowę do tyłu. Czystym palcem odciągnąć powiekę ku dołowi, tak by między gałką oczną a powieką utworzyła się „kieszonka”; do niej powinna trafić kropla (rysunek 1).
- Przybliżyć końcówkę butelki do oka. Dla ułatwienia można posłużyć się lustrem.
- Nie dotykać zakraplaczem oka ani powieki, okolic oka lub innych powierzchni. Może to doprowadzić do zakażenia kropli.
- Lekko nacisnąć dno butelki, aby spowodować wypłynięcie pojedynczej kropli leku AZARGA.
- Nie ścisnąć butelki; jest ona tak zaprojektowana, że wystarczy lekkie naciśnięcie dna (rysunek 2).
- Po zakropleniu leku AZARGA ucisnąć palcem kącik oka w okolicy nosa przez 2 minuty (rysunek 3). Pomoże to zapobiec przedostawaniu się leku AZARGA do całego organizmu.
- W przypadku stosowania kropli do obu oczu, należy powtórzyć postępowanie opisane powyżej w stosunku do drugiego oka.
- Bezpośrednio po użyciu leku zakręcić butelkę.
- Nową butelkę otwierać dopiero po całkowitym zużyciu zawartości poprzedniej butelki.

Jeżeli kropla nie trafi do oka należy powtórzyć próbę zakroplenia.

Jeżeli pacjent stosuje inne krople lub maści do oczu, to każdy z leków należy podawać oddzielnie, z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy. Maści do oczu powinny być podawane jako ostatnie.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku AZARGA należy przemyć oczy ciepłą wodą. Nie zakraplać więcej leku, aż do ustalonej pory podania następnej dawki. Wynikiem przedawkowania może być zwolnienie akcji serca, zmniejszenie ciśnienia krwi, niewydolność serca, trudności w oddychaniu, zaburzenia układu nerwowego.

W przypadku pominięcia zastosowania leku AZARGA należy przyjąć następną dawkę zgodnie z planem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia dawki pominiętej. Nie stosować dawki większej niż jedna kropla do oka (oczu) dwa razy na dobę.

W przypadku przerwania stosowania leku AZARGA bez konsultacji z lekarzem, ciśnienie wewnętrzne oka przestanie być kontrolowane, co może prowadzić do utraty wzroku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku AZARGA i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną w przypadku zauważenia któregokolwiek z następujących objawów:

- silne zaczerwienienie i swędzenie oka, czerwonawe, niewypukłe plamy o kształcie okrągłym lub przypominającym tarczę strzelniczą występujące na tułowi, często z pęcherzami w środku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i oczach. Te ciężkie wysypki skórne może poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).

Zazwyczaj można kontynuować stosowanie kropli, chyba, że działania niepożądane są ciężkie. W razie obaw należy porozumieć się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy przerywać stosowania leku AZARGA bez wcześniejszego porozumienia z lekarzem.

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- **Objawy ze strony oczu:** powierzchowne zapalenie oka, niewyraźne widzenie; podmiotowe i przedmiotowe objawy podrażnienia oka, (np. pieczenie, kłucie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie), ból oka.
- **Objawy ogólne:** zwolnienie akcji serca, zaburzenia smaku.

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- **Objawy ze strony oczu:** owrzodzenie rogówki (uszkodzenie przedniej warstwy gałki ocznej), powierzchowne zapalenie gałki ocznej z uszkodzeniem jej powierzchni, stan zapalny wewnątrz oka, przebarwienie rogówki, nietypowe czucie w oczach, wydzielina z oka, suchość oka, zmęczenie oczu, świąd oka, zaczerwienienie oka, zaczerwienienie powieki.
- **Objawy ogólne:** zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie ciśnienia krwi, kaszel, obecność krwi w moczu, osłabienie ciała.

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób)

- **Objawy dotyczące oka:** choroba rogówki, światłowstręt, zwiększone łzawienie, strupki na brzegach powiek.
- **Objawy ogólne:** trudności w zasypianiu (bezsenność), ból gardła, wyciek z nosa.

Częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych)

- **Objawy ze strony oczu:** alergia w obrębie oka, zaburzenia widzenia, uszkodzenie nerwu wzrokowego, zwiększone ciśnienie w oku, złogi na powierzchni oka, zmniejszenie czucia oka, zapalenie lub zakażenie spojówki (białej części oka), nieprawidłowe, podwójne lub ograniczone widzenie, zwiększone zabarwienie oka, zgrubienie spojówki, obrzęk oka, wrażliwość na światło, zmniejszony wzrost lub liczba rzęs, opadanie górnych powiek (powodujące częściowe przymknięcie oka), zapalenie powiek i gruczołów powiekowych, zapalenie rogówki i odklejenie po zabiegu filtracji warstwy zawierającej naczynia krwionośne znajdującej się pod siatkówką, co może spowodować zaburzenia widzenia, zmniejszenie wrażliwości rogówki.
- **Objawy ogólne:** czerwonawe, niewypukłe plamy o kształcie okrągłym lub przypominającym tarczę strzelniczą występujące na tułowi, często z pęcherzami w środku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i oczach, które może poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne. Te ciężkie wysypki skórne mogą zagrażać życiu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- **Serce i układ krążenia:** zmiany w częstości i rytmie serca, zwolnienie akcji serca, kołatanie serca, choroba związana z zaburzeniami rytmu serca, nieprawidłowe przyspieszenie akcji serca, ból w klatce piersiowej, osłabiona czynność serca, atak serca, zatrzymanie serca, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie dopływu krwi do mózgu, udar, obrzęki (zatrzymanie płynów), zastoinowa niewydolność serca (choroba serca ze skróceniem oddechu oraz obrzękiem kostek i nóg wywołanym nagromadzeniem płynów), obrzęki kończyn, niskie ciśnienie krwi,

odbarwienie palców oraz niekiedy innych części ciała (zespół Raynauda), ziębnienie dłoni i stóp.

- **Układ oddechowy:** skurcz dróg oddechowych płuc (głównie u pacjentów ze wcześniej istniejącą chorobą), skrócenie oddechu lub trudności w oddychaniu, objawy przeziębieniowe, uczucie zatkania górnych dróg oddechowych, zakażenie zatok, chrapanie, obrzęk śluzówki nosa, suchość nosa, krwawienia z nosa, astma, podrażnienie gardła.
- **Układ nerwowy i dolegliwości ogólne:** halucynacje, depresja, koszmary senne, utrata pamięci, bóle głowy, nerwowość, drażliwość, męczliwość, dreszcze, nieprawidłowe samopoczucie, utrata przytomności, zawroty głowy, senność, uogólnione lub ciężkie osłabienie, nietypowe odczucia takie jak ciarki i mrowienie.
- **Przewód pokarmowy:** nudności, wymioty, biegunka, gromadzenie gazów w jelitach lub dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie gardła, suchość lub nieprawidłowe czucie w jamie ustnej, niestrawność, ból żołądka.
- **Krew:** nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia chlorków we krwi lub zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi.
- **Alergia:** nasilenie objawów alergicznych, uogólnione reakcje alergiczne obejmujące obrzęk skóry występujący na obszarach takich jak twarz i kończyny, mogący powodować zatkanie dróg oddechowych oraz trudności w przełykaniu i oddychaniu, dreszcze, ograniczoną lub uogólnioną wysypkę, świąd, ciężkie i nagłe reakcje alergiczne zagrażające życiu.
- **Uszy:** dzwonięcie w uszach, uczucie wirowania lub zawroty głowy.
- **Skóra:** zaczerwienienie lub zapalenie skóry, wysypka, nietypowe lub upośledzone czucie skóry, utrata włosów, wysypka o biało-srebrnym zabarwieniu (przypominająca łuszczycę) lub pogorszenie łuszczycy.
- **Układ mięśniowy:** uogólniony ból pleców, stawów lub mięśni niespowodowany ćwiczeniami, skurcze mięśni, bóle kończyn, osłabienie mięśni/męczliwość, nasilenie oznak i objawów miastenii (choroba mięśni).
- **Nerki:** ból nerek odczuwany jako ból w dole pleców, częste oddawanie moczu.
- **Układ rozrodczy:** zaburzenia czynności płciowych, zmniejszenie popędu płciowego, zmniejszenie męskiej sprawności płciowej.
- **Metabolizm:** niskie stężenie cukru we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek AZARGA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku tekturowym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga żadnych szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Aby zapobiec zakażeniom butelkę należy wyrzucić po upływie 4 tygodni od jej pierwszego otwarcia i rozpocząć stosowanie nowej. Datę otwarcia butelki należy zapisać w przeznaczonym do tego miejscu na etykiecie butelki i na pudełku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek AZARGA

- Substancjami czynnymi leku są brynzolamid i tymolol. Jeden ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu i 5 mg tymololu (w formie maleinianu).
- Pozostałe składniki to: benzalkoniowy chlorek (patrz punkt 2 „AZARGA zawiera benzalkoniowy chlorek”), karbopol 974P, disodu edetynian, mannitol (E421), woda oczyszczona, sodu chlorek, tyloksapol, kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu. Do leku dodano niewielką ilość kwasu solnego lub wodorotlenku sodu do ustalenia właściwej kwasowości (wartości pH).

Jak wygląda lek AZARGA i co zawiera opakowanie

AZARGA jest płynem (białą lub prawie białą zawiesiną), dostarczany w opakowaniach zawierających jedną lub trzy plastikowe butelki z zakrętką, o pojemności 5 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Niemcy

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

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Cranach Pharma GmbH
Tel: +49 40 3803837-10

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.europa.eu>