

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 wydalane 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 nieleczony 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 typowe dla wszystkich sulfonamidów, ponieważ ulega on ogólnoustrojowemu wchłanianiu.

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.

Oslabienie 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 alergeny 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 anhydryzy 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, bryzolanamidu i tymololu; zaklasyfikowano je według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) 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	<u>Częstość nieznana</u> : zapalenie nosa i gardła ³ , zapalenie gardła ³ , zapalenie zatok ³ , niezbyt nosa ³
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Niezbyt często</u> : zmniejszenie liczby krwinek białych ¹ <u>Częstość nieznana</u> : zmniejszenie liczby krwinek czerwonych ³ , zwiększenie stężenia chlorków we krwi ³
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Częstość nieznana</u> : 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	<u>Częstość nieznana</u> : hipoglikemia ²
Zaburzenia psychiczne	<u>Rzadko</u> : bezsenność ¹ <u>Częstość nieznana</u> : depresja ¹ , utrata pamięci ² , apatia ³ , nastrój depresyjny ³ , zmniejszenie libido ³ , koszmary senne ^{2,3} , nerwowość ³
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> : zaburzenia smaku ¹ <u>Częstość nieznana</u> : 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	<p><u>Często</u>: punktowate zapalenie rogówki¹, niewyraźne widzenie,¹ ból oka¹, podrażnienie oka¹</p> <p><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</p> <p><u>Rzadko</u>: nadżerki rogówki¹, zaczerwienienie w komorze przedniej oka¹, światłowstręt¹, zwiększone łzawienie¹, przekrwienie twardówki¹, rumień powiek¹, strupki na brzegach powiek¹</p> <p><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 tarczokowych³, 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, alergja oka³, wypadanie rzęs³, choroba powiek³, obrzęk powiek¹, opadanie powiek²</p>
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Częstość nieznana</u> : zawroty głowy ³ , szum w uszach ³
Zaburzenia serca	<p><u>Często</u>: zwolnienie akcji serca¹</p> <p><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</p>
Zaburzenia naczyniowe	<p><u>Niezbyt często</u>: zmniejszenie ciśnienia krwi¹</p> <p><u>Częstość nieznana</u>: niedociśnienie², nadciśnienie³, zwiększenie ciśnienia krwi¹, zespół Raynauda², ziębnięcie dłoni i stóp²</p>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	<p><u>Niezbyt często</u>: kaszel¹</p> <p><u>Rzadko</u>: ból jamy ustnej i gardła¹, wodnisty nieżyt nosa¹</p> <p><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</p>
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> : pokrzywka ³ , wysypka plamkowo-grudkowata ³ , świąd uogólniony ³ , uczucie napięcia skóry ³ , zapalenie skóry ³ , łysienie ¹ , wysypka łuszczycopodobna 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 wzdru 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-łzowy i zależne od brynzolamidu. Zatkanie kanału nosowo-łzowego 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 wiążą 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 Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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 7 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 zakropieniu 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 osiągnięte 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 wydalane są głównie przez nerki. Około 20% dawki tymololu jest wydalane 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 konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają występowania 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 konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości 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 3500 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 6400 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, (typu „drop-tainer”), 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**

06/2018

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