

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, suspenze

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml suspenze obsahuje brinzolamidum 10 mg a timololum 5 mg (ve formě timololi maleas).

### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml suspenze obsahuje 0,10 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, suspenze (oční kapky)

Bílá až naředlá homogenní suspenze, pH 7,2 (přibližně).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Snížení nitroočního tlaku (IOP) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, u kterých monoterapie neposkytuje dostatečné snížení IOP (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

#### Použití u dospělých včetně starších pacientů

Dávka je jedna kapka přípravku AZARGA do spojivkového vaku postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

Při použití nasolakrimální okluze nebo při zavření víček se snižuje systémová absorpce. To může vést ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení lokální aktivity (viz bod 4.4).

Při vynechání jedné dávky by měla léčba pokračovat další plánovanou dávkou. Dávka nemá překročit jednu kapku do postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

Nahrazuje-li se přípravkem AZARGA jiné oční antiglaukomatikum, má se podávání jiného léčivého přípravku ukončit a AZARGA se má začít podávat následující den.

#### Zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku AZARGA u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### *Porucha funkce jater a ledvin*

S přípravkem AZARGA nebo s očními kapkami s timololem 5 mg/ml nebyly provedeny žádné studie na pacientech se zhoršenou funkcí jater nebo ledvin. U pacientů se sníženou funkcí jater nebo lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba dávkování upravovat.

Přípravek AZARGA nebyl studován na pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin (s clearance kreatininu <30 ml/min.) nebo na pacientech s hyperchloremickou acidózou (viz bod 4.3). Protože brinzolamid a jeho hlavní metabolit se vylučují převážně ledvinami, je přípravek AZARGA kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Přípravek AZARGA se má používat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

### Způsob podání

Oční podání.

Pacienti by měli být upozorněni, aby lahvičku před použitím dobře protřepali. Pokud je po sejmutí víčka bezpečnostní kroužek uvolněný, je třeba jej před použitím přípravku odstranit.

Aby se zabránilo kontaminaci hrotu kapátka a suspenze, je třeba dbát na to, aby se hrot kapátka lahvičky nedotkl víčka, okolních tkání nebo jiných povrchů. Upozorněte pacienty, aby uchovávali lahvičku pevně uzavřenou, pokud ji právě nepoužívají.

Používá-li se více než jeden lokální oční léčivý přípravek, musí se léčivé přípravky podávat s odstupem alespoň 5 minut. Oční masti se mají aplikovat jako poslední.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na jiné betablokátory.
- Hypersenzitivita na sulfonamidy (viz bod 4.4).
- Reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně bronchiálního astmatu v současnosti či v anamnéze a závažná chronická obstrukční plicní nemoc.
- Sinusová bradykardie, syndrom chorého sinu, sinoatriální blokáda, atrioventrikulární blokáda druhého nebo třetího stupně nekontrolovaná kardiostimulátorem. Zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.
- Těžká alergická rýma.
- Hyperchloremická acidóza (viz bod 4.2).
- Těžká porucha funkce ledvin.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Systémové účinky

- Brinzolamid a timolol jsou absorbovány systémově. Vzhledem k beta-adrenergní složce s blokátorovým účinkem, timololu, se mohou objevit stejné typy kardiovaskulárních, plicních a jiných nežádoucích účinků jako při podávání systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků po topickém očním podání je nižší než u systémového podání. Snížení systémové absorpce viz bod 4.2.
- U pacientů používajících přípravek AZARGA se mohou objevit hypersenzitivní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), hlášené u sulfoderivátů, protože se tento přípravek vstřebává systémově. Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích a pozorně sledováni kvůli kožním reakcím. Pokud se vyskytnou známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, používání přípravku AZARGA má být ihned ukončeno.

### Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. s ischemickou chorobou srdeční, Prinzmetalovou anginou a srdečním selháním) a hypotenzí má být léčba betablokátory kriticky posouzena a zvážena léčba jinými léčivými látkami. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním je třeba sledovat možné známky zhoršení těchto onemocnění a nežádoucí účinky.

Vzhledem k negativně dromotropnímu účinku by měly být betablokátory podávány pacientům s atrioventrikulární bloádou prvního stupně pouze s opatrností.

### Cévní poruchy

Pacienty se závažnou poruchou periferního oběhu (např. s těžkou formou Raynaudovy nemoci nebo s Raynaudovým syndromem) je nutno léčit s opatrností.

### Hypertyreóza

Betablokátory mohou také maskovat známky hyperthyreózy.

### Svalová slabost

Bylo hlášeno, že beta-adrenergní blokátory umocňují svalovou slabost odpovídající určitým myastenickým příznakům (např. diplopie, ptóza a generalizovaná slabost).

### Respirační poruchy

Po podání některých očních betablokátorů byly hlášeny respirační reakce včetně úmrtí v důsledku bronchospasmu u pacientů s astmatem. Přípravek AZARGA je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou či středně závažnou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) a pouze v případech, kdy potenciální přínos léčby převažuje nad potenciálním rizikem.

### Hypoglykemie/diabetes mellitus

Betablokátory mají být podávány s opatrností u pacientů s výskytem spontánních hypoglykemií nebo u pacientů s labilním diabetem, protože betablokátory mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

### Poruchy acidobazické rovnováhy

AZARGA obsahuje brinzolamid, který patří mezi sulfonamidy. Po topickém podání se mohou objevit stejné typy nežádoucích účinků jako při podávání sulfonamidů. U perorálně podávaných inhibitorů karboanhydrázy byly hlášeny poruchy acidobazické rovnováhy. Tento léčivý přípravek se má používat s opatrností u pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin vzhledem k možnému riziku metabolické acidózy. Objeví-li se známky závažných účinků nebo přecitlivělosti, používání tohoto léčivého přípravku přerušete.

### Duševní bdělost

Perorální inhibitory karboanhydrázy mohou narušit schopnost vykonávat činnosti vyžadující duševní bdělost a/nebo fyzickou koordinaci. Přípravek AZARGA se vstřebává systémově, a proto k tomu může dojít i po lokálním podání.

### Anafylaktické reakce

Při léčbě betablokátory mohou být pacienti s atopií nebo těžkou anafylaktickou reakcí na různé alergeny v anamnéze reaktivnější na opakovanou expozici takovým alergenům a nemusí reagovat na obvyklé dávky adrenalinu používané pro léčbu anafylaktických reakcí.

## Odchlípení choroidey

Při podávání léků potlačujících tvorbu komorového moku (např. timololu, acetazolamidu) po filtračních výkonech bylo hlášeno odchlípení choroidey.

## Chirurgická anestezie

Oční přípravky blokující betareceptory mohou blokovat systémový účinek beta-agonistů, např. adrenalinu. Je-li pacient léčen timololem, musí o tom být informován anesteziolog.

## Souběžná léčba

Účinek na nitrooční tlak či známé účinky systémové betablokády mohou být potencovány, pokud je timolol podáván pacientům již léčeným systémovým betablokátozem. Odpověď těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat. Použití dvou topických beta-adrenergických blokátorů nebo dvou lokálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Existuje potenciál pro aditivní účinek u známých systémových účinků inhibice karboanhydrázy u pacientů léčených perorálním inhibitorem karboanhydrázy a přípravkem AZARGA. Souběžné podávání přípravku AZARGA a perorálních inhibitorů karboanhydrázy nebylo zkoumáno a nedoporučuje se (viz bod 4.5).

## Účinky na oči

S léčbou pacientů s pseudoexfoliativním glaukomem nebo pigmentovým glaukomem přípravkem AZARGA jsou jen omezené zkušenosti. Těmto pacientům má být věnována zvýšená pozornost a je doporučováno časté monitorování jejich IOP.

Přípravek AZARGA nebyl studován u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem a není u těchto pacientů doporučován.

Oční betablokátory mohou způsobit suchost očí. Pacienty s onemocněním rohovky je třeba léčit s opatrností.

Možný účinek brinzolamidu na endoteliální funkci rohovky nebyl zkoumán u pacientů s poškozenou rohovkou (především u pacientů s nízkým počtem buněk endotelu). Konkrétně nebyli studováni pacienti nosící kontaktní čočky a doporučuje se pečlivé monitorování těchto pacientů, když užívají brinzolamid, protože inhibitory karboanhydrázy mohou ovlivnit hydrataci rohovky. To může vést k dekompenzaci a edému rohovky a nošení kontaktních čoček může zvýšit riziko pro rohovku. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů s poškozenou rohovkou, jako jsou pacienti s cukrovkou nebo dystrofií rohovky.

Přípravek AZARGA lze používat při nošení kontaktních čoček za pečlivého sledování pacienta (viz níže pod „Benzalkonium-chlorid“).

## Benzalkonium-chlorid

AZARGA obsahuje benzalkonium-chlorid, který může vyvolávat podráždění oka, a o němž je známo, že zbarvuje měkké kontaktní čočky. Kontakt s měkkými kontaktními čočkami je třeba zamezit. Pacienti musí být poučeni, že si mají před aplikací přípravku AZARGA čočky vyjmout, vyčkat po napaní dávky přípravku 15 minut a teprve potom si čočky opět nasadit.

Rovněž bylo hlášeno, že benzalkonium-chlorid vyvolal tečkovitou keratopatii a/nebo toxickou ulcerativní keratopatii. Při častém nebo dlouhodobém používání je nutné pacienta pečlivě sledovat.

## Porucha funkce jater

Přípravek AZARGA se má používat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

U přípravku AZARGA nebyly provedeny žádné studie interakcí se specifickými léky.

AZARGA obsahuje brinzolamid, což je inhibitor karboanhydrázy, a i když je podáván topicky, absorbuje se systémově. U perorálních inhibitorů karboanhydrázy byly hlášeny poruchy acidobazické rovnováhy. U pacientů léčených přípravkem AZARGA je třeba vzít v úvahu možnost interakcí.

U pacientů užívajících perorální inhibitor karboanhydrázy a oční kapky s brinzolamidem existuje možnost přídatného účinku na známé systémové účinky inhibice karboanhydrázy. Souběžné podávání očních kapek obsahujících brinzolamid a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Mezi izoenzymy cytochromu P-450, odpovědné za metabolismus brinzolamidu, patří CYP3A4 (hlavní), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Předpokládá se, že inhibitory CYP3A4 jako ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir a troleandomycin budou inhibovat metabolismus brinzolamidu izoenzymem CYP3A4. Při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4 se doporučuje opatrnost. Akumulace brinzolamidu je však nepravděpodobná, protože hlavní cestu eliminace představuje vylučování ledvinami. Brinzolamid není inhibitorem izoenzymů cytochromu P-450.

Existuje potenciál pro aditivní účinky vedoucí k hypotenzii a/nebo k výrazné bradykardii, když se podává oční roztok betablokátorů souběžně s perorálními blokátory kalciových kanálů, blokátory beta-adrenergních receptorů, antiarytmiky (včetně amiodaronu), digitalisovými glykosidy, parasympatomimetiky nebo guanethidinem.

Betablokátoři mohou snížit odpověď na adrenalin používaný k léčbě anafylaktických reakcí. U pacientů s atopií nebo anafylaxií v anamnéze by se mělo postupovat se zvláštní opatrností (viz bod 4.4).

Při užívání betablokátorů se může zesílit hypertenzní reakce na náhlé vysazení klonidinu. Při souběžném používání tohoto léčivého přípravku s klonidinem se doporučuje postupovat s opatrností.

Při kombinované léčbě inhibitory CYP2D6 (např. chinidinem, fluoxetinem, paroxetinem) a timololem byla hlášena zvýšená systémová beta-blokáda (např. snížení srdeční frekvence, deprese). Doporučuje se postupovat s opatrností.

Betablokátoři mohou zvyšovat hypoglykemický účinek antidiabetik. Betablokátoři mohou maskovat známky a příznaky hypoglykemie (viz bod 4.4).

Příležitostně byla hlášena mydriáza v důsledku souběžného podávání očních betablokátorů a adrenalinu (epinefrinu).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

O použití očních přípravků s brinzolamidem nebo timololem u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie s brinzolamidem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podání (viz bod 5.3). Přípravek AZARGA by během těhotenství neměl být podáván, pokud to není absolutně nezbytné. Snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

V epidemiologických studiích nebyly zjištěny malformační účinky, ale při perorálním podávání betablokátorů bylo prokázáno riziko retardace intrauterinního růstu. Dále byly u novorozenců v případě podávání betablokátorů až do porodu pozorovány známky a příznaky betablokady (např. bradykardie, hypotenze, respirační distres a hypoglykémie). Pokud je přípravek AZARGA podáván až do porodu, musí být novorozenec během prvních dnů života pečlivě sledován.

### Kojení

Není známo, zda se brinzolamid z očního přípravku vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly, že se brinzolamid po perorálním podání vylučuje do mateřského mléka, viz bod 5.3.

Betablokatory se vylučují do mateřského mléka. Není však pravděpodobné, že by po terapeutických dávkách timololu v očních kapkách bylo v mateřském mléce přítomno dostatečné množství, které by mohlo způsobit klinické příznaky betablokady u kojence. Snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Riziko pro kojené dítě však nelze vyloučit. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit/nepoužívat léčbu přípravkem AZARGA, je nutné zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

### Fertilita

Studie hodnotící účinek topického očního podání přípravku AZARGA na fertilitu u člověka nebyly provedeny.

Neklinické údaje neprokazují žádný účinek brinzolamidu ani timololu na mužskou či ženskou fertilitu po perorálním podávání. Při použití přípravku AZARGA se nepředpokládají žádné účinky na mužskou či ženskou fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek AZARGA má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Schopnost řídit nebo obsluhovat stroje může být ovlivněna dočasně rozmazaným viděním nebo jinými vizuálními poruchami. Dojde-li při nakapání k rozmazanému vidění, musí pacient vyčkat, dokud se vidění opět neprojasní, a teprve potom může řídit nebo obsluhovat stroje.

Inhibitory karboanhydrázy mohou zhoršit schopnost provádět činnosti vyžadující duševní bdělost a/nebo fyzickou koordinaci (viz bod 4.4).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích byly nejčastějšími nežádoucími účinky rozmazané vidění, podráždění oka a bolest oka, které se vyskytovaly u přibližně 2% až 7% pacientů.

## Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Níže uvedené nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií a po uvedení přípravku AZARGA a jeho jednotlivých složek, brinzolamidu a timololu, na trh. Jsou rozříděny podle následující klasifikace: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Preferovaný výraz MedDRA (verze 18.0)
Infekce a infestace	<u>Není známo</u> : nazofaryngitida <sup>3</sup> , faryngitida <sup>3</sup> , sinusitida <sup>3</sup> , rinitida <sup>3</sup>
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Méně časté</u> : snížený počet leukocytů <sup>1</sup> <u>Není známo</u> : snížený počet erytrocytů <sup>3</sup> , zvýšená hladina chloridů v krvi <sup>3</sup>
Poruchy imunitního systému	<u>Není známo</u> : anafylaxe <sup>2</sup> , anafylaktický šok <sup>1</sup> , systémové alergické reakce zahrnující angioedém <sup>2</sup> , lokalizovaný nebo generalizovaný exantém <sup>2</sup> , hypersenzitivita <sup>1</sup> , kopřivka <sup>2</sup> , svědění <sup>2</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Není známo</u> : hypoglykemie <sup>2</sup>
Psychiatrické poruchy	<u>Vzácné</u> : insomnie <sup>1</sup> <u>Není známo</u> : halucinace <sup>2</sup> , deprese <sup>1</sup> , ztráta paměti <sup>2</sup> , apatie <sup>3</sup> , depresivní nálada <sup>3</sup> , snížení libida <sup>3</sup> , noční děsy <sup>2,3</sup> , nervozita <sup>3</sup>
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> : dysgeuzie <sup>1</sup> <u>Není známo</u> : mozková ischemie <sup>2</sup> , cévní mozková příhoda <sup>2</sup> , synkopa <sup>2</sup> , zhoršení známek a příznaků myastenien gravis <sup>2</sup> , somnolence <sup>3</sup> , porucha hybnosti <sup>3</sup> , amnézie <sup>3</sup> , poruchy paměti <sup>3</sup> , parestezie <sup>2,3</sup> , třes <sup>3</sup> , hypestezie <sup>3</sup> , ageuzie <sup>3</sup> , závratě <sup>1</sup> , bolest hlavy <sup>1</sup>
Poruchy oka	<u>Časté</u> : keratitis punctata <sup>1</sup> , rozmazané vidění <sup>1</sup> , bolest oka <sup>1</sup> , podráždění oka <sup>1</sup> <u>Méně časté</u> : keratitida <sup>1,2,3</sup> , suché oko <sup>1</sup> , přítomné vitální barvení rohovky <sup>1</sup> , výtok z oka <sup>1</sup> , svědění oka <sup>1</sup> , pocit cizího tělíska v očích <sup>1</sup> , hyperemie oka <sup>1</sup> , hyperemie spojivek <sup>1</sup> <u>Vzácné</u> : eroze rohovky <sup>1</sup> , záblesk v přední komoře oční <sup>1</sup> , fotofobie <sup>1</sup> , zvýšená tvorba slz <sup>1</sup> , hyperemie skléry <sup>1</sup> , erytém očního víčka <sup>1</sup> , krusty na okraji víčka <sup>1</sup> <u>Není známo</u> : zvýšený poměr pohárku a terče optického nervu <sup>3</sup> , odchlípení choroidey po filtračním výkonu <sup>2</sup> (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití), keratopatie <sup>3</sup> , defekt epitelu rohovky <sup>3</sup> , porucha epitelu rohovky <sup>3</sup> , zvýšení nitroočního tlaku <sup>3</sup> , oční depozita <sup>3</sup> , skvrny na rohovce <sup>3</sup> , otok rohovky <sup>3</sup> , snížení citlivosti rohovky <sup>2</sup> , konjunktivitida <sup>3</sup> , meibomitida <sup>3</sup> , diplopie <sup>2,3</sup> , glare efekt <sup>3</sup> , fotopsie <sup>3</sup> , snížená zraková ostrost <sup>3</sup> , zhoršené vidění <sup>1</sup> , pterygium <sup>3</sup> , oční diskomfort <sup>3</sup> , keratoconjunctivitis sicca <sup>3</sup> , hypestezie oka <sup>3</sup> , sklerální pigmentace <sup>3</sup> , subkonjunktivální cysta <sup>3</sup> , porucha vidění <sup>3</sup> , otok oka <sup>3</sup> , oční alergie <sup>3</sup> , madaróza <sup>3</sup> , onemocnění očních víček <sup>3</sup> , otok očních víček <sup>1</sup> , ptóza <sup>2</sup>
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Není známo</u> : vertigo <sup>3</sup> , tinitus <sup>3</sup>
Srdeční poruchy	<u>Časté</u> : snížená srdeční frekvence <sup>1</sup> <u>Není známo</u> : srdeční zástava <sup>2</sup> , srdeční selhání <sup>2</sup> , městnavé srdeční selhání <sup>2</sup> , atrioventrikulární blokáda <sup>2</sup> , kardiorepirační selhání <sup>3</sup> , angina pectoris <sup>3</sup> , bradykardie <sup>2,3</sup> , nepravidelná srdeční činnost <sup>3</sup> , arytmie <sup>2,3</sup> , palpitace <sup>2,3</sup> , tachykardie <sup>3</sup> , zvýšená tepová frekvence <sup>3</sup> , bolest na hrudi <sup>2</sup> , otoky <sup>2</sup>
Cévní poruchy	<u>Méně časté</u> : pokles krevního tlaku <sup>1</sup> <u>Není známo</u> : hypotenze <sup>2</sup> , hypertenze <sup>3</sup> , zvýšení krevního tlaku <sup>1</sup> , Raynaudův fenomén <sup>2</sup> , studené ruce a nohy <sup>2</sup>



Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Méně časté:</u> kašel <sup>1</sup> <u>Vzácné:</u> orofaryngeální bolest <sup>1</sup> , rinorea <sup>1</sup> <u>Není známo:</u> bronchospasmus <sup>2</sup> (především u pacientů s již dříve přítomným bronchospastickým onemocněním), dušnost <sup>1</sup> , astma <sup>3</sup> , epistaxe <sup>1</sup> , bronchiální hyperaktivita <sup>3</sup> , podráždění hrdla <sup>3</sup> , nazální kongesce <sup>3</sup> , zduření sliznice horních dýchacích cest <sup>3</sup> , výtok z nosu <sup>3</sup> , kýčání <sup>3</sup> , suchost nosní sliznice <sup>3</sup>
Gastrointestinální poruchy	<u>Není známo:</u> zvracení <sup>2,3</sup> , bolesti v horní části břicha <sup>1</sup> , bolest břicha <sup>2</sup> , průjem <sup>1</sup> , sucho v ústech <sup>1</sup> , nauzea <sup>1</sup> , ezofagitida <sup>3</sup> , dyspepsie <sup>2,3</sup> , břišní diskomfort <sup>3</sup> , žaludeční diskomfort <sup>3</sup> , časté nucení na stolici <sup>3</sup> , gastrointestinální obtíže <sup>3</sup> , hypestezie v dutině ústní <sup>3</sup> , parastezie v dutině ústní <sup>3</sup> , flatulence <sup>3</sup>
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Není známo:</u> abnormální testy jaterních funkcí <sup>3</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<u>Není známo:</u> Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4), kopřivka <sup>3</sup> , makulopapulární vyrážka <sup>3</sup> , generalizované svědění <sup>3</sup> , pocit napnuté kůže <sup>3</sup> , dermatiti <sup>3</sup> , alopecie <sup>1</sup> , psoriatická vyrážka nebo exacerbace psoriázy <sup>2</sup> , vyrážka <sup>1</sup> , erytém <sup>1</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<u>Není známo:</u> myalgie <sup>1</sup> , svalové křeče <sup>3</sup> , artralgie <sup>3</sup> , bolesti zad <sup>3</sup> , bolesti končetin <sup>3</sup>
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Méně časté:</u> přítomná krev v moči <sup>1</sup> <u>Není známo:</u> bolesti ledvin <sup>3</sup> , polakisurie <sup>3</sup>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Není známo:</u> erektilní dysfunkce <sup>3</sup> , sexuální dysfunkce <sup>3</sup> , snížení libida <sup>3</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Méně časté:</u> malátnost <sup>1,3</sup> <u>Není známo:</u> bolest na hrudi <sup>1</sup> , bolest <sup>3</sup> , únava <sup>1</sup> , astenie <sup>2,3</sup> , hrudní diskomfort <sup>3</sup> , nervozita <sup>3</sup> , podrážděnost <sup>3</sup> , periferní otoky <sup>3</sup> , rezidua léku <sup>3</sup>
Vyšetření	<u>Méně časté:</u> zvýšená hladina draslíku v krvi <sup>1</sup> , zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi <sup>1</sup>

<sup>1</sup> nežádoucí reakce pozorované u přípravku Azarga

<sup>2</sup> další nežádoucí účinky pozorované při monoterapii timololem

<sup>3</sup> další nežádoucí účinky pozorované při monoterapii brinzolamidem

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Dysgeusie (hořkost nebo neobvyklá chuť v ústech po nakapání) byla často hlášeným systémovým nežádoucím účinkem spojeným s použitím přípravku AZARGA během klinických hodnocení. Je pravděpodobné, že je vyvolána průchodem očních kapek nasolakrimálním kanálem do nosohltanu, přičítá se brinzolamidu. Nasolakrimální okluze nebo lehké zavření očního víčka po nakapání může pomoci tento účinek snížit (viz bod 4.2).

AZARGA obsahuje brinzolamid, který je sulfonamidovým inhibitorem karboanhydrázy se systémovou absorpcí. Účinky na zažívací systém, nervový systém, účinky hematologické, na ledviny a metabolismus jsou obvykle spojeny se systémovými inhibitory karboanhydrázy. Stejný typ nežádoucích účinků, jenž se připisuje perorálně podávaným inhibitorům karboanhydrázy, se může objevit i při topickém podání.

Timolol se vstřebává do systémového oběhu. To může způsobit podobné nežádoucí účinky jako u léčivých přípravků obsahujících systémové betablokátory. Uváděné nežádoucí účinky zahrnují reakce pozorované u třídy očních betablokátorů. Další nežádoucí účinky spojené s používáním jednotlivých složek, které se mohou potenciálně vyskytnout u přípravku AZARGA, jsou uvedeny v tabulce viz výše. Incidence systémových nežádoucích účinků po topickém očním podání je nižší než u systémového podání. Snížení systémové absorpce viz bod 4.2

## Pediatrická populace

AZARGA se nedoporučuje u dětí a dospívajících mladších 18 let vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

V případě náhodného požití mohou příznaky předávkování způsobené beta-blokádou zahrnovat bradykardii, hypotenzi, srdeční selhání a bronchospasmus.

Dojde-li k předávkování očními kapkami AZARGA, měla by být léčba symptomatická a podpůrná. V důsledku působení brinzolamidu může dojít k poruše rovnováhy elektrolytů, rozvoji acidózy a možné jsou i účinky na centrální nervový systém. Měly by se monitorovat hladiny elektrolytů v séru (především draslíku) a pH krve. Studie prokázaly, že timolol není snadné odstranit dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, Antiglaukomatika a miotika  
ATC kód: S01ED51

#### Mechanismus účinku

AZARGA obsahuje dvě léčivé látky: brinzolamid a timolol-maleinát. Tyto dvě složky snižují zvýšený nitrooční tlak především snížením sekrece komorové vody, jejich mechanismy účinku jsou ale odlišné. Kombinovaný účinek těchto dvou léčivých látek má za následek výraznější snížení nitroočního tlaku ve srovnání s každou jednotlivou složkou.

Brinzolamid je silný inhibitor lidské karboanhydrázy II (CA-II), což je převládající izoenzym v oku. Inhibice karboanhydrázy v ciliárních procesech oka snižuje sekreci komorové vody, pravděpodobně zpomalením tvorby bikarbonátových iontů s následným snížením transportu sodíku a tekutin.

Timolol je neselektivní adrenergní blokátor, jenž nemá žádný vnitřní sympatomimetický účinek, přímý depresivní účinek na myokard ani účinek na stabilizaci membrány. Tonografické a fluorofotometrické studie u člověka naznačují, že jeho převládající účinek je spojen se sníženou tvorbou komorové vody a mírným zvýšením jejího odtoku.

#### Farmakodynamické účinky

##### Klinické účinky

Ve dvanáctiměsíčním kontrolovaném klinickém hodnocení na pacientech s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, kteří dle mínění zkoušejícího mohli mít prospěch z kombinované léčby a kteří měli při zahájení studie průměrný nitrooční tlak 25 až 27 mm Hg, činilo střední snížení nitroočního tlaku přípravkem AZARGA, podávaným dvakrát denně, 7 až 9 mm Hg. Bylo prokázáno, že při podávání přípravku AZARGA není snížení středních hodnot nitroočního tlaku ve všech časových bodech při všech návštěvách horší než při podávání dorzolamidu 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

V šestiměsíční kontrolované klinické studii na pacientech s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a průměrným nitroočním tlakem na počátku hodnocení 25 až 27 mm Hg vedlo podávání přípravku AZARGA, dávkovaného dvakrát denně, ke střednímu snížení nitroočního tlaku o 8 až 9 mm Hg, což bylo až o 3 mm Hg více než při podávání brinzolamidu 10 mg/ml, dávkovaného dvakrát denně, a až o 2 mm Hg více než při podávání samotného timololu 5 mg/ml, dávkovaného dvakrát denně. Statisticky lepší snížení středních hodnot nitroočního tlaku bylo pozorováno jak vzhledem k brinzolamidu tak timololu ve všech časových bodech a návštěvách během celé studie.

Ve třech kontrolovaných klinických hodnoceních byl oční diskomfort po nakapání přípravku AZARGA výrazně nižší, než tomu bylo u dorzolamidu 20 mg/ml + timololu 5 mg/ml.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po topickém podání do oka se brinzolamid a timolol absorbují přes rohovku a do systémového oběhu. Ve farmakokinetické studii dostávaly zdravé subjekty perorálně dvakrát denně brinzolamid (1 mg) po dobu 2 týdnů, aby se zkrátila doba do dosažení ustáleného stavu před zahájením podávání přípravku AZARGA. Po podávání přípravku AZARGA dvakrát denně po dobu 13 týdnů dosáhly průměrné koncentrace brinzolamidu v erytrocytech (RBC) v týdnu 4, 10 resp. 15 následujících hodnot:  $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$ ,  $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$  a  $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ . To naznačuje, že se v erytrocytech udržovaly ustálené hodnoty koncentrace brinzolamidu.

V ustáleném stavu byly po podání přípravku AZARGA střední hodnoty  $C_{\text{max}}$  a  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  timololu v plazmě o 27% a 28% nižší ( $C_{\text{max}}$ :  $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$ ) oproti podání timololu 5 mg/ml ( $C_{\text{max}}$ :  $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$ ). Nižší systémová expozice timololem po podání přípravku AZARGA není klinicky relevantní. Po podání přípravku AZARGA bylo střední hodnoty  $C_{\text{max}}$  timololu dosaženo za  $0,79 \pm 0,45$  hodiny.

### Distribuce

Vazba brinzolamidu na bílkoviny plazmy je středně silná (kolem 60%). Brinzolamid je sekvestrován v erytrocytech díky své vysoké afinitě k vazbě na CA-II a v menším rozsahu na CA-I. Jeho aktivní N-desetyl metabolit se také akumuluje v erytrocytech, kde se váže především na CA-I. Afinita brinzolamidu a metabolitu k erytrocytům a tkáňovému CA má za následek nízké koncentrace v plazmě.

Data o distribuci v oční tkáni králíků ukázala, že timolol lze v komorové vodě naměřit ještě až 48 hodin po podání přípravku AZARGA. V ustáleném stavu je timolol detekován v lidské plazmě po dobu až 12 hodin po podání přípravku AZARGA.

### Biotransformace

Metabolické dráhy pro metabolismus brinzolamidu zahrnují N-dealkylaci, O-dealkylaci a oxidaci jeho N-propylového bočního řetězce. N-desetyl-brinzolamid je hlavním metabolitem brinzolamidu, který se vytváří u člověka a který se také váže na CA-I v přítomnosti brinzolamidu a akumuluje se v erytrocytech. Studie *in vitro* ukazují, že metabolismus brinzolamidu zahrnuje především CYP3A4 a také minimálně čtyři další izoenzymy (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9).

Timolol je metabolizován dvěma cestami. Jedna vede k etanolaminovému bočnímu řetězci na thiadiazolovém kruhu a druhá vytváří etanolový boční řetězec na morfolinovém dusíku a druhý podobný postranní řetězec s karbonylovou skupinou přiléhající k dusíku. Metabolismus timololu je zprostředkován především CYP2D6.

## Eliminace

Brinzolamid se vylučuje především renální exkrecí (přibližně 60%). Zhruba 20% dávky bylo prokázáno v moči jako metabolit. Brinzolamid a N-desetyl-brinzolamid jsou hlavní složky nalezené v moči spolu se stopovými hladinami (<1%) N-desmetoxypropyl- a O-desmetylmethylmetabolitů.

Timolol a jeho metabolity se především vylučují ledvinami. Přibližně 20% dávky timololu se vylučuje močí v nezměněné formě a zbytek jako metabolity. Plazmatický poločas timololu  $t_{1/2}$  je 4,8 hodiny po podání přípravku AZARGA.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Brinzolamid

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a studií topického podráždění oka neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie vývojové toxicity u králíků s perorálními dávkami brinzolamidu až 6 mg/kg/den (214násobek doporučené denní klinické dávky 28 µg/kg/den) neodhalily žádné účinky na vývoj plodu i přes významnou toxicitu pro matku. Podobné studie s potkany vedly k mírně snížené osifikaci lebky a segmentů sterna plodů matek, které dostávaly brinzolamid v dávkách 18 mg/kg/den (642násobek doporučené denní klinické dávky), ne však 6 mg/kg/den. K těmto nálezům docházelo při dávkách, které vyvolávaly metabolickou acidózu se sníženým přírůstkem hmotnosti u matek a sníženými hmotnostmi plodu. U mláďat samic, jež dostávaly brinzolamid perorálně, byly pozorovány na dávce závislé poklesy hmotnosti plodu, od mírného poklesu (zhruba 5-6%) při 2 mg/kg/den až po téměř 14% při dávce 18 mg/kg/den. V době kojení byla dávka, která nepůsobila žádné nežádoucí účinky na potomky, 5 mg/kg/den.

#### Timolol

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a studií topického podráždění oka neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity s timololem prokázaly opožděnou osifikaci plodů potkanů bez jakýchkoliv nežádoucích účinků na postnatální vývoj (při dávce 50 mg/kg/den neboli 3 500násobku denní klinické dávky 14 µg/kg/den) a zvýšenou resorpci plodů u králíků (při dávce 90 mg/kg/den neboli 6 400násobku denní klinické dávky).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzalkonium-chlorid  
Mannitol (E421)  
Karbomer 974 P  
Tyloxapol  
Dinatrium-edetát  
Chlorid sodný  
Kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

4 týdny po prvním otevření.

### **6.4 Zvláštní upozornění pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Pětimililitrové kulaté lahvičky z polyethylenu o nízké hustotě s dávkovací zátkou a bílým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem obsahující 5 ml suspenze.

Krabičky obsahující 1 nebo 3 lahvičky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/08/482/001-002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. listopadu .2008

Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgie

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA PRO JEDNU 5ml LAHVIČKU + KRABIČKA PRO 3 x 5ml LAHVIČKU**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, suspenze  
brinzolamidum/timololum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml suspenze obsahuje brinzolamidum 10 mg a timololum 5 mg (ve formě timololi maleas).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: benzalkonium-chlorid, mannitol (E421), karbopol 974P, tyloxapol, dinatrium-edetát, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH), čištěná voda.

Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Oční kapky, suspenze

1 x 5 ml

3 x 5 ml

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Oční podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Zlikvidujte 4 týdny po prvním otevření.

Otevřeno:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

azarga

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky  
brinzolamidum/timololum  
Oční podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP  
Zlikvidujte 4 týdny po prvním otevření.  
Otevřeno:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

5 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, suspenze brinzolamidum/timololum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek AZARGA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AZARGA používat
3. Jak se přípravek AZARGA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AZARGA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek AZARGA a k čemu se používá**

AZARGA obsahuje dvě léčivé látky, brinzolamid a timolol, jež spolu účinkují, aby snížily tlak v oku.

AZARGA se používá k léčbě vysokého tlaku v očích, rovněž zvaného glaukom nebo nitrooční hypertenze, u dospělých pacientů, kteří jsou starší 18 let a u nichž nelze vysoký tlak v očích účinně regulovat pouze jedním samotným léčivým přípravkem.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AZARGA používat**

##### **Nepoužívejte přípravek AZARGA**

- jestliže jste alergický(á) na brinzolamid, léky zvané sulfonamidy (například sem patří léky používané k léčbě cukrovky, infekcí a rovněž diuretika (odvodňovací tablety), timolol, betablokátory (léky používané ke snížení krevního tlaku nebo k léčbě srdečních onemocnění), nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte nebo jste měl(a) v minulosti problémy s dýcháním, jako je astma, závažná dlouhodobá obstrukční bronchitida (závažné plicní onemocnění, které může způsobovat sípání, dýchací obtíže a/nebo dlouhotrvající kašel) nebo jiný typ dýchacích problémů.
- jestliže trpíte závažnou sennou rýmou.
- jestliže máte pomalý srdeční rytmus, srdeční selhání nebo poruchu srdečního rytmu (nepravidelný srdeční rytmus).
- jestliže máte překyselenou krev (onemocnění zvané hyperchloremická acidóza).
- jestliže máte závažné problémy s ledvinami.

## **Upozornění a opatření**

Přípravek AZARGA používejte pouze ke kapání do oka (očí).

Při výskytu známek závažných reakcí nebo přecitlivělosti, přestaňte tento přípravek používat a poradte se se svým lékařem.

Před použitím přípravku AZARGA se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud máte nebo jste v minulosti měl(a):

- ischemickou chorobu srdeční (mezi příznaky patří bolest nebo svírání na hrudi, dušnost či dušení), srdeční selhání, nízký krevní tlak
- poruchy srdečního rytmu, např. pomalý tlukot srdce
- problémy s dýcháním, astma nebo chronickou obstrukční plicní nemoc
- špatný krevní oběh (např. Raynaudova nemoc nebo Raynaudův syndrom)
- cukrovku, protože timolol může maskovat známky a příznaky nízké hladiny cukru v krvi
- zvýšenou činnost štítné žlázy, protože timolol může maskovat známky a příznaky onemocnění štítné žlázy
- svalovou slabost (myasthenia gravis)
- informujte svého lékaře předtím, než podstoupíte operaci, že používáte přípravek AZARGA, protože timolol může ovlivnit účinek některých léků používaných při anestézii.
- jestliže máte v anamnéze atopii (sklon k rozvoji alergické reakce) a závažné alergické reakce, můžete být náchylnější k rozvoji alergické reakce při užívání přípravku AZARGA a adrenalin nemusí být tak účinný při léčbě alergické reakce. Dostanete-li jakýkoliv jiný lék, řekněte prosím lékaři nebo zdravotní sestře, že používáte přípravek AZARGA.
- jestliže máte problémy s játry.
- jestliže máte suché oči nebo problémy s rohovkou.
- jestliže máte problémy s ledvinami.
- pokud se u Vás v minulosti objevila závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, puchýřky a/nebo vředy v ústech po použití přípravku AZARGA nebo podobných léků.

Zvláštní opatření při používání přípravku AZARGA je třeba:

V souvislosti s léčbou brinzolamidem byly hlášeny závažné kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Pokud zpozorujete jakýkoli příznak těchto závažných kožních reakcí popsaný v bodě 4, přestaňte používat přípravek AZARGA a ihned vyhledejte lékaře.

## **Děti a dospívající**

Použití přípravku AZARGA se nedoporučuje u dětí a dospívajících mladších 18 let.

## **Další léčivé přípravky a přípravek AZARGA**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek AZARGA může ovlivňovat nebo být ovlivněn jinými léky, které užíváte, včetně jiných očních kapek pro léčbu glaukomu. Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo se chystáte užívat pro snížení krevního tlaku, jako jsou parasymptomimetika a guanetidin, nebo o lécích na srdce včetně chinidinu (používaného k léčbě srdečních onemocnění a některých typů malárie), amiodaronu nebo jiných lécích k léčbě poruch srdečního rytmu a o glykosidech k léčbě srdeční nedostatečnosti. Rovněž svého lékaře informujte, pokud užíváte nebo hodláte užívat léky k léčbě cukrovky nebo k léčbě žaludečních vředů, léky protiplísňové, protivirové nebo antibiotika či antidepresiva, jako jsou fluoxetin a paroxetin.

Pokud užíváte další inhibitor karboanhydrázy (acetazolamid nebo dorzolamid), poradte se se svým lékařem.

Při používání přípravku AZARGA společně s epinefrinem (adrenalinem) bylo příležitostně hlášeno zvětšení velikosti zornic.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, nepoužívejte přípravek AZARGA, pokud to Váš lékař nepovažuje za nezbytné. Před použitím přípravku AZARGA se poraďte se svým lékařem.

Přípravek AZARGA nepoužívejte, pokud kojíte, timolol by se mohl dostat do mateřského mléka. Poradte se se svým lékařem dříve, než během kojení začnete užívat jakýkoli lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neříďte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné stroje, dokud se Vaše vidění neprojasní. Vaše vidění může být po nějakou dobu po použití přípravku AZARGA rozmazané.

Jedna z léčivých látek tohoto přípravku může zhoršit schopnost provádět činnosti, vyžadující mentální bdělost a/nebo fyzickou koordinaci. Jste-li takto ovlivněni, buďte při řízení nebo používání strojů opatrní.

### **Přípravek AZARGA obsahuje benzalkonium-chlorid**

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,34 µg benzalkonium-chloridu v jedné kapce (=1 dávka), což odpovídá 0,01 % nebo 0,1 mg/ml.

AZARGA obsahuje konzervační látku benzalkonium-chlorid, který může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Před podáním tohoto léčivého přípravku vyjměte kontaktní čočky a nasadte je zpět až po 15 minutách. Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, zvláště pokud trpíte syndromem suchého oka nebo onemocněním rohovky (průhledná vrstva v přední části oka). Jestliže se po podání tohoto přípravku objeví abnormální pocity v oku, bodání nebo bolest v oku, informujte svého lékaře.

## **3. Jak se přípravek AZARGA používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud přecházíte na přípravek AZARGA z jiných očních kapek určených k léčbě glaukomu, měl(a) byste ukončit používání tohoto jiného léčivého přípravku a následující den začít používat přípravek AZARGA. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Aby se zabránilo kontaminaci hrotu kapátka a suspenze, je třeba dbát na to, aby se hrot kapátka nedotkl očních víček, okolních tkání nebo jiných povrchů. Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, pokud ji právě nepoužíváte.

Následující opatření je užitečné k omezení množství léčivého přípravku, které se dostane do krve po podání očních kapek:

- Nechte oční víčko zavřené a zároveň prstem lehce tlačte na oční koutek u nosu po dobu alespoň 2 minut.

### **Doporučená dávka přípravku je**

jedna kapka do postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

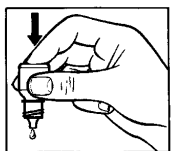
Přípravek AZARGA používejte do obou očí pouze tehdy, když Vám to řekl Váš lékař. Používejte jej tak dlouho, jak Vám řekl Váš lékař.



## Jak přípravek používat



1



2



3

- Připravte si lahvičku s přípravkem AZARGA a zrcadlo.
- Umyjte si ruce.
- Před použitím lahvičku dobře protřeptejte.
- Odšroubujte víčko lahvičky. Pokud je po sejmutí víčka bezpečnostní kroužek uvolněný, před použitím přípravku jej odstraňte.
- Držte lahvičku dnem vzhůru mezi palcem a prsty.
- Zakloňte hlavu. Stáhněte víčko čistým prstem dolů tak, aby mezi víčkem a okem vznikla jakási „kapsa“. Kapka se vkápne do tohoto místa (obrázek 1).
- Přiblížte hrot lahvičky k oku. Jestli Vám to pomůže, použijte zrcadlo.
- Nedotýkejte se kapátkem oka nebo očního víčka, okolních tkání nebo jiných povrchů. Mohlo by tak dojít ke znečištění kapek.
- Lehce zatlačte na dno lahvičky, aby se uvolnila vždy jenom jedna kapka přípravku AZARGA.
- Lahvičku nestlačujte: je navržena tak, aby stačilo lehké zatlačení na dno (obrázek 2).
- Po použití přípravku AZARGA stiskněte na dobu 2 minut prstem koutek oka u nosu (obrázek 3). Tím se napomůže tomu, aby se přípravek AZARGA nedostal do celého těla.
- Když používáte kapky do obou očí, opakujte výše uvedené kroky pro druhé oko.
- Ihned po použití pevně uzavřete uzávěr lahvičky.
- Před otevřením další lahvičky spotřebujte nejprve celý obsah první lahvičky.

Netrefíte-li se kapkou do oka, zkuste to znovu.

Jestliže používáte ještě další oční kapky nebo oční mast, dodržujte odstup alespoň 5 minut mezi jednotlivými léčivými přípravky. Oční masti se mají nanést jako poslední.

**Jestliže jste použil(a) více přípravku AZARGA než jste měl(a),** vypláchněte oko teplou vodou. Nevkapávejte žádné další kapky, dokud není čas Vaší další pravidelné dávky.

Může u Vás dojít ke snížení srdeční frekvence, snížení krevního tlaku, srdečnímu selhání, potížím s dýcháním a může to mít vliv na Váš nervový systém.

**Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek AZARGA,** pokračujte až další plánovanou dávkou. Nezdvojujte následující dávku, abyste vynechanou dávku nahradil(a). Nepoužívejte více než jednu kapku do postiženého oka (očí) dvakrát denně.

**Jestliže jste přestal(a) používat přípravek AZARGA,** aniž byste se poradil(a) se svým lékařem, oční tlak ve Vašem oku nebude kontrolován, což by mohlo vést i ke ztrátě Vašeho zraku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte používat přípravek AZARGA a ihned vyhledejte lékaře, pokud zpozorujete jakýkoli z následujících příznaků:

- silné zčervenání a svědění oka, červené nevyvýšené terčovité nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýři v centrální části, olupování kůže, vředy v ústech, krku, nosu, na genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).

Obvykle můžete v používání kapek pokračovat, pokud nejsou účinky závažné. Máte-li obavy, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nepřestávejte přípravek AZARGA používat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

**Časté** (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- **Účinky na oko:** zánět povrchu oka, rozmazané vidění, známky a příznaky podráždění oka (t.j. pálení, štípání, svědění, slzení, zarudnutí), bolest oka.
- **Celkové nežádoucí účinky:** snížená srdeční frekvence, poruchy chuti.

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- **Účinky na oko:** eroze rohovky (poškození přední vrstvy očního bulbu), zánět povrchu oka s poškozením povrchu, zánět uvnitř oka, zbarvení rohovky, neobvyklé pocity v očích, výtok z oka, suché oko, unavené oči, svědění oka, zarudlé oko, zarudnutí očního víčka.
- **Celkové nežádoucí účinky:** snížení počtu bílých krvinek, snížení krevního tlaku, kašel, krev v moči, tělesná slabost.

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- **Účinky na oko:** porucha rohovky, citlivost na světlo, zvýšená tvorba slz, krusty na okrajích víčka.
- **Celkové nežádoucí účinky:** problémy se spaním (nespavost), bolest v krku, rýma.

**Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- **Účinky na oko:** oční alergie, poruchy vidění, poškození optického nervu, zvýšený tlak v oku, usazeniny na povrchu oka, snížené vnímání v oku, zánět nebo infekce spojivky (očního bělma), abnormální, dvojitě nebo snížené vidění, zvýšená pigmentace oka, růst na povrchu oka, otok oka, citlivost na světlo, zpomalený růst nebo snížení počtu očních řas, pokles horních očních víček (takže zůstávají napůl zavřena), zánět očních víček a žláz na očních víčkách, zánět rohovky a odchlípení vrstvy pod sítnicí obsahující krevní cévy po filtračních výkonech, což může způsobovat poruchy vidění, snížená citlivost rohovky.
- **Celkové nežádoucí účinky:** červené nevyvýšené terčovité nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýři v centrální části, olupování kůže, vředy v ústech, krku, nosu, na genitáliích a očích, kterým může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce. Tyto závažné kožní reakce mohou být život ohrožující (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).
- **Srdce a oběh:** změny srdečního rytmu nebo srdeční frekvence, pomalá srdeční frekvence, bušení srdce, určitý typ poruchy srdečního rytmu, abnormální zvýšení srdeční frekvence, bolest na hrudi, snížená funkce srdce, srdeční záchvat (infarkt), zvýšený krevní tlak, snížení krevního toku do mozku, mozková příhoda, tvorba otoků (hromadění tekutin), městnavé srdeční selhání (srdeční onemocnění s dušností a otoky nohou v důsledku hromadění tekutin), otoky končetin, nízký krevní tlak, změna barvy prstů rukou, nohou a příležitostně i jiných oblastí těla (Raynaudův fenomén), studené ruce a nohy.
- **Dýchání:** zúžení dýchacích cest v plicích (zejména u pacientů s již existujícím onemocněním), dušnost nebo obtíže s dýcháním, známky nachlazení, otok dýchacích cest, infekce dutin, kýchání, ucpaný nos, sucho v nose, krvácení z nosu, astma, podráždění v krku.
- **Nervový systém a celkové poruchy:** halucinace, deprese, noční můry, ztráta paměti, bolest hlavy, nervozita, podrážděnost, únava, třes, abnormální pocity, mdloby, závrať, ospalost, celková nebo velká slabost, neobvyklé pocity jako píchání a mravenčení.
- **Zažívání:** pocit na zvracení, zvracení, průjem, nadýmání nebo nepříjemné pocity v břiše, zánět hrdla, sucho nebo abnormální pocity v ústech, porucha trávení, bolest žaludku.
- **Krev:** abnormální nálezy při vyšetření funkce jater, zvýšené hladiny chloridových iontů, nebo snížený počet červených krvinek při vyšetření krve.
- **Alergie:** zhoršené příznaky alergie, generalizované alergické reakce včetně podkožních otoků, ke kterým může dojít v obličeji a na končetinách a které mohou způsobit zúžení dýchacích cest, což může vést k polykacím a dýchacím potížím, kopřivka, lokalizovaná nebo generalizovaná vyrážka, svědění, náhlá závažná život ohrožující alergická reakce.
- **Uši:** ušní šelest, pocit motání nebo závratě.
- **Kůže:** vyrážka, zarudnutí kůže nebo zánět, abnormální nebo snížený cit kůže, ztráta vlasů, vyrážka se stříbřitým vzhledem (vyrážka připomínající lupénku) nebo zhoršení lupénky.
- **Svaly:** celková bolest zad, kloubů nebo svalů, která není způsobená námahou, svalové křeče, bolest končetin, svalová slabost/únava, zhoršení známek a příznaků myastenie gravis (svalová porucha).
- **Ledviny:** bolest ledvin jako bolest v dolní části zad, časté močení.
- **Reprodukce:** sexuální dysfunkce, snížené libido, sexuální obtíže u mužů.
- **Metabolismus:** nízké hladiny cukru v krvi.

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek AZARGA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Lahvičku zlikvidujte za 4 týdny po prvním otevření, aby se zabránilo infekcím, a použijte novou lahvičku. Zapište si datum jejího otevření na štítek lahvičky a na štítek papírové krabičky, na příslušné vyznačené místo.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek AZARGA obsahuje

- Léčivými látkami jsou brinzolamidum a timololum. Jeden ml suspenze obsahuje brinzolamidum 10 mg a timololum 5 mg (ve formě timololi maleas).
- Dalšími složkami jsou benzalkonium-chlorid (viz bod 2 „Přípravek AZARGA obsahuje benzalkonium-chlorid“), karbopol 974P, dinatrium-edetát, mannitol (E421), čištěná voda, chlorid sodný, tyloxapol, kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný. Malé množství kyseliny chlorovodíkové a/nebo hydroxidu sodného se přidává pro udržení normální hodnoty kyselosti (úroveň pH).

### Jak přípravek AZARGA vypadá a co obsahuje toto balení

AZARGA je tekutina (bílá až nažedlá homogenní suspenze), dodávaná v balení obsahujícím 5ml plastovou lahvičku se šroubovacím uzávěrem, nebo v balení obsahujícím tři 5ml lahvičky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgie

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.