

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml øjendråber, suspension

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml suspension indeholder 10 mg brinzolamid og 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml suspension indeholder 0,10 mg benzalkoniumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Øjendråber, suspension (øjendråber).

En hvid til råhvid, homogen suspension, pH ca. 7,2.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Nedsættelse af det intraokulære tryk (IOP) hos voksne patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, som ikke responderer tilstrækkeligt på monoterapi (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

#### *Anvendelse til voksne inklusive ældre*

Dosis er 1 dråbe Azarga i konjunktivalsækken i det/de pågældende øje/øjne 2 gange dagligt.

Den systemiske absorption kan reduceres ved nasolakrimal okklusion eller ved at lukke øjet. Dette kan medvirke til færre systemiske bivirkninger og øget virkning lokalt (se pkt. 4.4).

Hvis patienten har glemt at tage en dosis, skal han/hun fortsætte efter den sædvanlige doseringsplan. Dosis må ikke overstige 1 dråbe i det/de pågældende øje/øjne 2 gange dagligt.

Hvis Azarga erstatter andre oftalmologiske lægemidler mod glaukom, seponeres disse, og behandling med Azarga påbegyndes den efterfølgende dag.

#### *Specielle patientgrupper*

#### *Pædiatrisk population*

Azargas sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### *Nedsat lever- og nyrefunktion*

Der er ikke udført studier med Azarga eller timolol 5 mg/ml øjendråber hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Azarga er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (creatinin-clearance <30 ml/min) eller hos patienter med hyperkloræmisk acidose (se pkt. 4.3). Brinzolamid og hovedmetabolitten udskilles overvejende renalt, hvorfor Azarga er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Azarga skal anvendes med forsigtighed til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

#### Administration

Til okulær brug.

Patienterne skal instrueres i at ryste flasken grundigt inden brug. Hvis sikkerhedsringen omkring hættten sidder løst, når flasken åbnes, skal den fjernes, inden præparatet tages i brug.

For at undgå kontaminering af dråbespiden og suspensionen skal man være opmærksom på ikke at berøre øjenlåget, omgivende områder eller andre overflader med spidsen af flasken. Patienterne skal instrueres i at lukke flasken tæt efter brug.

Hvis der bruges mere end ét topikalt øjenlægemiddel, skal der gå mindst 5 minutter imellem administration af de forskellige lægemidler. Øjensalve skal gives sidst.

#### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Overfølsomhed over for andre betablokkere
- Overfølsomhed over for sulfonamider (se pkt. 4.4).
- Luftvejssygdomme, herunder bronkial astma, bronkial astma i anamnesen eller svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).
- Sinusbradykardi, sygt sinussyndrom, herunder sino-atrialt blok, 2. eller 3. grads AV-blok, der ikke kontrolleres med pacemaker. Åbenlys hjerteinsufficiens, kardiogent shock.
- Svær allergisk rinit
- Hyperkloræmisk acidose (se pkt. 4.2.).
- Svært nedsat nyrefunktion.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Systemiske virkninger

- Brinzolamid og timolol absorberes systemisk. På grund af det beta-adrenerge blokerende indholdsstof, timolol, kan der optræde de samme typer kardiovaskulære, pulmonale og øvrige bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end efter systemisk administration. Se pkt. 4.2 for reducere af systemisk absorption.
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) rapporteret med sulfonamidderivater kan opstå hos patienter, der behandles med Azarga, da det absorberes systemisk. Ved ordineren bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Såfremt der opstår tegn på eller tilfælde af alvorlige bivirkninger eller overfølsomhedsreaktioner, skal Azarga straks seponeres.

## Hjertesygdomme

Hos patienter med hjertekarsygdomme (f.eks. koronarsklerose, Prinzmetal angina og hjerteinsufficiens) og hypotension bør behandling med betablokkere vurderes omhyggeligt, og behandling med andre aktive stoffer bør overvejes. Patienter med hjertekarsygdomme bør overvåges for tegn på forværring af disse sygdomme og for bivirkninger.

På grund af den negative effekt på overledningstiden bør betablokkere gives med forsigtighed til patienter med 1. grads hjerteblok.

## Vaskulære sygdomme

Patienter med alvorlige forstyrrelser/lidelser i det perifere kredsløb (f.eks. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsigtighed.

## Hyperthyreoidisme

Betablokkere kan maskere tegn på hyperthyreoidisme.

## Muskelsvaghed

Beta-adrenerge blokerende lægemidler er blevet rapporteret til at forstærke muskelsvaghed i overensstemmelse med visse symptomer på myasteni (f.eks. dobbeltsyn, ptose og generel svaghed).

## Respirationsforstyrrelser

Luftvejsreaktioner, herunder dødsfald som følge af bronkospasme hos patienter med astma, er indberettet efter administration af oftalmologiske betablokkere. Azarga bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let/moderat KOL, og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

## Hypoglykæmi/diabetes

Betablokkere skal administreres med forsigtighed hos patienter, som er disponeret for spontan hypoglykæmi og patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere symptomer på akut hypoglykæmi.

## Syre/base-forstyrrelser

Azarga indeholder brinzolamid, et sulfonamid. Samme type bivirkninger, som tilskrives sulfonamider, kan ligeledes opstå ved topikal administration. Syre-base forstyrrelser er rapporteret ved orale karboanhydrase-hæmmere. Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for nyreinsufficiens pga. den potentielle risiko for metabolsk acidose. Såfremt der opstår tegn på eller tilfælde af alvorlige bivirkninger eller overfølsomhedsreaktioner, bør behandlingen afbrydes.

## Mental årvågenhed

Orale karboanhydrase-hæmmere kan forringe evnen til at udføre opgaver, der kræver mental årvågenhed og/eller fysisk koordination. Dette kan også forekomme ved brug af Azarga på grund af den systemiske absorption.

## Anafylaktiske reaktioner

Under behandling med betablokkere kan patienter med en anamnese med atopi eller svære anafylaktiske reaktioner over for en række allergener være mere reaktive over for gentagen udsættelse for sådanne allergener og risikere ikke at respondere på normale doser af adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

### Choroidealøsning

Choroidealøsning efter filtreringsprocedurer er indberettet ved samtidig administration af præparater, der nedsætter produktionen af kammervæske (f.eks. timolol, acetazolamid).

### Anæstesi i forbindelse med operation

Oftalmologiske betablokkere kan blokere effekten af systemiske beta-agonister, f.eks. adrenalin. Anæstesiologen skal informeres, hvis patienten får timolol.

### Kombinationsbehandling

Virkingen på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger af systemisk betablokade kan potenseres, når timolol gives til patienter, der allerede får en systemisk betablokker. Disse patienters reaktioner bør observeres tæt. Samtidig brug af to topikale betablokkere eller to lokale karboanhydrasehæmmere frarådes (se pkt. 4.5).

Der er risiko for en additiv virkning til de kendte systemiske virkninger af karboanhydrasehæmning hos patienter i behandling med en oral karboanhydrasehæmmer og Azarga. Samtidig administration af Azarga og orale karboanhydrasehæmmere er ikke undersøgt og anbefales ikke (se pkt. 4.5).

### Okulære virkninger

Der er begrænset erfaring med Azarga til patienter med pseudoexfoliativ glaukom eller pigmentglaukom. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter, og det anbefales, at det intraokulære tryk overvåges tæt.

Azarga er ikke vurderet hos patienter med snævervinklet glaukom, hvorfor det ikke bør anvendes til disse patienter.

Oftalmologiske betablokkere kan medføre øjentørhed. Patienter med sygdomme i kornea skal behandles med forsigtighed.

Brinzolamids mulige påvirkning af den korneale endotelfunktion er ikke vurderet hos patienter med skadet kornea (især hos patienter med lavt endotelcelletal). Patienter med kontaktlinser er ikke blevet undersøgt, og forsigtighed med brinzolamid anbefales, da karboanhydrase-hæmmere kan påvirke væsketilførslen til kornea. Dette kan medføre korneal dekompensation og ødem, og kontaktlinsebærere kan derfor have en øget risiko for skader på kornea. Det anbefales, at patienter med skadet kornea, herunder patienter med diabetes mellitus eller korneadystrofi, overvåges nøje.

Azarga kan bruges, mens der bæres kontaktlinser, dog under omhyggelig monitorering (se nedenfor under Benzalkoniumchlorid).

### Benzalkoniumchlorid

Azarga indeholder benzalkoniumchlorid, der kan medføre øjenirritation og misfarvning af bløde kontaktlinser. Kontakt med bløde kontaktlinser bør undgås. Patienterne skal instrueres i at fjerne kontaktlinser før applikation af Azarga og vente 15 minutter efter instillation af dosis, før linserne sættes i igen.

Benzalkoniumchlorid kan medføre punktformet keratopati og/eller toksisk ulcerøs keratopati. Tæt overvågning er påkrævet ved hyppig eller langvarig anvendelse.

### Nedsat leverfunktion

Azarga bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat leverfunktion.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med Azarga.

Azarga indeholder brinzolamid, en karboanhydrase-hæmmer som absorberes systemisk på trods af lokal administration. Syre-base forstyrrelser er rapporteret ved orale karboanhydrase-hæmmere. Potentialitet for sådanne medikamentelle interaktioner skal overvejes ved brug af Azarga.

Der er en mulig additiv effekt af den kendte systemiske effekt af karboanhydrase- hæmmere hos patienter, som både behandles med en oral karboanhydrasehæmmer og brinzolamid-øjendråber. Samtidig administration af øjendråber, der indeholder brinzolamid og orale karboanhydrasehæmmere anbefales ikke.

De CYP-isozymer, der er ansvarlige for metaboliseringen af brinzolamid, indbefatter CYP3A4 (dominerende), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Det forventes, at CYP3A4-hæmmere som ketokonazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir og troleandomycin kan hæmme metaboliseringen af brinzolamid via CYP3A4. Hvis CYP3A4-hæmmere gives samtidig med brinzolamid, bør man være forsigtig. Akkumulering af brinzolamid er usandsynlig, da dette hovedsagelig elimineres renalt. Brinzolamid hæmmer ikke cytochrom P-450 isozymer.

Der er risiko for additive virkninger, der kan resultere i hypotension og/eller udtalt bradykardi, når en oftalmologisk betablokker-opløsning administreres samtidig med orale calciumantagonister, betablokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanethidin.

Betablokkere kan mindske responset over for adrenalin, som bruges til at behandle anafylaktiske reaktioner. Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft atopi eller anafylaksi (se pkt. 4.4).

Den hypertensive reaktion på pludselig seponering af clonidin kan potenseres af betablokkere. Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug af dette lægemiddel og clonidin.

Der er rapporteret om potenseret systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjerterytme, depression) ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed.

Betablokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika. Betablokkere kan sløre symptomer på hypoglykæmi (se pkt 4.4).

Der er rapporteret tilfælde af mydriasis efter samtidig anvendelse af oftalmologiske betablokkere og adrenalin (epinephrin).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af oftalmisk brinzolamid eller timolol til gravide kvinder. Dyreforsøg med brinzolamid har påvist reproduktionstoksicitet efter systemisk administration (se pkt. 5.3). AZARGA bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt. Se pkt. 4.2 for reducere af systemisk absorption.

Epidemiologiske studier har ikke vist forekomst af misdannelser, men der er påvist en risiko for intrauterin væksthæmning ved oral administration af betablokkere. Derudover er der observeret symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, respirationsbesvær og hypoglykæmi) hos nyfødte, når betablokkere anvendes frem til fødslen. Hvis Azarga anvendes frem til fødslen, skal det nyfødte barn overvåges nøje de første døgn efter fødslen.

## Amning

Det er ukendt, om brinzolamid udskilles i human mælk, Dyrestudier har påvist, at brinzolamid udskilles i mælk efter oral administration (se pkt. 5.3).

Betablokkere udskilles i mælk. Ved terapeutiske doser af timolol i øjendråber er det dog ikke sandsynligt, at mængden i mælken er tilstrækkelig til at give kliniske symptomer på betablokade hos spædbørn. Se pkt. 4.2 for reducere af systemisk absorption.

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Når der træffes beslutning om, hvorvidt amning skal fortsættes/standses, eller hvorvidt behandling med Azarga skal fortsættes/standses, skal der tages højde for fordele for barnet ved amning i henhold tilfordele for Azarga-behandlingen af kvinden.

## Fertilitet

Der er ikke udført studier, der har undersøgt effekten af topikal okulær administration af Azarga på human fertilitet.

Ikke-kliniske data viser ingen effekt af hverken brinzolamid eller timolol på fertiliteten hos hanner eller hunner efter oral dosering. Anvendelse af Azarga forventes ikke at have nogen effekt på fertiliteten hos mænd eller kvinder.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Azarga påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Forbigående sløret syn eller andre synsforstyrrelser, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis der opstår sløret syn ved instillation, bør patienten vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, til synet er klart igen.

Karboanhydrase-hæmmere kan forringe evnen til at udføre opgaver, der kræver mental årvågenhed og/eller fysisk koordination (se pkt. 4.4).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg var de mest almindelige bivirkninger sløret syn, øjenirritation og øjensmerter, som opstod hos omtrent 2 til 7 % af patienterne.

#### Skematisk oversigt over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er klassificeret i henhold til følgende konvention og blev rapporteret under kliniske undersøgelser og overvågning af Azarga og brinzolamid og timolol som enkeltstoffer efter markedsføring: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er de alvorligste bivirkninger anført først.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>I henhold til MedDRA (v. 18.0)</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Ikke kendt</u> : Nasopharyngitis <sup>3</sup> , pharyngitis <sup>3</sup> , sinusitis <sup>3</sup> , rhinitis <sup>3</sup>
Blod og lymfesystem	<u>Ikke almindelige</u> : Nedsat antal hvide blodlegemer <sup>1</sup> <u>Ikke kendt</u> : Nedsat antal røde blodlegemer <sup>3</sup> , forhøjet koncentration af chlorid i blodet <sup>3</sup>

Immunsystemet	<u>Ikke kendt:</u> Anafylaksi <sup>2</sup> , anafylaktisk chok <sup>1</sup> , systemisk allergisk reaktion, herunder angioødem <sup>2</sup> , lokaliseret og generaliseret udslæt <sup>2</sup> , overfølsomhed <sup>1</sup> , urticaria <sup>2</sup> , pruritus <sup>2</sup>
Metabolisme og ernæring	<u>Ikke kendt:</u> Hypoglykæmi <sup>2</sup>
Psykiske forstyrrelser	<u>Sjældne:</u> Insomni <sup>1</sup> <u>Ikke kendt:</u> Hallucinationer <sup>2</sup> , depression <sup>1</sup> , amnesi <sup>2</sup> , apati <sup>3</sup> , nedtrykthed <sup>3</sup> , nedsat libido <sup>3</sup> , mareridt <sup>2,3</sup> , nervøsit <sup>3</sup>
Nervesystemet	<u>Almindelige:</u> Dysgeusi <sup>1</sup> <u>Ikke kendt:</u> Cerebral iskæmi <sup>2</sup> , cerebrovaskulær hændelse <sup>2</sup> , synkope <sup>2</sup> , intensivering af tegn og symptomer på myasthenia gravis <sup>2</sup> , døsigthed <sup>3</sup> , motorisk dysfunktion <sup>3</sup> , amnesi <sup>3</sup> , hukommelsessvækkelse <sup>3</sup> , paræstesi <sup>2,3</sup> , tremor <sup>3</sup> , hypæstesi <sup>3</sup> , ageusi <sup>3</sup> , svimmelhed <sup>1</sup> , hovedpine <sup>1</sup>
Øjne	<u>Almindelige:</u> Punktat keratitis <sup>1</sup> , sløret syn <sup>1</sup> , øjensmerte <sup>1</sup> , øjenirritation <sup>1</sup> <u>Ikke almindelige:</u> Keratitis <sup>1,2,3</sup> , øjentørhed <sup>1</sup> , farvning af hornhinden <sup>1</sup> , udflåd fra øjet <sup>1</sup> , øjenkløe <sup>1</sup> , fornemmelse af at have noget i øjet <sup>1</sup> , okulær hyperæmi <sup>1</sup> , konjunktival hyperæmi <sup>1</sup> , <u>Sjældne:</u> Korneaerosion <sup>1</sup> , lysglimt i forreste kammer <sup>1</sup> , fotofobi <sup>1</sup> , øget tåredannelse <sup>1</sup> , skleral hyperæmi <sup>1</sup> , øjenlågseryt <sup>1</sup> , skorpedannelse på øjenlågstrand <sup>1</sup> <u>Ikke kendt:</u> øget cup/disc-ratio <sup>3</sup> , choroidealøsning efter filtrationskirurgi <sup>2</sup> (se pkt. 4.4), keratopati <sup>3</sup> , defekt i korneaepitelet <sup>3</sup> , lidelse i korneaepitelet <sup>3</sup> , forhøjet intraokulært tryk <sup>3</sup> , aflejring på øjets overflade <sup>3</sup> , korneal farvning <sup>3</sup> , korneaødem <sup>3</sup> , nedsat følsomhed i kornea <sup>2</sup> , konjunktivitis <sup>3</sup> , meibomitis <sup>3</sup> , diplopi <sup>2,3</sup> , blænding <sup>3</sup> , fotopsi <sup>3</sup> , nedsat skarpsyn <sup>3</sup> , nedsat syn <sup>1</sup> , pterygium <sup>3</sup> , okulært ubehag <sup>3</sup> , keratokonjunktivitis sicca <sup>3</sup> , hypæstesi i øjet <sup>3</sup> , skleral pigmentering <sup>3</sup> , subkonjunktival cyste <sup>3</sup> , synsforstyrrelse <sup>3</sup> , hævelse af øjet <sup>3</sup> , øjenallergi <sup>3</sup> , madarose <sup>3</sup> , øjenlågslidelse <sup>3</sup> , øjenlågsoedem <sup>1</sup> , ptose <sup>2</sup>
Øre og labyrint	<u>Ikke kendt:</u> Vertigo <sup>3</sup> , tinnitus <sup>3</sup>
Hjerte	<u>Almindelige:</u> Nedsat hjerterytme <sup>1</sup> <u>Ikke kendt:</u> Hjertestop <sup>2</sup> , hjertesvigt <sup>2</sup> , kongestiv hjereteinsufficiens <sup>2</sup> , atrioventrikulært blok <sup>2</sup> , hjerte- og åndedrætsbesvær <sup>3</sup> , angina pectoris <sup>3</sup> , bradykardi <sup>2,3</sup> , uregelmæssig hjerterytme <sup>3</sup> , arytm <sup>2,3</sup> , palpitationer <sup>2,3</sup> , takykardi <sup>3</sup> , øget hjerterytme <sup>3</sup> , brystmerter <sup>2</sup> , ødem <sup>2</sup>
Vaskulære sygdomme	<u>Ikke almindelige:</u> Nedsat blodtryk <sup>1</sup> <u>Ikke kendt:</u> hypotension <sup>2</sup> , hypertension <sup>3</sup> , øget blodtryk <sup>1</sup> , Raynauds fænomen <sup>2</sup> , kolde hænder og fødder <sup>2</sup>
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Ikke almindelige:</u> Hoste <sup>1</sup> <u>Sjældne:</u> orofaryngeale smerter <sup>1</sup> , næseflåd <sup>1</sup> <u>Ikke kendt:</u> Bronkospasme <sup>2</sup> (fortrinsvis hos patienter med eksisterende bronkospastisk sygdom), dyspnø <sup>1</sup> , astma <sup>3</sup> , epistaxis <sup>1</sup> , bronkial hyperaktivitet <sup>3</sup> , halsirritation <sup>3</sup> , nasal kongestion <sup>3</sup> , kongestion af de øvre luftveje <sup>3</sup> , post nasal drip <sup>3</sup> , nysen <sup>3</sup> , nasal tørhed <sup>3</sup> ,
Mave-tarm-kanalen	<u>Ikke kendt:</u> Opkastning <sup>2,3</sup> , øvre abdominalsmerter <sup>1</sup> , abdominalsmerter <sup>2</sup> , diarré <sup>1</sup> , mundtørhed <sup>1</sup> , kvalme <sup>1</sup> , øsofagitis <sup>3</sup> , dyspepsi <sup>2,3</sup> , abdominalt ubehag <sup>3</sup> , ubehag i maven <sup>3</sup> , hyppig afføring <sup>3</sup> , gastrointestinale lidelser <sup>3</sup> , oral hypæstesi <sup>3</sup> , oral paræstesi <sup>3</sup> , flatulens <sup>3</sup>
Lever og galdeveje	<u>Ikke kendt:</u> Abnorm leverfunktionstest <sup>3</sup>
Hud og subkutane væv	<u>Ikke kendt:</u> Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4), urticaria <sup>3</sup> , makulopapuløst udslæt <sup>3</sup> , generaliseret pruritus <sup>3</sup> , stramhed i huden <sup>3</sup> , dermatitis <sup>3</sup> , alopeci <sup>1</sup> , psoriasiformt udslæt eller forværring af psoriasis <sup>2</sup> , udslæt <sup>1</sup> , erytem <sup>1</sup>



Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Ikke kendt:</u> Myalgi <sup>1</sup> , muskelkramper <sup>3</sup> , artralgi <sup>3</sup> , rygsmerter <sup>3</sup> , smerter i ekstremiteterne <sup>3</sup>
Nyrer og urinveje	<u>Ikke almindelige:</u> Blod i urinen <sup>1</sup> <u>Ikke kendt:</u> Nyresmerter <sup>3</sup> , pollakisuri <sup>3</sup>
Det reproduktive system og mammae	<u>Ikke kendt:</u> Erektile dysfunktion <sup>3</sup> , seksuel dysfunktion <sup>2</sup> , nedsat libido <sup>2</sup>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Ikke almindelige:</u> Malaise <sup>1,3</sup> <u>Ikke kendt:</u> Brystsmerter <sup>1</sup> , smerter <sup>3</sup> , træthed <sup>1</sup> , asteni <sup>2,3</sup> , ubehag i brystet <sup>3</sup> , anspændthed <sup>3</sup> , irritabilitet <sup>3</sup> , perifert ødem <sup>3</sup> , medicineringsoverskud <sup>3</sup>
Undersøgelser	<u>Ikke almindelige:</u> Forhøjet kalium i blodet <sup>1</sup> , forhøjet laktatdehydrogenase i blodet <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bivirkninger, der blev observeret ifm. Azarga

<sup>2</sup> Yderligere bivirkninger, der blev observeret ifm. timolol givet som monoterapi

<sup>3</sup> Yderligere bivirkninger, der blev observeret ifm. brinzolamid givet som monoterapi.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dysgeusi (bitter eller unormal smag i munden efter drypning) var en hyppigt forekommende systemisk bivirkning forbundet med behandling med Azarga i de kliniske forsøg. Dysgeusi er sandsynligvis forårsaget af passage af øjendråberne til naso-pharynx via den nasolakrimale kanal og skyldes brinzolamid. Nasolakrimal okklusion eller forsigtig lukning af øjnene efter drypning kan reducere forekomsten af denne bivirkning (se pkt. .2).

Azarga indeholder brinzolamid, som er et sulfonamid, en karboanhydrase-hæmmer, der absorberes systemisk. De gastrointestinale, centralnervesystemiske, hæmatologiske, renale og metaboliske virkninger er normalt associeret med brug af systemiske karboanhydrase-hæmmere. De samme typer bivirkninger, som skyldes orale karboanhydrase-hæmmere, kan opstå efter topikal administration.

Timolol absorberes i det systemiske kredsløb. Det kan forårsage de samme bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. De anførte bivirkninger inkluderer reaktioner, der er set inden for gruppen af oftalmologiske betablokkere. Øvrige bivirkninger forbundet med brugen af stofferne individuelt, og som muligvis kan forekomme ved anvendelse af Azarga, er anført i tabellen ovenfor. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end efter systemisk administration. Se pkt. 4.2 for reducere af systemisk absorption.

### Pædiatrisk population

Azarga frarådes til børn og unge under 18 år på grund af utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og effekt.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I tilfælde af utilsigtet indtagelse, kan symptomerne på overdosering fra beta-blokade omfatte bradykardi, hypotension, hjertesvigt og bronkospasme.

I tilfælde af overdosering med Azarga øjendråber, bør behandlingen være symptomatisk og understøttende. Elektrolyt ubalance, udvikling af en acidotisk tilstand og muligvis påvirkning af centralnervesystemet kan forekomme pga. brinzolamid. Serumelektrolytniveauet (specielt kalium) og blodets pH-niveau bør monitoreres. Studier har vist, at timolol ikke dialyseres umiddelbart.

## 5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologiske lægemidler, antiglaukommiddel og miotika, ATC-kode: S01ED51

#### Virkningsmekanisme

Azarga indeholder 2 aktive stoffer: brinzolamid og timololmaleat. Disse 2 stoffer nedsætter forhøjet intraokulært tryk primært ved at reducere kammervæskesekretionen, men ved hjælp af forskellige virkningsmekanismer. Den kombinerede effekt af disse 2 aktive stoffer resulterer i en yderligere nedsættelse af det intraokulære tryk sammenlignet med det enkelte stofs effekt.

Brinzolamid er en stærk hæmmer af human karboanhydrase II (CA-II), det fremherskende isoenzym i øjet. Ved at hæmme karboanhydrase i øjets ciliære processer nedsættes kammervæskesekretionen, formodentlig ved en langsommere dannelse af hydrogencarbonationer, hvilket medfører en reduktion i natrium og væsketransport.

Timolol er en ikke-selektiv blokker uden intrinsic sympatomimetisk, direkte myokardieldeprimerende eller membranstabiliserende effekt. Tonografiske og fluorofotometriske studier på mennesker tyder på, at dets dominerende virkning er relateret til reduceret dannelse af kammervæske og en let forøgelse af outflowet.

#### Farmakodynamisk virkning

##### Klinisk effekt

I en 12-måneders kontrolleret klinisk forsøg med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, som efter investigatorens mening ville kunne drage nytte af kombineret behandling, og som havde et gennemsnitligt IOP ved baseline på 25 til 27 mmHg, var den gennemsnitlige IOP-sænkende effekt af Azarga op til 7 til 9 mmHg ved dosering 2 gange dagligt. Der blev vist non-inferiority for Azarga sammenlignet med dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml i den gennemsnitlige IOP-reduktion på alle tidspunkter ved alle besøg.

I et 6-måneders kontrolleret klinisk studie med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og et gennemsnitligt IOP ved baseline på 25 til 27 mmHg var den gennemsnitlige IOP-sænkende virkning af Azarga doseret 2 gange dagligt 8 til 9 mmHg, og den var op til 3 mmHg større end det, der blev opnået med Brinzolamid doseret 2 gange dagligt, og op til 2 mmHg større end det, der blev opnået med Timolol 5 mg/ml doseret 2 gange dagligt. Der blev observeret en statistisk højere reduktion i det gennemsnitlige IOP sammenlignet med både brinzolamid og timolol på alle tidspunkter og ved alle besøg under hele studiet.

I 3 kontrollerede kliniske forsøg var det okulære ubehag efter instillation af Azarga signifikant lavere end med dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter topikal okulær administration absorberes brinzolamid og timolol gennem kornea og over i det systemiske kredsløb. I et farmakokinetisk studie fik raske patienter oralt indgivet brinzolamid (1 mg) 2 gange dagligt i 2 uger for at forkorte tiden til steady-state, inden administration af Azarga. Efter doseringen af Azarga 2 gange dagligt i 13 uger var den gennemsnitlige koncentration af brinzolamid i de røde blodlegemer  $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$ ,  $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$  og  $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$  i henholdsvis uge 4, 10 og 15, hvilket viser, at steady-state RBC-koncentrationer af brinzolamid blev opretholdt.

Ved steady-state, efter indgivelse af Azarga, var det gennemsnitlige plasma  $C_{\text{max}}$  og  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  for timolol henholdsvis 27 % og 28 % lavere ( $C_{\text{max}}$ :  $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$ ) sammenlignet med indgivelse af timolol 5 mg/ml ( $C_{\text{max}}$ :  $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$ ). Den lavere systemiske eksponering for timolol efter anvendelse af Azarga er ikke klinisk relevant. Efter indgivelse af Azarga var det gennemsnitlige  $C_{\text{max}}$  for timolol nået ved  $0,79 \pm 0,45$  timer.

### Fordeling

Brinzolamids proteinbinding er moderat (ca. 60 %). På grund af den høje affinitet for CA-II, og i mindre grad for CA-I, ophobes brinzolamid i de røde blodlegemer (RBC). Dets aktive N-desethyl-metabolit akkumuleres i RBC, hvor det primært bindes til CA-I. Affiniteten af brinzolamid og dets metabolit til RBC og vævs-CA resulterer i lave plasmakoncentrationer.

Data vedrørende fordelingen af okulært væv i kaniner viste, at timolol kan måles i kammervæske op til 48 timer efter indgivelse af Azarga. Ved steady-state detekteres timolol i human plasma i op til 12 timer efter indgivelse af Azarga.

### Biotransformation

Metaboliseringsveje for metaboliseringen af brinzolamid inkluderer N-dealkylation, O-dealkylation og oxydation af dets N-propyl-sidekæde. N-desethyl-brinzolamid er brinzolamids primære metabolit, der dannes i mennesker, og som ligeledes bindes til CA-I i brinzolamids tilstedeværelse og akkumuleres i RBC. *In vitro*-studier viser, at metaboliseringen af brinzolamid hovedsageligt inkluderer CYP3A4 såvel som mindst fire andre isozymer (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9).

Timolol metaboliseres ad to veje. Den ene vej giver en ethanolamin-sidekæde på thiadiazolringen, og den anden giver en ethanol-sidekæde på morfolin-nitrogen og en anden tilsvarende sidekæde med en karbonyl-gruppe tæt op ad nitrogenet. Metaboliseringen af timolol medieres primært ved CYP2D6.

### Elimination

Brinzolamid elimineres primært ved renal udskillelse (ca. 60 %). Omkring 20 % af en dosis blev fundet i urin som metabolit. Brinzolamid og N-desethyl-brinzolamid er de prædominante komponenter, der blev fundet i urinen sammen med mindre koncentrationer (<1 %) af N-desmethoxypropyl og O-desmethyl metabolitter.

Timolol og dens metabolitter udskilles hovedsageligt via nyrerne. Cirka 20 % af en dosis timolol udskilles uændret via urinen, og resten udskilles i urinen som metabolitter. Timolols plasma  $t_{1/2}$  er 4,8 timer efter indgivelse af Azarga.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Brinzolamid

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker med brinzolamid vurderet ud fra enkeltdosis toksicitet, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale og topikale øjenirritationsstudier.

Toksiske udviklingsstudier med kaniner med oral dosering af brinzolamid på op til 6 mg/kg/dag (214 gange den anbefalede daglige kliniske dosis på 28/kg/dag) viste ingen effekt på foster-udvikling, trods signifikant maternal toksicitet. Tilsvarende studier med rotter resulterede i en svagt nedsat ossifikation af kraniet og sternebrae på fostre af rottemødre, der fik brinzolamid i doser på 18 mg/dag (642 gange den anbefalede daglige kliniske dosis), men ikke ved 6 mg/kg/dag. Disse fund viste sig ved doser, som forårsagede metabolsk acidose med nedsat kropsvægtøgning hos rottemødrene og faldende kropsvægt hos fostrene. Dosis-relateret nedsættelse i fostrenes kropsvægt blev observeret hos unger af rottemødre, der modtog oral brinzolamid og var fra et svagt fald (ca. 5-6 %) ved 2 mg/kg/dag til næsten 14 % ved 18 mg/kg/dag. Nul-effekt-niveauet (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level) viste 5 mg/kg/dag hos afkommet under amning.

#### Timolol

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker med timolol vurderet ud fra enkeltdosis toksicitet, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale og topikale øjenirritationsstudier. Reproduktionstoksicitetsstudier med timolol viste forsinket ossifikation hos rottefostre uden bivirkninger på den postnatale udvikling (ved 50 mg/kg/dag eller 3 500 gange den daglige kliniske dosis på 14 µ/kg/dag) og øget fosterresorption hos kaniner (ved 90 mg/kg/dag eller 6 400 gange den daglige kliniske dosis).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Benzalkoniumchlorid  
Mannitol (E421)  
Carbopol 974P  
Tyloxapol  
Dinatriumedetat  
Natriumchlorid  
Saltsyre og/eller natriumhydroxid (til at justere pH)  
Renset vand

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

4 uger efter åbning.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml rund uigennemsigtig polyethylenflaske med lav densitet og med dråbespids og hvidt skruelåg af polypropylen, der indeholder 5 ml suspension.

Pakning indeholder 1 eller 3 flasker. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/482/001-002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. november 2008

Dato for seneste fornyelse: 26. august 2013

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes

- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE TIL ENKELT FLASKE, 5 ml + ÆSKE TIL 3 x 5 ml FLASKER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml øjendråber, suspension  
brinzolamid/timolol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml suspension indeholder 10 mg brinzolamid og 5 mg timolol (som timololmaleat)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder: benzalkoniumchlorid, mannitol (E421), carbopol 974P, tyloxapol, dinatriumedetat, natriumchlorid, saltsyre og/eller natriumhydroxid (til at justere pH) og renset vand.

Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Øjendråber, suspension

1 x 5 ml

3 x 5 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSSVEJ(E)**

Ryst flasken grundigt inden brug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til anvendelse i øjet

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVNTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Kasseres 4 uger efter åbning.  
Åbnet:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

azarga

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**FLASKEETIKETTE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml øjendråber  
brinzolamid/timolol  
Til anvendelse i øjet

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP  
Kasseres 4 uger efter åbning.  
Åbnet:

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

5 ml

**6 ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml øjendråber, suspension brinzolamid/timolol

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Azarga
3. Sådan skal du bruge Azarga
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Azarga indeholder 2 aktive indholdsstoffer, brinzolamid og timolol, som arbejder sammen for at sænke trykket i øjet.

Azarga bruges til at behandle forhøjet tryk i øjnene, også betegnet som glaukom eller okulær hypertension, hos voksne patienter over 18 år, som har forhøjet tryk i øjnene, der ikke kan bringes effektivt under kontrol med et enkelt lægemiddel alene.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Azarga

##### Brug ikke Azarga

- Hvis du er allergisk over for brinzolamid, en type lægemidler, der hedder sulfonamider (eksempelvis lægemidler til behandling af diabetes (sukkersyge) og infektioner samt diuretika (vanddrivende tabletter), timolol, betablokkere (lægemidler til at sænke forhøjet blodtryk eller behandle hjertesygdomme) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Azarga (angivet i punkt 6).
- Hvis du har eller tidligere har haft luftvejsproblemer som f.eks. astma, alvorlig længerevarende obstruktiv bronkitis (alvorlig sygdom i lungerne, der kan give hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær og/eller længerevarende hoste) eller andre former for vejrtrækningsproblemer.
- Hvis du lider af alvorlig høfeber.
- Hvis du har en langsom puls, hjertesvigt eller forstyrrelser i hjerterytmen (uregelmæssig puls).
- Hvis du lider af for høj surhedsgrad i blodet (en tilstand kaldet "hyperkloræmisk acidose").
- Hvis du har alvorlige nyreproblemer.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Azarga må kun bruges til at dryppe i øjnene.

Stop med at bruge dette lægemiddel og kontakt lægen, hvis du får tegn på alvorlige reaktioner eller overfølsomhed.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Azarga, hvis du har eller tidligere har haft:

- koronarsklerose (symptomer kan være brystmerter eller trykken for brystet, åndenød eller kvælning), hjertesvigt, lavt blodtryk
- forstyrrelser i hjerterytmen såsom langsom puls
- vejrtrækningsbesvær, astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
- dårlig blodcirkulation (Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom - hvide, "døde" fingre og tæer)
- sukkersyge (diabetes), idet timolol kan skjule symptomer på lavt blodsukker
- overaktiv skjoldbruskkirtel, idet timolol kan skjule symptomer på skjoldbruskkirtelsygdom
- muskelsvaghed (myastenia gravis)
- hvis du skal opereres, skal du fortælle lægen, at du bruger Azarga, idet timolol kan ændre virkningen af visse lægemidler, der bruges ved bedøvelse
- hvis du har eller tidligere har haft atopi (en tendens til at udvikle en allergisk reaktion) og alvorlige allergiske reaktioner, kan du have øget risiko for at udvikle en allergisk reaktion, mens du bruger Azarga, og adrenalin vil muligvis ikke være effektiv til at behandle en allergisk reaktion. Hvis du får anden form for behandling, skal du derfor fortælle din læge eller sygeplejerske, at du bruger Azarga
- hvis du har leverproblemer
- hvis du har tørre øjne eller hornhindeproblemer
- hvis du har nyreproblemer
- hvis du på noget tidspunkt har udviklet et alvorligt hududslæt eller afskalning af huden, blæredannelse og/eller sår i munden, efter du har brugt Azarga eller andre tilsvarende lægemidler.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Azarga:

Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med brinzolamid. Stop med at bruge Azarga og søg straks lægehjælp, hvis du oplever nogle af de symptomer, der er relateret til disse alvorlige hudreaktioner, som er beskrevet i punkt 4.

### **Børn og unge**

Det frarådes, at børn og unge under 18 år bruger Azarga.

### **Brug af anden medicin sammen med Azarga**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Azarga kan påvirke eller blive påvirket af andre lægemidler, som du tager, herunder andre øjendråber til behandling af glaukom (grøn stær).

Fortæl det til lægen, hvis du bruger eller overvejer at bruge lægemidler til sænkning af blodtrykket, såsom parasymptomimetika og guanetidin, eller anden hjertemedicin, som indeholder quinidin (bruges til behandling af hjertesygdomme og nogle typer malaria), amaiodaron eller andre lægemidler til at behandle hjerterytmeforstyrrelser og glykosider til at behandle nedsat hjertefunktion. Fortæl det også til lægen, hvis du bruger eller overvejer at bruge lægemidler til behandling af diabetes, mavesår, midler mod svampe-, virus- eller bakterieinfektioner, eller midler mod depression f.eks. fluoxetin eller paroxetin.

Tal med din læge, hvis du anvender andre karboanhydrasehæmmere (acetazolamid eller dorzolamid). Der er lejlighedsvis rapporteret om øget pupilstørrelse hos patienter, der tog Azarga og adrenalin (epinephrin) samtidigt.



### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid, eller hvis du muligvis kan blive gravid, må du ikke bruge Azarga, medmindre din læge vurderer, at det er nødvendigt. Tal med din læge, før du begynder at bruge Azarga.

Brug ikke Azarga, hvis du ammer. Timolol kan gå over i modermælken.

Hvis du ammer, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du må ikke køre bil eller arbejde med maskiner, før dit syn er klart igen. Dit syn kan være sløret i et stykke tid efter, at du har brugt Azarga.

Et af de aktive stoffer kan forringe evnen til at udføre opgaver, der kræver mental årvågenhed og/eller fysisk koordination. Hvis du bliver påvirket, skal du udvise forsigtighed, når du kører bil eller arbejder med maskiner.

### **Azarga indeholder benzalkoniumchlorid**

Dette lægemiddel indeholder 3,34 µg benzalkoniumchlorid per dråbe (=1 dose) svarende til 0,01 % eller 0,1 mg/ml.

Azarga indeholder et konserveringsmiddel (benzalkoniumchlorid), som kan absorberes af bløde kontaktlinser og ændre farven på kontaklinserne. Du skal tage kontaklinserne ud, inden lægemidlet bruges, og vente mindst 15 minutter, før du sætter kontaklinserne i igen. Benzalkoniumchlorid kan også give øjenirritation, især hvis du har tørre øjne eller hornhinde problemer (det klare lag forrest i øjet). Hvis du har unormale fornemmelser i øjet såsom svie eller smerte, når du bruger dette lægemiddel, skal du tale med din læge.

## **3. Sådan skal du bruge Azarga**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du skifter til Azarga fra en anden type øjendråber til behandling af glaukom, skal du holde op med at bruge den anden medicin og begynde at bruge Azarga den næste dag. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

For ikke at forurene spidsen af flasken og øjendråberne er det vigtigt, at spidsen af flasken ikke kommer i berøring med øjenlågene, området omkring øjnene eller andre overflader. Flasken skal holdes tæt tillukket, når den ikke er i brug.

Følgende råd er nyttigt til at begrænse mængden af medicin, som overføres til blodbanen, efter at du har dryppet øjnene:

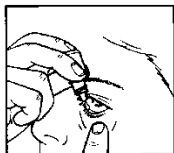
- Hold øjenlåget lukket, mens du forsigtigt trykker ind mod øjenkrogen med en finger i mindst 2 minutter.

### **Den anbefalede dosis er**

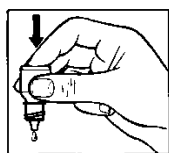
1 dråbe i det/de påvirkede øje/øjne 2 gange dagligt.

Brug kun Azarga i begge øjne, hvis lægen har anvist det. Brug Azarga så længe, som din læge har anvist.

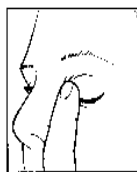
## Anvendelse



1



2



3

- Hent Azarga-flasken og et spejl.
- Vask dine hænder.
- Ryst flasken grundigt inden brug.
- Skru hættten af flasken. Hvis sikkerhedsringen omkring hættten sidder løst, når du åbner flasken, skal den fjernes, inden præparatet tages i brug.
- Hold flasken med bunden i vejret mellem din tommelfinger og de øvrige fingre.
- Læn hovedet tilbage. Træk ned i det nederste øjenlåg med en ren finger, indtil der dannes en ”lomme” mellem øjenlåget og øjet. Dråben skal placeres der (billede 1).
- Hold spidsen af flasken tæt hen til øjet. Brug spejlet, hvis det gør det nemmere.
- Undgå at berøre øjet eller øjenlåget, omgivende områder eller andre overflader med spidsen af flasken. Det kan forurene øjendråberne.
- Tryk let på flaskens bund for at frigøre 1 dråbe Azarga ad gangen.
- Tryk ikke på siden af flasken: den er designet på en sådan måde, at et let tryk i bunden af flasken er nok (billede 2).
- Efter du har dryppet med Azarga, skal du trykke en finger mod øjenkrogen ind mod næsen i 2 minutter (billede 3). Det forhindrer, at Azarga optages i resten af kroppen.
- Hvis du bruger dråber i begge øjne, gentages trinnene for det andet øje.
- Skru hættten godt fast på flasken umiddelbart efter brug.
- Brug hele flasken, inden du åbner en ny.

Hvis dråben ikke rammer øjet, så prøv igen.

Hvis du bruger andre øjenlægemidler, så vent mindst 5 minutter mellem Azarga og de andre øjenlægemidler. Øjensalve skal påføres sidst.

**Hvis du har brugt for meget Azarga**, så skyl dit øje med varmt vand. Dryp ikke flere dråber i øjet før næste planlagte dosis.

Du kan opleve lav puls, lavt blodtryk, hjertesvigt, besvær med at trække vejret, og dit nervesystem kan blive påvirket.

**Hvis du har glemt at bruge Azarga**, skal du fortsætte med den sædvanlige doseringsplan. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Brug **ikke** mere end 1 dråbe i det/de pågældende øje/øjne 2 gange dagligt.

**Hvis du holder op med at bruge Azarga** uden at tale med din læge, vil trykket i øjet ikke blive holdt nede, hvilket kan medføre tab af synet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at bruge Azarga og søg straks lægehjælp, hvis du oplever nogle af følgende symptomer:

- kraftig rødme eller kløe i øjet, flade, rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder på kroppen, ofte med blærer i midten, afskalning af huden samt sår i mund, svælg, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan komme efter forudgående feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).

Du kan oftest fortsætte med at bruge dine øjendråber, hvis bivirkningerne ikke er alvorlige. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om. Du må ikke holde op med at bruge Azarga, uden at du har talt med din læge først.

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- **Reaktioner i øjet:** betændelse i øjets overflade, sløret syn, symptomer på øjenirritation (f.eks. brænden, svien, kløen, løbende øjne, røde øjne), øjensmerter.
- **Øvrige bivirkninger:** lav puls, smagsforstyrrelser.

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- **Reaktioner i øjet:** hornhindeerosion (skade på øjeæblets yderste lag), betændelse i øjets overflade med skader på overfladen, betændelse indvendigt i øjet, farvning af hornhinden, unormal følelse i øjet, tåreflåd, øjentørhed, trætte øjne, kløende øjne, røde øjne, røde øjenlåg.
- **Øvrige bivirkninger:** fald i antal af hvide blodlegemer, nedsat blodtryk, hoste, blod i urinen, svaghed i kroppen.

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter)

- **Reaktioner i øjet:** hornhindelidelse, lysfølsomhed, øget tåreproduktion, skorper omkring øjenlåget
- **Øvrige bivirkninger:** søvnbesvær (søvnløshed), smerter i svælget, rindende næse

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data):

- **Reaktioner i øjet:** Øjenallergi, synsforstyrrelser, beskadigelse af synsnerven, øget tryk i øjet, aflejringer på øjets overflade, nedsat øjenfølsomhed, inflammation eller infektion af øjets konjunktiva (det hvide i øjnene), unormalt syn, dobbeltsyn eller nedsat syn, øget pigmentering i øjet, vækst på øjets overflade, hævelse i øjet, lysfølsomhed, nedsat vækst af øjenvipper eller nedsat antal øjenvipper, hængende øvre øjenlåg (halvlukket øje), betændelseslignende tilstand (inflammation) i øjenlåget og øjenlågskirtlerne, betændelseslignende tilstand i hornhinden og løsning af hinden med blodkar under nethinden efter filtrationskirurgi, hvilket kan give synsforstyrrelser, nedsat følsomhed i hornhinden.
- **Generelle bivirkninger:** flade, rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder på kroppen, ofte med blærer i midten, afskalning af huden samt sår i mund, svælg, næse, kønsorganer og øjne, som kan komme efter forudgående feber og influenzalignende symptomer. Disse alvorlige hududslæt kan potentielt være livstruende (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).
- **Hjerte og kredsløb:** Ændringer i antallet af pulsslag eller ændringer i hjerterytmen, langsom puls, hjertebanken, en slags forstyrrelse i hjerterytmen, unormal stigning i pulsen, brystmerter, nedsat hjertefunktion, hjerteanfald, forhøjet blodtryk, nedsat blodtilførsel til hjernen, slagtilfælde, ødem (væskeophobning), hjertesvigt (hjertesygdom med åndenød og hævede fødder og ben på grund af væskeophobning), hævede arme og ben, lavt blodtryk, misfarvning af fingre, tæer og sommetider også andre legemsdele, (Raynauds fænomen – hvide, ”døde” fingre og tæer), kolde hænder og fødder.
- **Luftveje:** Indsnævring af luftvejene i lungerne (især hos patienter med eksisterende sygdom), åndenød eller vejrtrækningsproblemer, forkølelsessymptomer, åndedrætsbesvær, bihulebetændelse, nysen, tilstoppet næse, tørhed i næsen, næseblod, astma, halsirritation.
- **Nervesystemet og almene symptomer og reaktioner:** Hallucinationer, depression, mareridt, hukommelsestab, hovedpine, nervøsitet, irritabel adfærd, træthed, rysten, unormal følelse, besvimelse, svimmelhed, døsigthed, generel eller alvorlig svaghed, unormal følelse af prikken og stikken.
- **Mave:** Kvalme, opkastning, diarré, luft i maven eller ubehag i maven, halsbetændelse, tør eller unormal følelse i munden, fordøjelsesbesvær, mavesmerter.
- **Blod:** Unormale leverfunktionsværdier, øget klorinindhold i blodet eller nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan ses ved en blodprøve.
- **Allergi:** Øgede allergiske symptomer, generelle allergiske reaktioner herunder hævelse under huden, der kan forekomme på områder såsom ansigt og lemmer, og som kan blokere luftvejene og gøre det svært at synke og trække vejret, nældefeber, lokalt og generelt udslæt, kløe, pludselige alvorlige livstruende allergiske reaktioner.
- **Øre:** Ringen for øret, følelse af snurren i hovedet eller svimmelhed.
- **Hud:** Hudrødme eller betændelseslignende tilstand (inflammation) i huden, udslæt, unormal eller nedsat følelse i huden, hårtab, hvidligt, sølvfarvet (psoriasis-agtig) udslæt eller forværring af psoriasis.
- **Muskler:** Almene ryg-, led-, eller muskelsmerter, der ikke skyldes anstrengelse, muskelpasmer, smerter i arme og ben, muskesvaghed/træthed, stigning i symptomerne på myasthenia gravis (en muskelsygdom).
- **Nyre:** Nyresmerter så som smerter i den nederste del a ryggen, hyppig vandladning.
- **Forplantning:** Seksuel dysfunktion, nedsat sexlyst (libido), nedsat potens.
- **Stofskifte:** Lavt blodsukkerniveau.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Flasken skal smides ud 4 uger efter åbning for at forhindre, at du får en infektion i øjet. Tag en ny flaske i brug. Når du åbner en ny flaske, skal du skrive datoen, hvor der er gjort plads til det på flaskens etiket og på kartonen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Azarga indeholder:

- Aktive stoffer: brinzolamid og timolol. 1 ml suspension indeholder 10 mg brinzolamid og 5 mg timolol (som maleat).
- Øvrige indholdsstoffer: benzalkoniumchlorid (se pkt. 2 'Azarga indeholder benzalkoniumchlorid'), carbopol 974P, dinatriumedetat, mannitol (E421), rensed vand, natriumchlorid, tyloxapol, saltsyre og/eller natriumhydroxid. Små mængder saltsyre og/eller natriumhydroxid er tilsat for at bevare en normal surhedsgrad (pH-værdi).

### Udseende og pakningsstørrelser

Azarga er en væske (hvid til råhvid ensartet suspension), der fås i 5 ml plasticflasker med skruelåg eller i en pakning med 3 x 5 ml flasker.

Alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

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

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>