

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfensuspension

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Ein ml Suspension enthält 10 mg Brinzolamid und 5 mg Timolol (als Timololmaleat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Ein ml Suspension enthält 0,10 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Augentropfensuspension (Augentropfen)

Weiß bis weißliche Suspension mit einem pH-Wert von etwa 7,2.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie den IOD nur unzureichend absenkt (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

#### Anwendung bei Erwachsenen einschließlich älteren Patienten

Die Dosierung von AZARGA beträgt 2-mal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack des betroffenen Auges oder der betroffenen Augen.

Durch Verschließen des Tränenkanals oder Schließen der Augenlider wird die systemische Aufnahme verringert. Dies kann zu verminderten systemischen Nebenwirkungen und erhöhter lokaler Wirksamkeit führen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Applikation vergessen wurde, sollte die Behandlung wie vorgesehen mit der nächsten Anwendung fortgesetzt werden. Die Dosierung von einem Tropfen zweimal täglich in das betroffene Auge oder die betroffenen Augen sollte nicht überschritten werden.

Wird die Behandlung von einem anderen topischen Antiglaukomatostikum auf AZARGA umgestellt, sollte das vorherige Arzneimittel abgesetzt und die Behandlung mit AZARGA am folgenden Tag aufgenommen werden.

## Besondere Patientengruppen

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AZARGA bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion*

Zu AZARGA oder Timolol 5 mg/ml Augentropfen sind keine Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt worden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sowie bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung notwendig.

AZARGA ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) sowie bei Patienten mit hyperchlorämischer Acidose nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 4.3). Da Brinzolamid und sein Hauptmetabolit überwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, ist AZARGA bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe auch 4.3).

AZARGA sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion unter Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.4).

## Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Flasche vor Gebrauch gut zu schütteln. Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschutzring lose und sollte vor der ersten Anwendung entfernt werden.

Um Kontaminationen von Tropferspitze und Suspension zu vermeiden, dürfen weder das Augenlid noch die Augenumgebung oder andere Oberflächen mit der Tropferspitze der Flasche in Berührung kommen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Flasche nach Gebrauch gut zu verschließen.

Wird mehr als ein topisches Ophthalmikum verabreicht, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinanderliegen. Augensalben sollten zuletzt angewandt werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen sonstige Betablocker.
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (siehe Abschnitt 4.4).
- Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich bronchialen Asthmas und dessen Vorgeschichte oder schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus Syndrom, sinuatrialer Block; atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert ist; Herzversagen oder kardiogener Schock.
- Schwere allergische Rhinitis.
- Hyperchlorämische Acidose (siehe Abschnitt 4.2).
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Systemische Wirkungen

- Brinzolamid und Timolol werden systemisch aufgenommen. Aufgrund des enthaltenen Betablockers, Timolol, können die gleichen kardiovaskulären, pulmonären und sonstigen Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern auftreten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach topischer ophthalmologischer Applikation ist geringer als bei systemischer Applikation. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.
- Da AZARGA systemisch aufgenommen wird, können bei Patienten, die AZARGA erhalten, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) auftreten, wie sie für alle Sulfonamidderivate üblich sind. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Bei Anzeichen schwerwiegender Symptome oder bei Überempfindlichkeitsreaktionen muss AZARGA sofort abgesetzt werden.

### Herzerkrankungen

Die Therapie mit Betablockern sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) sowie Hypotension kritisch beurteilt und eine Therapie mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf die klinischen Zeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen beobachtet sowie auf Nebenwirkungen kontrolliert werden.

Aufgrund der negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit Herzblock ersten Grades nur unter Vorsicht eingesetzt werden.

### Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen oder -erkrankungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Krankheit oder des Raynaud-Syndroms) sollten nur unter Vorsicht behandelt werden.

### Hyperthyreose

Betablocker können außerdem die klinischen Zeichen einer Hyperthyreose maskieren.

### Muskelschwäche

Von betablockerhaltigen Arzneimitteln wurde berichtet, dass sie Muskelschwäche verstärken, die bei bestimmten Symptomen der Myasthenie (wie Doppeltsehen, Ptosis und generalisierter Schwäche) vorliegt.

### Atemwegserkrankungen

Nach Anwendung einiger ophthalmologischer Betablocker bei Asthmapatienten sind respiratorische Reaktionen einschließlich Todesfälle aufgrund von Bronchospasmen berichtet worden. Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollte AZARGA unter Vorsicht angewandt werden und nur dann, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

### Hypoglykämie/Diabetes

Bei Patienten mit Spontan-Hypoglykämie oder Patienten mit labilem Diabetes sollten Betablocker nur unter Vorsicht eingesetzt werden, da sie die klinischen Zeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

## Säure-/Base-Störungen

AZARGA enthält Brinzolamid, ein Sulfonamid. Die typischen Nebenwirkungen systemisch verabreichter Sulfonamide können auch bei topischer Anwendung auftreten. Bei oraler Einnahme von Carboanhydrasehemmern wurden Störungen des Säure-/Base-Haushalts beschrieben. Bei Patienten mit möglicherweise beeinträchtigter Nierenfunktionsleistung sollte dieses Arzneimittel aufgrund einer möglichen metabolischen Azidose mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Anzeichen schwerwiegender Symptome oder bei Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Behandlung mit diesem Arzneimittel abzubrechen.

## Mentale Aufmerksamkeit

Orale Carboanhydrasehemmer können die Ausführung von Aufgaben, die eine erhöhte Aufmerksamkeit und/oder physische Koordination erfordern, beeinträchtigen. AZARGA wird systemisch resorbiert und daher könnte diese Beeinträchtigung auch bei topischer Anwendung auftreten.

## Anaphylaktische Reaktionen

Patienten mit bekannter Atopie oder einer Vorgeschichte schwerer anaphylaktischer Reaktionen auf diverse Allergene sprechen unter Betablockertherapie bei wiederholter Exposition auf diverse Allergene stärker auf diese an und reagieren möglicherweise nicht mehr auf die übliche Dosis Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen.

## Ablösung der Chorioidea

Unter der Therapie mit kammerwasserproduktionshemmenden Wirkstoffen (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurde nach Filtrationseingriffen über Ablösungen der Chorioidea berichtet.

## Chirurgische Anästhesie

Ophthalmologische Betablocker können die systemischen beta-agonistischen Wirkungen beispielsweise von Adrenalin verhindern. Wenn der Patient Timolol anwendet, sollte der Anästhesist informiert werden.

## Begleittherapie

Die Wirkung auf den intraokulären Druck oder die bekannten Wirkungen der systemischen Betablockade werden durch AZARGA bei Patienten potenziert, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten. Die Reaktion dieser Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Es wird nicht empfohlen, zwei topische Betablocker oder zwei topische Carboanhydrasehemmer zu kombinieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Gabe eines oralen Carboanhydrasehemmers und AZARGA kann es zu einem additiven Effekt der bekannten systemischen Wirkungen von Carboanhydrasehemmern kommen. Die gleichzeitige Verabreichung von AZARGA und oralen Carboanhydrasehemmern wurde nicht geprüft und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

## Okuläre Wirkungen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit AZARGA zur Behandlung von Patienten mit pseudoexfoliativem Glaukom oder Pigmentglaukom vor. Zur Vorsicht sollte dies bei behandelten Patienten beachtet werden und ihr IOD engmaschig kontrolliert werden.

AZARGA wurde an Patienten mit Engwinkelglaukom nicht klinisch geprüft. Die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Ophthalmologische Betablocker können Augentrockenheit verursachen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten unter Vorsicht behandelt werden.

Der mögliche Einfluss von Brinzolamid auf die Endothelfunktion der Hornhaut wurde bei Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut (insbesondere bei Patienten mit einer niedrigen Endothelzellenzahl) nicht untersucht. Besonders Patienten, die Kontaktlinsen tragen, wurden nicht untersucht. Wenn diese Patienten Brinzolamid anwenden, wird eine sorgfältige Beobachtung empfohlen, da Carboanhydrasehemmer die Hydratation der Hornhaut beeinflussen können. Dies kann zu einer kornealen Dekompensation und zu einem Hornhautödem führen und das Tragen von Kontaktlinsen könnte die Gefahr für die Hornhaut erhöhen. Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut, z. B. Patienten mit Diabetes mellitus oder Hornhautdystrophien, sollten sorgfältig beobachtet werden.

AZARGA kann unter sorgfältiger Kontrolle beim Tragen von Kontaktlinsen angewandt werden (siehe nachfolgend unter Benzalkoniumchlorid).

#### Benzalkoniumchlorid

AZARGA enthält Benzalkoniumchlorid, das Irritationen am Auge hervorrufen kann und dafür bekannt ist, weiche Kontaktlinsen zu verfärben. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen sollte vermieden werden. Patienten müssen angewiesen werden, Kontaktlinsen vor der Anwendung von AZARGA zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung von AZARGA wieder einzusetzen.

Es liegen außerdem Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid eine Keratopathia punctata und/oder eine toxisch ulzerierende Keratopathie verursachen kann. Bei häufiger oder fortgesetzter Anwendung sollten die Patienten sorgfältig beobachtet werden.

#### Leberfunktionsstörung

AZARGA sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine spezifischen Arzneimittel-Interaktionsstudien mit AZARGA durchgeführt.

AZARGA enthält den Carboanhydrasehemmer Brinzolamid und wird auch bei topischer Verabreichung systemisch resorbiert. Störungen des Säure-Basen-Haushalts wurden für orale Carboanhydrasehemmer beschrieben. Das Potenzial für Wechselwirkungen dieser Art muss bei Patienten, die AZARGA erhalten, berücksichtigt werden.

Bei Patienten, die orale Carboanhydrasehemmer und Brinzolamid-haltige Augentropfen erhalten, besteht die Möglichkeit einer Verstärkung der systemischen Effekte der Carboanhydrase. Die gleichzeitige Gabe Brinzolamid-haltiger Augentropfen und oraler Carboanhydraseinhibitoren wird nicht empfohlen.

Zu den Cytochrom-P-450-Isoenzymen, die für die Metabolisierung von Brinzolamid verantwortlich sind, gehören in erster Linie CYP3A4 sowie CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9. Es ist davon auszugehen, dass CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol, Clotrimazol, Ritonavir und Troleandomycin auch die Metabolisierung von Brinzolamid durch CYP3A4 inhibieren. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Hemmern ist Vorsicht geboten. Eine Anreicherung von Brinzolamid ist jedoch unwahrscheinlich, da Brinzolamid hauptsächlich renal ausgeschieden wird. Cytochrom-P-450 – Isoenzyme werden durch Brinzolamid nicht gehemmt.

Folgende Wirkstoffe bewirken bei gleichzeitiger Gabe mit betablockerhaltigen Augentropfen möglicherweise additiv eine Hypotension und/oder eine ausgeprägte Bradykardie: orale Calciumkanalblocker, betablockerhaltige Arzneimittel, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykoside, Parasympathomimetika, Guanethidin.

Die Wirkung von Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen kann durch Betablocker herabgesetzt sein. Besondere Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit bekannter Atopie oder Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4).

Beim plötzlichen Absetzen von Clonidin tritt eine hypertensive Reaktion auf, die durch die Einnahme von Betablockern potenziert werden kann. Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Clonidin.

Die gleichzeitige Gabe von CYP2D6 Hemmern (z. B. Quinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol kann die systemische Betablockade verstärken (z. B. verringerte Herzrate, Depression). Vorsicht bei der Anwendung ist geboten.

Betablocker können die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika verstärken. Betablocker können die klinischen Zeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

In Einzelfällen ist über eine Mydriasis aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von ophthalmischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) berichtet worden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bezüglich der Anwendung von Brinzolamid und Timolol bei schwangeren Frauen am Auge liegen keine ausreichenden Daten vor. Bei systemischer Gabe von Brinzolamid zeigten Tierstudien eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). AZARGA sollte in der Schwangerschaft nicht angewandt werden, außer es ist eindeutig indiziert. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, weisen jedoch auf das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung hin, wenn Betablocker oral verabreicht werden. Außerdem wurden in Neugeborenen klinische Zeichen und Symptome einer Betablockade beobachtet (z. B. Bradykardie, Hypotension, Atemnot und Hypoglykämie), wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Bei Anwendung von AZARGA bis zur Entbindung sollte das Neugeborene in den ersten Tagen nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob ophthalmisch angewandtes Brinzolamid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien zeigen, dass oral verabreichtes Brinzolamid in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Die therapeutische Dosierung von Timolol in Augentropfen ist jedoch sehr wahrscheinlich zu gering, um ausreichende Mengen in der Muttermilch zu erzeugen und so beim Säugling die klinischen Symptome einer Betablockade auszulösen. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit AZARGA verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit AZARGA zu unterbrechen ist. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

## Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um den Effekt der topischen okulären Anwendung von Azarga auf die menschliche Fertilität zu beurteilen.

Präklinische Daten zeigen keine Auswirkung von Brinzolamid oder Timolol auf die männliche oder weibliche Fertilität nach oraler Anwendung. Es sind keine Auswirkungen von AZARGA auf die männliche oder weibliche Fertilität zu erwarten.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

AZARGA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Vorübergehendes Verschwommensehen und andere Beeinträchtigungen der Sicht können die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder Bedienung von Maschinen beeinflussen. Wenn sich nach dem Eintropfen Verschwommensehen einstellt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

Carboanhydrasehemmer können die Ausführung von Aufgaben, die eine erhöhte Aufmerksamkeit und/oder physische Koordination erfordern, beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen verschwommenes Sehen, Augenreizung und Augenschmerzen. Diese traten bei ungefähr 2 % bis 7 % der Patienten auf.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind, wurden in klinischen Studien mit AZARGA bzw. nach dessen Markteinführung beobachtet oder zu den Einzelsubstanzen Brinzolamid und Timolol gemeldet. Sie werden folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| <b>Systemorganklasse</b>                     | <b>MedDRA-Terminologie der Nebenwirkung (v. 18.0)</b>  |
|--|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen      | <u>Nicht bekannt</u> : Nasopharyngitis <sup>3</sup> , Pharyngitis <sup>3</sup> , Sinusitis <sup>3</sup> , Rhinitis <sup>3</sup>  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | <u>Gelegentlich</u> : Leukozytenanzahl erniedrigt <sup>1</sup><br><u>Nicht bekannt</u> : Erythrozytenzahl erniedrigt <sup>3</sup> , Chlorid im Blut erhöht <sup>3</sup>  |
| Erkrankungen des Immunsystems                | <u>Nicht bekannt</u> : Anaphylaxie <sup>2</sup> , anaphylaktischer Schock <sup>1</sup> , systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem <sup>2</sup> , Ausschlag lokal und am ganzen Körper <sup>2</sup> , Überempfindlichkeit <sup>1</sup> , Urtikaria <sup>2</sup> , Pruritus <sup>2</sup>          |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen        | <u>Nicht bekannt</u> : Hypoglykämie <sup>2</sup>   |
| Psychiatrische Erkrankungen                  | <u>Selten</u> : Schlaflosigkeit <sup>1</sup><br><u>Nicht bekannt</u> : Halluzinationen <sup>2</sup> , Depression <sup>1</sup> , Erinnerungsverlust <sup>2</sup> , Apathie <sup>3</sup> , depressive Verstimmung <sup>3</sup> , Libido vermindert <sup>3</sup> , Alpträume <sup>2,3</sup> , Nervosität <sup>3</sup> |

|  |   |
|--|---|
| Erkrankungen des Nervensystems                             | <u>Häufig:</u> Geschmacksstörung <sup>1</sup><br><u>Nicht bekannt:</u> Zerebrale Ischämie <sup>2</sup> , apoplektischer Insult <sup>2</sup> , Synkope <sup>2</sup> , verstärkte klinische Zeichen und Symptome der Myasthenia gravis <sup>2</sup> , Somnolenz <sup>3</sup> , motorische Funktionsstörung <sup>3</sup> , Amnesie <sup>3</sup> , Erinnerungsvermögen eingeschränkt <sup>3</sup> , Parästhesien <sup>2,3</sup> , Tremor <sup>3</sup> , Hypoästhesie <sup>3</sup> , Ageusie <sup>3</sup> , Schwindelgefühl <sup>1</sup> , Kopfschmerzen <sup>1</sup>  |
| Augenerkrankungen  | <u>Häufig:</u> Keratitis punctata <sup>1</sup> , Sehen verschwommen <sup>1</sup> , Augenschmerzen <sup>1</sup> , Augenreizung <sup>1</sup><br><u>Gelegentlich:</u> Keratitis <sup>1,2,3</sup> , trockenes Auge <sup>1</sup> , Färbung der Hornhaut mit Lebendfarbstoff nachweisbar <sup>1</sup> (= Farbstoffeinlagerung in defekte Hornhaut), Augenfluss <sup>1</sup> , Augenjucken <sup>1</sup> , Fremdkörpergefühl im Auge <sup>1</sup> , okuläre Hyperämie <sup>1</sup> , Bindehauthyperämie <sup>1</sup><br><u>Selten:</u> Hornhauterosion <sup>1</sup> , positiver Tyndall <sup>1</sup> , Photophobie <sup>1</sup> , Tränensekretion verstärkt <sup>1</sup> , sklerale Hyperämie <sup>1</sup> , Erythem des Augenlids <sup>1</sup> , Augensidrandverkrustung <sup>1</sup><br><u>Nicht bekannt:</u> Exkavation der Sehnervenpapille vergrößert <sup>3</sup> , Ablösung der Chorioidea nach Filtrationschirurgie <sup>2</sup> (siehe Abschnitt 4.4), Keratopathie <sup>3</sup> , Defekt des Hornhautepithels <sup>3</sup> , Erkrankung des Hornhautepithels <sup>3</sup> , erhöhter intraokulärer Druck <sup>3</sup> , Augenablagerungen <sup>3</sup> , Hornhautfärbung <sup>3</sup> , Hornhautödem <sup>3</sup> , verminderte Hornhautempfindlichkeit <sup>2</sup> , Konjunktivitis <sup>3</sup> , Entzündung der Meibom-Drüsen <sup>3</sup> , Doppelsehen <sup>2,3</sup> , Blenden <sup>3</sup> , Photopsie <sup>3</sup> , verminderte Sehschärfe <sup>3</sup> , Sehverschlechterung <sup>1</sup> , Pterygium <sup>3</sup> , Augenbeschwerden <sup>3</sup> , Keratokonjunktivitis sicca <sup>3</sup> , Hypoästhesie des Auges <sup>3</sup> , Sklerapigmentation <sup>3</sup> , subkonjunktivale Zyste <sup>3</sup> , Sehstörung <sup>3</sup> , Schwellung des Auges <sup>3</sup> , Augenallergie <sup>3</sup> , Madarosis <sup>3</sup> , Beschwerden der Augenlider <sup>3</sup> , Augenlidödem <sup>1</sup> , Ptosis <sup>2</sup> |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                   | <u>Nicht bekannt:</u> Schwindel <sup>3</sup> , Tinnitus <sup>3</sup>  |
| Herzerkrankungen   | <u>Gelegentlich:</u> Herzfrequenz erniedrigt <sup>1</sup><br><u>Nicht bekannt:</u> Herzstillstand <sup>2</sup> , Herzinsuffizienz <sup>2</sup> , dekompensierte Herzinsuffizienz <sup>2</sup> , atrioventrikulärer Block <sup>2</sup> , Herz- und Atemnot <sup>3</sup> , Angina pectoris <sup>3</sup> , Bradykardie <sup>2,3</sup> , Herzfrequenz unregelmäßig <sup>3</sup> , Arrhythmie <sup>2,3</sup> , Palpitationen <sup>2,3</sup> , Tachykardie <sup>3</sup> , Herzfrequenz erhöht <sup>3</sup> , Brustschmerz <sup>2</sup> , Ödeme <sup>2</sup>   |
| Gefäßerkrankungen  | <u>Gelegentlich:</u> Blutdruck erniedrigt <sup>1</sup><br><u>Nicht bekannt:</u> Hypotension <sup>2</sup> , Hypertension <sup>3</sup> , Blutdruck erhöht <sup>1</sup> , Raynaud-Phänomen <sup>2</sup> , kalte Hände und Füße <sup>2</sup>  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | <u>Gelegentlich:</u> Husten <sup>1</sup><br><u>Selten:</u> Schmerzen im Oropharynx <sup>1</sup> , Rhinorrhoe <sup>1</sup><br><u>Nicht bekannt:</u> Bronchospasmen (insbesondere bei Patienten mit entsprechender Vorerkrankung) <sup>2</sup> , Dyspnoe <sup>1</sup> , Asthma <sup>3</sup> , Epistaxis <sup>1</sup> , bronchiale Hyperaktivität <sup>3</sup> , Rachenreizung <sup>3</sup> , Nasenverstopfung <sup>3</sup> , Kongestion der oberen Atemwege <sup>3</sup> , retronasaler Ausfluss <sup>3</sup> , Niesen <sup>3</sup> , Nasenschleimhaut trocken <sup>3</sup>   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | <u>Nicht bekannt:</u> Erbrechen <sup>2,3</sup> , Schmerzen Oberbauch <sup>1</sup> , Abdominalschmerz <sup>2</sup> , Diarrhoe <sup>1</sup> , Mundtrockenheit <sup>1</sup> , Übelkeit <sup>1</sup> , Ösophagitis <sup>3</sup> , Dyspepsie <sup>2,3</sup> , abdominale Beschwerden <sup>3</sup> , Magenbeschwerden <sup>3</sup> , häufige Darmentleerungen <sup>3</sup> , gastrointestinale Erkrankung <sup>3</sup> , orale Hypoästhesie <sup>3</sup> , orale Parästhesie <sup>3</sup> , Flatulenz <sup>3</sup>  |
| Leber- und Gallenerkrankungen                              | <u>Nicht bekannt:</u> Anomaler Leberfunktionstest <sup>3</sup>  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes             | <u>Nicht bekannt:</u> Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria <sup>3</sup> , makulopapulöser Ausschlag <sup>3</sup> , generalisierter Pruritus <sup>3</sup> , Hautspannen <sup>3</sup> , Dermatitis <sup>3</sup> , Alopezie <sup>1</sup> , Ausschlag psoriasiform oder Exazerbation einer Psoriasis <sup>2</sup> , Ausschlag <sup>1</sup> , Erythem <sup>1</sup>  |

|  |   |
|--|---|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       | <u>Nicht bekannt</u> : Myalgie <sup>1</sup> , Muskelspasmen <sup>3</sup> , Arthralgie <sup>3</sup> , Rückenschmerzen <sup>3</sup> , Schmerz in einer Extremität <sup>3</sup>  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | <u>Gelegentlich</u> : Blut im Urin nachweisbar <sup>1</sup><br><u>Nicht bekannt</u> : Nierenschmerz <sup>3</sup> , Pollakisurie <sup>3</sup>  |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | <u>Nicht bekannt</u> : Erektionsstörung <sup>3</sup> , sexuelle Dysfunktion <sup>2</sup> , Libido vermindert <sup>2</sup>   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | <u>Gelegentlich</u> : Unwohlsein <sup>1,3</sup><br><u>Nicht bekannt</u> : Brustkorbschmerz <sup>1</sup> , Schmerz <sup>3</sup> , Ermüdung <sup>1</sup> , Asthenie <sup>2,3</sup> , Brustkorbbeschwerden <sup>3</sup> , Gefühl der Zerfahrenheit <sup>3</sup> , Reizbarkeit <sup>3</sup> , Ödem peripher <sup>3</sup> , Medikamentenrückstand <sup>3</sup> |
| Untersuchungen   | <u>Gelegentlich</u> : Kalium im Blut erhöht <sup>1</sup> , Lactatdehydrogenase im Blut erhöht <sup>1</sup>  |

<sup>1</sup> Nebenwirkungen, die unter AZARGA beobachtet wurden

<sup>2</sup> Zusätzliche Nebenwirkungen, die unter Timolol-Monotherapie beobachtet wurden

<sup>3</sup> Zusätzliche Nebenwirkungen, die unter Brinzolamid-Monotherapie beobachtet wurden

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit AZARGA wurde als systemische Nebenwirkung häufig Geschmacksstörung (bitterer oder ungewöhnlicher Geschmack im Mund nach der Anwendung) beobachtet. Die Ursache ist vermutlich Brinzolamid, das durch Abfließen der Augentropfen durch den Ductus nasolacrimalis in den Nasen-Rachen-Raum gelangt. Verschließen des Tränenkanals oder sanftes Schließen des Augenlids nach der Anwendung kann dazu beitragen, diesen Effekt zu vermindern (siehe auch Abschnitt 4.2).

AZARGA enthält Brinzolamid, einen Carboanhydrasehemmer aus der Gruppe der Sulfonamide, der systemisch resorbiert wird. Gastrointestinale, neurologische, hämatologische, renale und metabolische Effekte werden allgemein mit der systemischen Anwendung von Carboanhydrasehemmern in Verbindung gebracht. Dieselben Nebenwirkungen, die nach oraler Anwendung von Carboanhydrasehemmern auftreten, können auch bei topischer Verabreichung auftreten.

Timolol wird vom systemischen Kreislauf aufgenommen. Dabei können ähnliche unerwünschte Wirkungen wie bei systemischen betablockerhaltigen Arzneimitteln auftreten. Die aufgeführten Nebenwirkungen schließen die Reaktionen innerhalb der Klasse der ophthalmologischen Betablocker ein. Während der Anwendung der Einzelwirkstoffe sind weitere Nebenwirkungen aufgetreten, die auch bei der Anwendung von AZARGA auftreten können. Diese Nebenwirkungen sind ebenfalls in obiger Tabelle detailliert aufgeführt. Die Inzidenz unerwünschter systemischer Nebenwirkungen ist bei topischer ophthalmologischer Gabe geringer als bei systemischer Applikation. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

### Kinder und Jugendliche

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von AZARGA sind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht worden. Daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Im Falle versehentlichen Verschluckens können als Überdosierungssymptome einer Betablockade Bradykardie, Hypotonie, Herzinsuffizienz und Bronchospasmen auftreten.

Eine entsprechende Behandlung nach einer Überdosierung von AZARGA-Augentropfen sollte symptomatisch und unterstützend sein. Verursacht durch Brinzolamid kann es zu einem Ungleichgewicht des Elektrolythaushalts, zu einem azidotischen Zustand und eventuell zu Auswirkungen auf das Nervensystem kommen. Die Serum-Elektrolytspiegel (besonders Kalium) und der pH-Wert des Blutes müssen überwacht werden. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht ohne Weiteres dialysiert wird.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antiglaukomatosa und Miotika; ATC-Code: S01ED51

#### Wirkmechanismus

AZARGA enthält zwei Wirkstoffe: Brinzolamid und Timololmaleat. Beide Komponenten senken über unterschiedliche Mechanismen den intraokulären Druck durch Hemmung der Kammerwasserproduktion. Ihre Gesamtwirkung bedeutet eine zusätzliche Drucksenkung im Vergleich zur Wirkung der Einzelsubstanzen.

Brinzolamid ist ein hochwirksamer Inhibitor der Carboanhydrase II (CA-II) des Menschen, dem vorherrschenden Iso-Enzym im Auge. Durch Hemmung der Carboanhydrase in den Ziliarfortsätzen des Auges wird die Kammerwasserproduktion gesenkt, was vermutlich auf eine verlangsamte Bildung von Hydrogencarbonationen und nachfolgender Reduktion des Natrium- und Flüssigkeitstransports zurückzuführen ist.

Timolol ist ein nichtselektiver adrenerger Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität, direkte myocardepressive Wirkung oder membranstabilisierende Aktivität. Tonografische und fluorophotometrische Studien am Menschen weisen darauf hin, dass Timolol in erster Linie die Kammerwasserproduktion absenkt und die Abflussfazität leicht verbessert.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### Klinische Wirkung

In einer kontrollierten klinischen 12-Monatsstudie wurden Patienten behandelt, die nach Ansicht der Studienärzte von einer Kombinationstherapie profitieren. Bei den Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 25 bis 27 mmHg bewirkte die zweimal tägliche Gabe von AZARGA eine Drucksenkung von 7 bis 9 mmHg. AZARGA erwies sich im Vergleich zu Dorzolamid 20 Mikrogramm/ml + Timolol 5 mg/ml bei der IOD-Senkung zu allen Studienzeitpunkten als nicht unterlegen.

In einer kontrollierten klinischen 6-Monatsstudie mit Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 25 bis 27 mmHg bewirkte die zweimal tägliche Gabe von AZARGA eine Drucksenkung von 8 bis 9 mmHg. Sie war damit um 3 mmHg stärker als unter Brinzolamid 10 mg/ml bei zweimal täglicher Gabe und war bis zu 2 mmHg stärker als unter Timolol 5 mg/ml 2 x täglich. Der mittlere IOD wurde durch AZARGA zu allen Studienzeitpunkten statistisch signifikant stärker abgesenkt als durch Brinzolamid bzw. Timolol.

In drei kontrollierten klinischen Studien war die okuläre Missempfindung nach dem Eintropfen von AZARGA signifikant geringer als nach dem Eintropfen von Dorzolamid 20 mg/ml + Timolol 5 mg/ml.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Brinzolamid und Timolol werden nach dem Eintropfen über die Hornhaut aufgenommen und gelangen in den Körperkreislauf. In einer pharmakokinetischen Studie erhielten Probanden über zwei Wochen 2-mal täglich oral 1 mg Brinzolamid, um die Zeit zum Erreichen des Steady-State-Zustands vor der AZARGA-Behandlung zu verkürzen. Nach 2-mal täglicher Gabe von AZARGA über 13 Wochen hinweg wurden folgende Brinzolamid-Konzentrationen in den Erythrozyten bestimmt:  $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$ ,  $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$  und  $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$  in Woche 4, bzw. Woche 10 bzw. Woche 15, was darauf hindeutet, dass die Steady-State-Konzentrationen von Brinzolamid in den Erythrozyten aufrechterhalten blieben.

Nach AZARGA-Gabe lagen die mittleren Werte des Timolol Steady-State  $C_{\text{max}}$  und die  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  von Timolol um 27% bzw. 28% niedriger ( $C_{\text{max}}$ :  $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $4,71 \pm 4,29 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ ) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Timolol 5 mg/ml ( $C_{\text{max}}$ :  $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $6,58 \pm 3,18 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ ). Die geringere systemische Timolol-Exposition nach AZARGA-Gabe ist klinisch nicht von Bedeutung. Nach AZARGA-Gabe wurde die durchschnittliche  $C_{\text{max}}$  von Timolol nach  $0,79 \pm 0,45$  Stunden erreicht.

### Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine ist mäßig stark (etwa 60%). Brinzolamid wird in Erythrozyten aufgrund seiner hohen Affinität zur Carboanhydrase-II (CA-II) und einer geringeren Affinität zur CA-I angereichert. Auch der aktive N-Desethyl-Metabolit reichert sich in Erythrozyten an, wo er vor allem an die CA-I bindet. Die Affinität von Brinzolamid und dessen Metaboliten zu Erythrozyten und Gewebs-CA führt zu niedrigen Plasmakonzentrationen.

Daten zur Verteilung im Augengewebe zeigen, dass Timolol bis zu 48 Stunden nach dem Eintropfen von AZARGA im Kammerwasser des Kaninchens nachweisbar ist. Im Steady-State-Zustand kann Timolol im Blutplasma des Menschen bis zu 12 Stunden nach der topischen Gabe von AZARGA nachgewiesen werden.

### Biotransformation

Die Metabolisierung von Brinzolamid umfasst folgende Mechanismen: N-Dealkylierung, O-Dealkylierung und die Oxidation seiner N-Propyl-Seitenkette. N-Desethyl-Brinzolamid ist der wichtigste Metabolit von Brinzolamid, der im Menschen gebildet wird. Die Substanz bindet an CA-I in Gegenwart von Brinzolamid und akkumuliert in Erythrozyten. *In-vitro*-Studien zeigen, dass die Metabolisierung von Brinzolamid vor allem über das Enzym CYP3A4 vermittelt ist, jedoch noch mindestens vier weitere Isoenzyme involviert sind (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9).

Timolol wird über zwei Wege metabolisiert. Ein Abbauweg fügt eine Ethanolaminseitenkette an den Thiadazolring, während der andere Abbauweg dem morpholinen Stickstoffatom eine Ethanol-Seitenkette anfügt sowie eine zweite, ähnliche Seitenkette mit einer Carbonylgruppe am Stickstoffatom einfügt. Die Metabolisierung von Timolol wird vor allem von CYP2D6 vermittelt.

### Elimination

Brinzolamid wird hauptsächlich durch renale Ausscheidung (ca. 60%) eliminiert. Ungefähr 20% der Dosis werden als Metaboliten im Urin ausgeschieden. Im Urin werden als Hauptbestandteile Brinzolamid und N-Desethyl-Brinzolamid zusammen mit Spuren (< 1%) von N-Desmethoxypropyl- und O-Desmethyl-Metaboliten gefunden.

Timolol und dessen Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Ungefähr 20% einer Timolol-Dosierung wird unverändert im Urin ausgeschieden, der Rest als Metaboliten. Die Plasmahalbwertszeit  $t_{1/2}$  von Timolol nach der Anwendung von AZARGA beträgt 4,8 Stunden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Brinzolamid

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei einmaliger Gabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur topischen Augenreizung lassen die präklinischen Daten zu Brinzolamid keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Aus Studien zur Entwicklungstoxizität ergaben sich bei einer oralen Brinzolamid-Dosierung von bis zu 6 mg/kg/d (entsprechend dem 214-Fachen der klinischen Dosis von 28 µg/kg/d) beim Kaninchen, trotz erheblicher Toxizitätszeichen der Muttertiere, keine Hinweise auf eine fetotoxische Wirkung. Bei ähnlichen Untersuchungen an Ratten kam es bei Föten von Muttertieren, die Brinzolamid-Dosen von 18 mg/kg/d (entsprechend dem 642-Fachen der klinischen Dosis) erhalten hatten, zu einer leicht verminderten Ossifikation von Schädel und Sternumsegmenten. Bei einer Dosierung von 6 mg/kg/d wurde dies nicht nachgewiesen. Die Befunde wurden bei Dosierungen erhoben, die zu metabolischer Azidose führten und mit einer reduzierten Gewichtszunahme der Muttertiere und reduziertem Gewicht der Föten einhergingen. Dosisabhängig bewegte sich die Gewichtsreduktion bei den Nachkommen von Muttertieren, denen Brinzolamid oral verabreicht worden war, zwischen einer nur leichten Abnahme (um ca. 5-6%) bei 2 mg/kg/d und bis zu fast 14% bei 18 mg/kg/d. Während des Säugens traten bei Dosierungen unter 5 mg/kg/d keine Nebenwirkungen beim Nachwuchs auf.

#### Timolol

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei einmaliger Gabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur topischen Augenreizung lassen die präklinischen Daten zu Timolol keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Timolol ergaben bei der Ratte eine verzögerte fötale Knochenbildungsgeschwindigkeit ohne Nebenwirkungen auf die postnatale Entwicklung (50 mg/kg/Tag oder das 3 500-Fache der täglichen klinischen Dosis von 14 µg/kg/d) sowie eine erhöhte fötale Resorption beim Kaninchen (90 mg/kg/Tag oder das 6 400-Fache der täglichen klinischen Dosis).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzalkoniumchlorid  
Mannitol (E 421)  
Carbopol 974P  
Tyloxapol  
Natriumedetat  
Natriumchlorid  
Salzsäure und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Gereinigtes Wasser.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Runde, milchig-weiße 5-ml-Tropfflaschen aus Polyethylen niederer Dichte mit 5 ml Suspension. Weißer Schraubverschluss aus Polypropylen.

Faltschachtel mit 1 oder 3 Tropfflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/08/482/001-002

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. November 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. August 2013

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]¶**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHTEL FÜR EINE EINZELNE FLASCHE 5 ml + FALTSCHACHTEL FÜR  
3 x 5 ml FLASCHEN**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfensuspension  
Brinzolamid/Timolol

### 2. WIRKSTOFFE

1 ml Suspension enthält 10 mg Brinzolamid und 5 mg Timolol (als Timololmaleat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält: Benzalkoniumchlorid, Mannitol (E421), Carbopol 974P, Tyloxapol, Natriumedetat, Natriumchlorid, Salzsäure und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), gereinigtes Wasser.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Augentropfensuspension

1 x 5 ml  
3 x 5 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Vor Gebrauch gut schütteln.  
Packungsbeilage beachten.  
Anwendung am Auge.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verw. bis:  
4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.  
Geöffnet:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Azarga

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN  
ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfensuspension  
Brinzolamid/Timolol  
Anwendung am Auge

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:  
4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.  
Geöffnet:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfensuspension** Brinzolamid/Timolol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist AZARGA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AZARGA beachten?
3. Wie ist AZARGA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AZARGA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist AZARGA und wofür wird es angewendet?**

AZARGA enthält zwei Wirkstoffe, Brinzolamid und Timolol, die sich bei der Senkung des Augeninnendrucks ergänzen.

AZARGA ist zur Behandlung eines erhöhten Drucks im Auge (auch als Glaukom oder okuläre Hypertension bezeichnet) von Erwachsenen über 18 Jahren bestimmt, bei denen der erhöhte Druck im Auge nicht durch einen einzelnen Wirkstoff wirksam eingestellt werden kann.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AZARGA beachten?**

##### **AZARGA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Brinzolamid, Sulfonamide, Timolol, Betablocker oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Sulfonamide sind beispielsweise Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, Infektionen und auch Diuretika (harn-treibende Tabletten zur Entwässerung). Betablocker sind Arzneimittel zur Blutdrucksenkung oder zur Behandlung von Herzkrankheiten.
- wenn Sie jetzt Atemprobleme haben oder in der Vergangenheit hatten wie z. B. Asthma, schwere lang anhaltende obstruktive Bronchitis (schwere Lungenerkrankung, die zu Pfeifen beim Atmen, Atemschwierigkeiten und/oder lang anhaltendem Husten führen kann) oder sonstige Probleme mit der Atmung.
- wenn Sie starken Heuschnupfen haben.
- wenn Sie verlangsamten Herzschlag, Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen (unregelmäßige Herzschläge) haben.
- wenn Sie eine Übersäuerung des Blutes haben (eine Erkrankung namens hyperchlorämische Azidose).
- wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Wenden Sie AZARGA nur an Ihren Augen an.

Sollten Anzeichen einer schwerwiegenden Reaktion oder Überempfindlichkeiten auftreten, beenden Sie die Anwendung dieses Produktes und konsultieren Sie Ihren Arzt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie AZARGA anwenden, wenn Sie erkrankt sind – oder in der Vergangenheit erkrankt waren – an:

- Koronarer Herzkrankheit (mit Symptomen wie Schmerzen oder Engegefühl des Brustkorbs, Kurzatmigkeit oder Ersticken), Herzinsuffizienz, niedrigem Blutdruck
- Beeinträchtigungen der Herzfrequenz, beispielsweise langsamem Herzschlag
- Atembeschwerden, Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenkrankheit
- Erkrankungen mit mangelhafter Durchblutung (beispielsweise Raynaud-Krankheit oder Raynaud-Syndrom)
- Diabetes, da Timolol die klinischen Zeichen und Symptome von niedrigem Blutzucker verschleiern kann
- Überaktivität der Schilddrüse, da Timolol die klinischen Zeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung verschleiern kann
- Muskelschwäche (Myasthenia gravis)
- Informieren Sie Ihren Arzt vor einer Operation, dass Sie AZARGA anwenden, da Timolol die Wirkung mancher Arzneimittel, die bei der Narkose verwendet werden, verändern kann.
- Sollten bei Ihnen in der Vorgeschichte eine Atopie (Tendenz zur Entwicklung einer allergischen Reaktion) und schwere allergische Reaktionen aufgetreten sein, entwickeln Sie möglicherweise leichter eine allergische Reaktion während der AZARGA-Behandlung und Adrenalin ist in der Behandlung einer allergischen Reaktion möglicherweise weniger wirksam. Bitte informieren Sie daher Ihren Arzt darüber, dass Sie AZARGA verwenden, wenn Sie andere Arzneimittel bekommen sollen.
- wenn Sie Leberprobleme haben.
- wenn Sie Probleme mit trockenen Augen oder der Hornhaut haben.
- wenn Sie Nierenprobleme haben.
- wenn Sie nach der Anwendung von AZARGA oder anderen verwandten Arzneimitteln jemals einen schweren Hautausschlag oder Abschälen der Haut, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund entwickelt haben.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von AZARGA erforderlich:

Schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse wurden in Verbindung mit der Behandlung mit Brinzolamid berichtet. Brechen Sie die Anwendung von AZARGA ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit diesen schwerwiegenden Hautreaktionen bemerken.

### **Kinder und Jugendliche**

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird die Anwendung von AZARGA nicht empfohlen.

### **Anwendung von AZARGA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

AZARGA kann mit anderen Arzneimitteln, einschließlich anderer Augentropfen zur Glaukombehandlung, die Sie anwenden, wechselwirken. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel zur Blutdrucksenkung wie Parasympathomimetika und Guanetidin oder sonstige Arzneimittel zur Herzbehandlung einschließlich Quinidin (das zur Behandlung von Herzerkrankungen und einiger Malariaformen verwendet wird), Amiodaron oder sonstige Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen sowie Glykoside zur Behandlung der Herzinsuffizienz anwenden oder beabsichtigen, solche Arzneimittel anzuwenden. Bitte informieren Sie auch Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel zur Diabetesbehandlung, zur Behandlung von Magengeschwüren, gegen Pilze, Viren oder Bakterien oder Antidepressiva wie Fluoxetin und Paroxetin anwenden oder beabsichtigen, solche Arzneimittel anzuwenden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie einen weiteren Carboanhydraseinhibitor (Acetazolamid oder Dorzolamid) anwenden.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von AZARGA und Adrenalin (Epinephrine) wurde gelegentlich von einer Vergrößerung der Pupillengröße berichtet.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden können, sollten Sie AZARGA nicht anwenden, es sei denn, Ihr Arzt hat dies so angewiesen. Fragen Sie vor der Anwendung von AZARGA Ihren Arzt um Rat.

Wenden Sie AZARGA nicht an, wenn Sie stillen. Timolol kann in die Milch übertreten. Fragen Sie vor der Anwendung jeglicher Arzneimittel während der Stillzeit Ihren Arzt um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Kurz nach dem Eintropfen von AZARGA werden Sie möglicherweise leicht verschwommen sehen. Daher sollten Sie nicht Auto fahren bzw. keine Maschinen bedienen, bis dies abgeklungen ist.

Einer der Wirkstoffe kann die Ausführung von Aufgaben, die eine erhöhte Aufmerksamkeit und/oder physische Koordination erfordern, beeinträchtigen. Wenn dies auftritt, sollten Sie nur unter Vorsicht Auto fahren bzw. Maschinen bedienen.

### **AZARGA enthält Benzalkoniumchlorid**

Dieses Arzneimittel enthält 3,34 µg Benzalkoniumchlorid je Tropfen (= 1 Dosis) entsprechend 0,01 % oder 0,1 mg/ml.

AZARGA enthält ein Konservierungsmittel (Benzalkoniumchlorid), das von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden kann und zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen kann. Sie müssen die Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernen und dürfen sie erst nach 15 Minuten wieder einsetzen. Benzalkoniumchlorid kann auch Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere, wenn Sie trockene Augen oder Erkrankungen der Hornhaut (durchsichtige Schicht an der Vorderseite des Auges) haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn nach der Anwendung dieses Arzneimittels ein ungewöhnliches Gefühl, Brennen oder Schmerz im Auge auftritt.

## **3. Wie ist AZARGA anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie von anderen Augentropfen zur Glaukombehandlung zu AZARGA wechseln, beenden Sie die Anwendung des anderen Arzneimittels und beginnen Sie die AZARGA-Anwendung am folgenden Tag. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Berühren Sie weder Ihr Auge, das Augenlid, die umgebenden Bereiche noch andere Oberflächen mit der Tropferspitze. Die Tropferspitze und die Suspension könnten dadurch verunreinigt werden. Halten Sie die Flasche fest verschlossen, wenn Sie sie nicht benutzen.

Mit folgender Maßnahme kann die Aufnahme des Wirkstoffes in das Blut (und somit in den Körper) begrenzt werden.

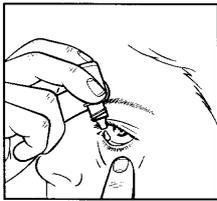
- Halten Sie die Augenlider zwei Minuten lang geschlossen und drücken Sie gleichzeitig wenigstens zwei Minuten lang mit einem Finger leicht auf den Augenwinkel neben der Nase.

### **Die empfohlene Dosis beträgt**

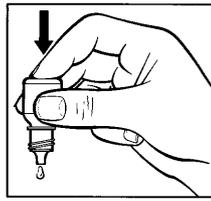
2-mal täglich einen Tropfen in das betroffene Auge oder die betroffenen Augen tropfen.

Wenden Sie AZARGA nur dann an beiden Augen an, wenn Ihr Arzt dies angewiesen hat. Wenden Sie AZARGA so lange an, wie von Ihrem Arzt verordnet.

## Anwendung



1



2



3

- Nehmen Sie die AZARGA-Flasche und einen Spiegel zur Hand.
- Waschen Sie Ihre Hände.
- Flasche vor Gebrauch gut schütteln.
- Schrauben Sie die Kappe ab. Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchsring lose. Entfernen Sie diesen vor der ersten Anwendung.
- Halten Sie die Flasche mit der Spitze nach unten zwischen Daumen und Mittelfinger.
- Beugen Sie den Kopf zurück. Ziehen Sie das Augenlid mit einem sauberen Finger nach unten, bis ein Spalt zwischen Lid und Auge entsteht. Tropfen Sie AZARGA hier ein (Abbildung 1).
- Bringen Sie dabei die Tropferspitze nahe an das Auge heran. Verwenden Sie einen Spiegel, falls es das Eintropfen erleichtert.
- Berühren Sie jedoch weder das Auge, das Augenlid noch die Augenumgebung oder andere Oberflächen mit der Tropferspitze, da sonst Keime in die Tropfen gelangen können.
- Durch sanften Druck des Zeigefingers auf den Flaschenboden löst sich jeweils ein Tropfen AZARGA.
- Die Flasche nicht fest zusammendrücken: die Flasche wurde so konstruiert, dass ein sanfter Druck auf den Flaschenboden genügt (Abbildung 2).
- Nachdem Sie AZARGA angewendet haben, drücken Sie 2 Minuten lang mit einem Finger auf den Augenwinkel neben der Nase (Abbildung 3). Diese Maßnahme vermindert die Aufnahme von AZARGA in den übrigen Körper.
- Wenn Sie die Tropfen für beide Augen verwenden, wiederholen Sie die Schritte am anderen Auge.
- Verschließen Sie die Flasche sofort nach Gebrauch wieder fest.
- Brauchen Sie erst eine Flasche auf, bevor Sie die nächste anbrechen.

Sollte ein Tropfen nicht ins Auge gelangt sein, tropfen Sie nach.

Wenn Sie zusätzlich andere Augentropfen oder Augensalben anwenden, lassen Sie zwischen der Anwendung von AZARGA und anderen Arzneimitteln mindestens 5 Minuten vergehen. Augensalben sollten zum Schluss angewendet werden.

**Wenn Sie eine größere Menge von AZARGA angewendet haben, als Sie sollten,** spülen Sie das Auge mit lauwarmem Wasser aus. Tropfen Sie nicht mehr nach, bis es Zeit für die nächste planmäßige Anwendung ist.

Möglicherweise verspüren Sie einen verlangsamten Herzschlag, einen verringerten Blutdruck, Herzinsuffizienz, Atmungsprobleme und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem.

**Wenn Sie die Anwendung von AZARGA vergessen haben,** setzen Sie die Behandlung mit der nächsten planmäßigen Anwendung fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Nicht mehr als einen Tropfen zweimal täglich in das betroffene Auge oder die betroffenen Augen eintropfen.

**Wenn Sie die Anwendung von AZARGA abbrechen,** ohne vorher Ihren Arzt zu informieren, ist Ihr Augeninnendruck nicht mehr kontrolliert, was zu Sehverlust führen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Brechen Sie die Anwendung von AZARGA ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- **Starke Rötung und Juckreiz des Auges;** rötliche, flache, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft mit Blasenbildung in der Mitte; Abschälen der Haut; Geschwüre an Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse).

Außer bei stark ausgeprägten Reaktionen können Sie die Behandlung fortsetzen. Wenn Sie besorgt sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Setzen Sie die Anwendung von AZARGA nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

**Häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- **Auswirkungen auf das Auge:** Entzündung der Augenoberfläche, Verschwommensehen, klinische Zeichen und Symptome der Augenreizung (beispielsweise Brennen, Stechen, Jucken, Tränen und Rötung der Augen), Augenschmerzen.
- **Allgemeine Nebenwirkungen:** Herzfrequenz erniedrigt, Geschmacksstörungen.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- **Auswirkungen auf das Auge:** Hornhauterosion (Schädigung der vorderen Schicht des Augapfels), Entzündung der Augenoberfläche mit Schädigung der Oberfläche, Entzündung im Auginneren, Hornhautfärbung, veränderte oder verminderte Empfindungen des Auges, Augenausfluss, trockenes Auge, müde Augen, juckende Augen, Augenrötung, Rötung des Augenlids.
- **Allgemeine Nebenwirkungen:** Leukozytenzahl (weiße Blutkörperchen) erniedrigt, verminderter Blutdruck, Husten, Blut im Urin, Körperschwäche.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- **Auswirkungen auf das Auge:** Hornhauterkrankung, Lichtempfindlichkeit, verstärkte Tränenproduktion, Verkrustung des Augenlids.
- **Allgemeine Nebenwirkungen:** Schlafprobleme (Insomnie), Halsschmerz, laufende Nase.

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- **Auswirkungen auf das Auge:** Augenallergie, Sehstörung, Schädigung des Sehnervs, erhöhter Augeninnendruck, Ablagerungen auf der Augenoberfläche, verringerte Empfindung des Auges, Entzündung oder Infektion der Bindehaut (das Weiße des Auges), anomales, doppeltes oder verringertes Sehen, verstärkte Pigmentierung des Auges, Wachstum von Bindehautzellen auf der Augenoberfläche, Augenschwellung, Lichtempfindlichkeit, verringertes Wimpernwachstum oder verringerte Anzahl Augenwimpern, Erschlaffung der Oberlider (führt dazu, dass die Augen halb geschlossen bleiben), Entzündung der Augenlider und der Talgdrüsen der Augenlider, Hornhautentzündung und Ablösung der Gefäßschicht unterhalb der Netzhaut nach einem Filtrationseingriff, was Sehstörungen verursachen kann, verminderte Hornhautempfindlichkeit.
- **Allgemeine Nebenwirkungen:** rötliche, flache, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft mit Blasenbildung in der Mitte, Abschälen der Haut, Geschwüre an Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen, denen Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen können. Diese schwerwiegenden Hautausschläge können potenziell lebensbedrohlich sein (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse).
- **Herz und Kreislauf:** Veränderungen des Herzrhythmus oder der Herzfrequenz, niedrige Herzfrequenz, Palpitationen, eine Form von Herzrhythmusstörungen, anormal erhöhte Herzfrequenz, Brustkorbschmerzen, verminderte Herzfunktion, Herzinfarkt, erhöhter Blutdruck, verminderte Blutversorgung des Gehirns, Schlaganfall, Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe (Ödeme), Herzkrankheit mit Kurzatmigkeit und Schwellungen der Füße und Beine durch Flüssigkeitsansammlungen (dekompensierte Herzinsuffizienz), geschwollene Extremitäten, niedriger Blutdruck, Erblässen von Fingern, Zehen und gelegentlich anderen Körperbereichen (Raynaud-Phänomen), kalte Hände und Füße.
- **Atmung:** Verengung der Atemwege in den Lungen (insbesondere bei Patienten mit entsprechender Vorerkrankung), Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Erkältungssymptome, Engegefühl in der Brust, Nasennebenhöhlenentzündung, Niesen, verstopfte Nase, trockene Nase, Nasenbluten, Asthma, Rachenreizung.
- **Nervensystem und Allgemeinzustand:** Halluzinationen, Depression, Alpträume, Erinnerungsverlust, Kopfschmerzen, Nervosität, Reizbarkeit, Müdigkeit, Zittern, anomales Gefühlserleben, Ohnmacht, Schwindel, Benommenheit, allgemeines oder starkes Schwächegefühl, ungewöhnliche Empfindungen wie Kribbeln.
- **Magen und Darm:** Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen oder Magen-Darm-Beschwerden, Speiseröhrentzündung, trockenes oder anomales Gefühl im Mund, Verdauungsstörungen, Magenschmerzen.
- **Blut:** anomaler Leberfunktionstest, erhöhte Chloridwerte im Blut oder erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen im Blut (bei Bluttest).
- **Allergie:** verstärkte Allergiesymptome, allergische Reaktionen am ganzen Körper einschließlich Schwellungen unter der Haut, die auch im Gesicht und den Extremitäten auftreten können. Dabei können sich die Atemwege verengen, was zu Schluck- und Atembeschwerden führen kann. Nesselausschlag, Ausschlag lokal oder am ganzen Körper, Juckreiz, schwere lebensbedrohliche allergische Reaktion.
- **Ohr:** Ohrgeräusche, Drehempfindungen oder Schwindel.
- **Haut:** Hautausschlag, Rötung oder Entzündung der Haut, anomale oder verringerte Berührungsempfindlichkeit der Haut, Haarausfall, weiß bis silberfarben aussehender Hautausschlag (psoriasiformer Ausschlag) oder Verschlechterung eines Ausschlages (Psoriasis).
- **Muskeln:** Allgemeine Rücken-, Gelenk- oder Muskelschmerzen, die nicht durch körperliche Anstrengung verursacht sind; Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelschwäche/Muskelermüdung, verstärkte klinische Zeichen und Symptome einer Muskelkrankheit (Myasthenia gravis).
- **Nieren:** Nierenschmerzen (wie Schmerzen im unteren Rückenbereich), häufiges Urinieren.
- **Fortpflanzung:** sexuelle Funktionsstörungen (sexuelle Dysfunktion), verringertes sexuelles Verlangen (Libido), Erektionsprobleme.
- **Stoffwechsel:** niedriger Blutzuckerspiegel.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist AZARGA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und der Faltschachtel nach „Verw. bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise zu beachten.

Bitte vier Wochen nach dem ersten Öffnen die Augentropfen wegwerfen und eine neue Flasche anwenden. Damit vermeiden Sie potenzielle Augeninfektionen. Notieren Sie sich das Anbruchdatum in dem freien Feld des Etiketts und der Faltschachtel.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was AZARGA enthält**

- Die Wirkstoffe sind: Brinzolamid und Timolol. 1 ml Augentropfensuspension enthält 10 mg Brinzolamid und 5 mg Timolol (als Maleat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Benzalkoniumchlorid (siehe Abschnitt 2: „AZARGA enthält Benzalkoniumchlorid“), Carbopol 974P, Natriumedetat, Mannitol (E421), gereinigtes Wasser, Natriumchlorid, Tyloxapol, Salzsäure und/oder Natriumhydroxid.  
Es wurden geringste Mengen Salzsäure und/oder Natriumhydroxid zugesetzt, um den pH-Wert zu normalisieren.

### **Wie AZARGA aussieht und Inhalt der Packung**

AZARGA ist eine Flüssigkeit (eine weiße bis weißliche Suspension) und erhältlich als Packung mit einer 5-ml-Plastikflasche mit Schraubverschluss oder als Packung mit drei 5-ml-Plastikflaschen mit Schraubverschluss.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.