

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml εναιωρήματος περιέχει 10 mg βρινζολαμίδης και 5 mg τιμολόλης (ως μηλεϊνική τιμολόλη).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Ένα ml εναιωρήματος περιέχει 0,10 mg βενζαλκόνιο χλωριούχο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, εναιώρημα (οφθαλμικές σταγόνες).

Λευκό έως υπόλευκο ομοιογενές εναιώρημα, pH 7,2 (κατά προσέγγιση).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) σε ενήλικες ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση για τους οποίους η μονοθεραπεία παρέχει ανεπαρκή μείωση της ΕΟΠ (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Χρήση σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων

Η δόση είναι μία σταγόνα AZARGA στο κόλπωμα του επιπεφυκότα του πάσχοντος οφθαλμού-ών δύο φορές την ημέρα.

Όταν χρησιμοποιείται απόφραξη της ρινοδακρυϊκής οδού ή κλείσιμο των βλεφάρων, η συστηματική απορρόφηση μειώνεται. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μείωση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και αύξηση στην τοπική δράση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αν παραλειφθεί μία δόση, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί με την επόμενη δόση, όπως είναι προγραμματισμένο. Η δόση δε θα πρέπει να ξεπερνά τη μία σταγόνα στον πάσχοντα οφθαλμό-ούς δύο φορές την ημέρα.

Όταν αντικαθιστάτε έναν άλλο οφθαλμικό αντιγλαυκωματικό φαρμακευτικό προϊόν με AZARGA, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος και το AZARGA να χορηγηθεί την επόμενη ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του AZARGA σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με το AZARGA ή με οφθαλμικές σταγόνες τιμολόλης 5 mg/ml σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Το AZARGA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/λεπτό) ή σε ασθενείς με υπερχλωραιμική οξέωση (βλ. παράγραφο 4.3). Επειδή η βρινζολαμίδη και ο κύριος μεταβολίτης της απεκκρίνονται κυρίως από το νεφρό, το AZARGA αντενδείκνυται επομένως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Το AZARGA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Για οφθαλμική χρήση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να ανακινούν τη φιάλη πριν από τη χρήση. Αφού αφαιρέσετε το πώμα της φιάλης, εάν το κολλάρο ασφαλείας είναι χαλαρό, αφαιρέστε το προτού χρησιμοποιήσετε το προϊόν.

Για να προληφθεί η επιμόλυνση του σταγονομετρικού ρύγχους και του ελαιωρήματος, πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να μην αγγίζονται τα βλέφαρα, οι γύρω περιοχές ή άλλες επιφάνειες με το σταγονομετρικό ρύγχος της φιάλης. Δώστε οδηγίες στους ασθενείς να κρατούν σφιχτά κλειστή τη φιάλη, όταν δε χρησιμοποιείται.

Εάν χρησιμοποιούνται περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα, αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χορηγούνται με διαφορά τουλάχιστον 5 λεπτών.

Οι οφθαλμικές αλοιφές θα πρέπει να χορηγούνται τελευταίες.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε άλλους β-αποκλειστές.
- Υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες (βλ. Παράγραφο 4.4).
- Αντιδραστική νόσος των αεραγωγών συμπεριλαμβανομένου του βρογχικού άσθματος ή ιστορικό βρογχικού άσθματος ή σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου ή τρίτου βαθμού που δεν ελέγχεται με βηματοδότη. Έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής καταπληξία.
- Σοβαρή αλλεργική ρινίτιδα.
- Υπερχλωραιμική οξέωση (βλ. παράγραφο 4.2).
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συστηματικές επιδράσεις

- Η βρινζολαμίδα και η τιμολόλη απορροφώνται συστηματικά. Λόγω του συστατικού αποκλεισμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων, της τιμολόλης, ενδέχεται να εμφανιστούν οι ίδιοι τύποι καρδιαγγειακών, πνευμονικών και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται με τους β-αδρενεργικούς αποκλειστές που χορηγούνται συστηματικά. Η εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι χαμηλότερη από ότι για τη συστηματική χορήγηση. Για τη μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. Παράγραφο 4.2.
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) που αναφέρθηκαν με τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορούν να συμβούν σε ασθενείς που λαμβάνουν AZARGA διότι απορροφάται συστηματικά. Κατά την στιγμή της συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Αν εμφανιστούν σημεία σοβαρών αντιδράσεων ή υπερευαισθησίας, το AZARGA θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Καρδιακές διαταραχές

Σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις (π.χ. καρδιοπάθεια της στεφανιαίας, στηθάγχη Prinzmetal και καρδιακή ανεπάρκεια) και υπόταση, είναι σημαντικό να αποτιμηθεί η θεραπεία με β-αποκλειστές και να μελετηθεί η περίπτωση θεραπείας με άλλες δραστικές ουσίες. Ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία επιδείνωσης αυτών των παθήσεων και ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λόγω της αρνητικής τους επίδρασης στο χρόνο αγωγιμότητας, οι β-αποκλειστές θα πρέπει να χορηγούνται μόνο με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού.

Αγγειακές διαταραχές

Ασθενείς με σοβαρή περιφερική κυκλοφορική δυσλειτουργία/διαταραχή (π.χ. σοβαρές μορφές της νόσου Raynaud ή του συνδρόμου Raynaud) θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με προσοχή.

Υπερθυρεοειδισμός

Οι β-αποκλειστές μπορεί επίσης να συγκαλύψουν τα σημεία υπερθυρεοειδισμού.

Μυϊκή αδυναμία

Έχει αναφερθεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα αποκλεισμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων ενισχύουν τη μυϊκή αδυναμία που σχετίζεται με συγκεκριμένα συμπτώματα μυασθένειας (π.χ. διπλωπία, πτώση και γενικευμένη αδυναμία).

Αναπνευστικές διαταραχές

Αναπνευστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου λόγω βρογχόσπασμου σε ασθενείς με άσθμα έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση κάποιων οφθαλμικών β-αποκλειστών. Το AZARGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια/μέτρια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και μόνον αν το ενδεχόμενο όφελος είναι μεγαλύτερο από τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

Υπογλυκαιμία/διαβήτης

Οι β-αποκλειστές πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει το ενδεχόμενο αυθόρμητης υπογλυκαιμίας ή σε ασθενείς με ασταθή ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, καθώς οι β-αναστολές ενδέχεται να συγκαλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα οξείας υπογλυκαιμίας.

Οξο-βασική διαταραχή

Το AZARGA περιέχει βρινζολαμίδη, μια σουλφοναμίδη. Οι ίδιοι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών, που μπορούν να αποδοθούν στις σουλφοναμίδες, ενδέχεται να εμφανιστούν με την τοπική χορήγηση. Οξο-βασικές διαταραχές έχουν αναφερθεί με αναστολές της καρβονικής ανυδράσης που λαμβάνονται από το στόμα. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας λόγω του πιθανού κινδύνου της μεταβολικής οξέωσης. Αν εμφανιστούν σημεία σοβαρών αντιδράσεων ή υπερευαισθησίας, διακόψτε τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Νοητική εγρήγορση

Οι αναστολές καρβονικής ανυδράσης που λαμβάνονται από το στόμα ενδέχεται να επιδεινώσουν την ικανότητα εκτέλεσης καθηκόντων που απαιτούν νοητική εγρήγορση και/ή φυσικό συντονισμό. Το AZARGA απορροφάται συστηματικά και επομένως αυτό μπορεί να συμβεί με την τοπική χορήγηση.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Κατά τη λήψη β-αποκλειστών, ασθενείς με ιστορικό ατοπίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε διάφορα αλλεργιογόνα ενδέχεται να αντιδρούν περισσότερο σε κατ' επανάληψη χρήση παρόμοιων αλλεργιογόνων και να μην αντιδρούν στις συνήθεις δόσεις αδρεναλίνης που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Αποκόλληση του χοριοειδούς

Αποκόλληση του χοριοειδούς έχει αναφερθεί με τη χορήγηση κατασταλτικής θεραπείας του υδατοειδούς υγρού (π.χ. τιμολόλη, ακεταζολαμίδη) μετά από διαδικασίες διήθησης.

Χειρουργική αναισθησία

Τα οφθαλμολογικά σκευάσματα β-αποκλειστών μπορεί να αποκλείσουν τη δράση των συστηματικών β-αγωνιστών, π.χ. της αδρεναλίνης. Ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ενημερώνεται όταν ο ασθενής λαμβάνει τιμολόλη.

Ταυτόχρονη θεραπεία

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις της συστηματικής β-αναστολής ενδέχεται να ενισχυθούν όταν χορηγείται τιμολόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ένα συστηματικό β-αποκλειστή. Η απόκριση αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η χρήση δύο τοπικών β-αδρενεργικών αναστολέων ή δύο τοπικών αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπάρχει πιθανότητα πρόσθετης επίδρασης στις γνωστές συστηματικές ενέργειες της αναστολής της καρβονικής ανυδράσης σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα έναν αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης και AZARGA. Η ταυτόχρονη χορήγηση AZARGA και από το στόματος αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Οφθαλμικές επιδράσεις

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το AZARGA στη θεραπεία ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα ή μελαγχρωστικό γλαύκωμα. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών και συνιστάται στενή παρακολούθηση της ΕΟΠ.

Το AZARGA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με γλαύκωμα στενής γωνίας και δε συνιστάται η χρήση του σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι οφθαλμικοί β-αποκλειστές ενδέχεται να προκαλέσουν ξηροφθαλμία. Ασθενείς με παθήσεις του κερατοειδούς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με προσοχή.

Ο πιθανός ρόλος της βρινζολαμίδης στην ενδοθηλιακή λειτουργία του κερατοειδούς δεν έχει διερευνηθεί σε ασθενείς με πρόβλημα στους κερατοειδείς (ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό ενδοθηλιακών κυττάρων). Συγκεκριμένα, δεν έχουν γίνει μελέτες για ασθενείς που φοράνε φακούς επαφής και συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση αυτών των ασθενών, όταν χρησιμοποιούν βρινζολαμίδη, επειδή οι αναστολές της καρβονικής ανυδράσης μπορεί να επηρεάσουν την ενυδάτωση του κερατοειδούς. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια αντιστάθμισης κερατοειδούς και οίδημα και το γεγονός ότι οι ασθενείς φοράνε φακούς επαφής μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για τον κερατοειδή. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών με πρόβλημα στον κερατοειδή, όπως ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή δυστροφίες του κερατοειδούς.

Το AZARGA μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενώ φοράτε φακούς επαφής με στενή παρακολούθηση (βλ. παρακάτω στο «Χλωριούχο βενζαλκόνιο»).

Χλωριούχο βενζαλκόνιο

Το AZARGA περιέχει βενζαλκόνιο χλωριούχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στους οφθαλμούς και είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής. Η επαφή με μαλακούς φακούς επαφής θα πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να συμβουλευτείτε τους ασθενείς να βγάλουν τους φακούς επαφής πριν την εφαρμογή του AZARGA και να περιμένουν 15 λεπτά μετά την ενστάλαξη της δόσης πριν φορέσουν και πάλι τους φακούς επαφής.

Έχει αναφερθεί ότι το χλωριούχο βενζαλκόνιο προκαλεί στικτή κερατοειδοπάθεια και/ή τοξική ελκώδη κερατοειδοπάθεια. Απαιτείται στενή παρακολούθηση με τη συχνή ή την παρατεταμένη χρήση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το AZARGA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων συγκεκριμένων φαρμάκων με το AZARGA.

Το AZARGA περιέχει βρινζολαμίδη, έναν αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης και παρότι χορηγείται τοπικά, απορροφάται συστηματικά. Όξο-βασικές διαταραχές έχουν αναφερθεί με αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης που λαμβάνονται από το στόμα. Το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν AZARGA.

Υπάρχει ενδεχόμενο για πρόσθετες επιδράσεις στις γνωστές συστηματικές επιδράσεις αναστολής της καρβονικής ανυδράσης σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης από το στόμα και τις οφθαλμικές σταγόνες βρινζολαμίδης.

Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν βρινζολαμίδη και των αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης που λαμβάνονται από το στόμα.

Στα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P-450 που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της βρινζολαμίδης περιλαμβάνονται τα CYP3A4 (κύριο), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 και CYP2C9. Είναι αναμενόμενο ότι αναστολείς του CYP3A4 όπως η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η κλοτριμαζόλη, η ριτοναβίρη και η τρολεανδομυκίνη θα αναστείλουν το μεταβολισμό της βρινζολαμίδης από το CYP3A4.

Συνιστάται προσοχή αν χορηγούνται ταυτόχρονα αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, είναι απίθανη η συσσώρευση της βρινζολαμίδης αφού η αποβολή από τους νεφρούς αποτελεί την κύρια οδό. Η βρινζολαμίδη δεν είναι αναστολέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P-450.

Υπάρχει ενδεχόμενο για πρόσθετες επιδράσεις που οδηγούν σε υπόταση και/ή σαφή βραδυκαρδία όταν χορηγείται οφθαλμικό διάλυμα β-αποκλειστών ταυτόχρονα με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου που λαμβάνονται από το στόμα, β-αδρενεργικούς αποκλειστές, αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβανομένης της αμιοδαρόνης), δακτυλιδικές γλυκοσίδες, παρασυμπαθομιμητικά, γουανεθιδίνη.

Οι β-αναστολείς μπορούν να μειώσουν την ανταπόκριση στην αδρεναλίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αναφυλακτικών αντιδράσεων. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με ιστορικό αποπίας ή αναφυλαξίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η υπερτασική αντίδραση σε αιφνίδια διακοπή κλονιδίνης ενδέχεται να ενισχυθεί όταν λαμβάνονται β-αναστολείς. Συνιστάται προσοχή στην ταυτόχρονη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος με κλονιδίνη.

Ενισχυμένος συστηματικός β-αποκλεισμός (π.χ. μειωμένος καρδιακός ρυθμός, κατάθλιψη) έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας με αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. κινιδίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) και τιμολόλη. Συνιστάται προσοχή.

Οι β-αποκλειστές ενδέχεται να αυξήσουν την υπογλυκαιμική επίδραση των αντιδιαβητικών παραγόντων. Οι β-αποκλειστές ενδέχεται να συγκαλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Μυδρίαση που προκύπτει από ταυτόχρονη χρήση οφθαλμικών β-αποκλειστών και αδρεναλίνης (επινεφρίνη) έχει αναφερθεί μερικές φορές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία όσον αφορά στη χρήση της οφθαλμικής βρινζολαμίδης και της τιμολόλης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα με βρινζολαμίδα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα μετά από συστηματική χορήγηση, βλ. Παράγραφο 5.3. Το AZARGA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός κι αν αυτό είναι σαφώς απαραίτητο. Για τη μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. παράγραφο 4.2.

Επιδημιολογικές μελέτες δεν κατέδειξαν επιδράσεις δυσπλασίας, δείχνουν όμως έναν κίνδυνο καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης όταν χορηγούνται β-αποκλειστές από το στόμα. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί σημεία και συμπτώματα β-αποκλειστών (π.χ. βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική δυσχέρεια και υπογλυκαιμία) στο νεογνό όταν χορηγούνται β-αποκλειστές μέχρι τον τοκετό. Εάν χορηγείται AZARGA μέχρι τον τοκετό, το νεογνό θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της ζωής του.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η οφθαλμική βρινζολαμίδα εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η βρινζολαμίδα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα μετά από του στόματος χορήγηση, βλ. παράγραφο 5.3.

Οι β-αποκλειστές εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, με θεραπευτικές δόσεις τιμολόλης σε οφθαλμικές σταγόνες, δεν είναι πιθανό να υπάρχουν επαρκείς ποσότητες στο μητρικό γάλα ώστε να προκληθούν κλινικά συμπτώματα αποκλεισμού των β-υποδοχέων στο βρέφος. Για τη μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. παράγραφο 4.2.

Ωστόσο, δε μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με AZARGA, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση της επίδρασης της τοπικής οφθαλμικής χορήγησης του AZARGA στη γονιμότητα.

Μη κλινικά στοιχεία δεν δείχνουν τυχόν επιδράσεις είτε της βρινζολαμίδης είτε της τιμολόλης στη γονιμότητα ανδρών ή γυναικών μετά την από του στόματος χορήγηση. Δεν αναμένονται επιδράσεις στη γονιμότητα ανδρών ή γυναικών από τη χρήση του AZARGA.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το AZARGA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παροδικά θαμπή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Αν παρουσιαστεί θαμπή όραση κατά την ενστάλαξη, ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρις ότου καθαρίσει η όρασή του πριν οδηγήσει ή χρησιμοποιήσει μηχανές.

Οι αναστολές της καρβονικής ανυδράσης ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα εκτέλεσης εργασιών που απαιτούν νοητική εγρήγορση ή/και σωματικό συντονισμό (βλ. Παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε κλινικές δοκιμές, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν θαμπή όραση, ερεθισμός του οφθαλμού και πόνος του οφθαλμού, που παρουσιάστηκαν περίπου στο 2% έως 7% των ασθενών.

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και μετά από την κυκλοφορία στην αγορά με το AZARGA και τα μεμονωμένα συστατικά βρινζολαμίδα και τιμολόλη. Αυτές ταξινομούνται χρησιμοποιώντας τον εξής κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Προτεινόμενη ορολογία MedDRA (v.18.0)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>Μη γνωστές</u> : ρινοφαρυγγίτιδα ³ , φαρυγγίτιδα ³ , παραρρινοκολίτιδα ³ , ρινίτιδα ³
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Όχι συχνές</u> : μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων ¹ <u>Μη γνωστές</u> : μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων ³ , αύξηση στα χλωριούχα αίματος ³
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Μη γνωστές</u> : αναφυλαξία ² , αναφυλακτική καταπληξία ¹ , συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος ² , τοπικό και γενικευμένο εξάνθημα ² , υπερευαισθησία ¹ , κνίδωση ² , κνησμός ²
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Μη γνωστές</u> : υπογλυκαιμία ²
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Σπάνιες</u> : αϋπνία ¹ <u>Μη γνωστές</u> : παραισθήσεις ² , κατάθλιψη ¹ , απώλεια μνήμης ² , απάθεια ³ , καταθλιπτική διάθεση ³ , γενετήσια ορμή μειωμένη ³ , εφιάλτης ^{2,3} , νευρικότητα ³
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Συχνές</u> : δυσγευσία ¹ <u>Όχι συχνές</u> : εγκεφαλική ισχαιμία ² , αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ² , συγκοπή ² , αύξηση στα σημεία και στα συμπτώματα της μυσασθένειας gravis ² , υπνηλία ³ , κινητική δυσλειτουργία ³ , αμνησία ³ , επηρεασμένη μνήμη ³ , παραισθησία ^{2,3} , τρόμος ³ , υπαισθησία ³ , αγευσία ³ , ζάλη ¹ , κεφαλαλγία ¹

Οφθαλμικές διαταραχές	<p><u>Συχνές:</u> στικτή κερατίτιδα¹, όραση θαμπή¹, πόνος του οφθαλμού¹, ερεθισμός του οφθαλμού¹</p> <p><u>Όχι συχνές:</u> κερατίτιδα^{1,2,3}, ξηροφθαλμία¹, παρουσία χρωστικής ζωτικής χρώσης του κερατοειδούς¹, οφθαλμικό έκκριμα¹, κνησμός του οφθαλμού¹, αίσθηση ξένου σώματος στους οφθαλμούς¹, υπεραϊμία του οφθαλμού¹, υπεραϊμία του επιπεφυκότα¹</p> <p><u>Σπάνιες:</u> διάβρωση του κερατοειδούς¹, ερύθημα του πρόσθιου θαλάμου¹, φωτοφοβία¹, δακρύρροια αυξημένη¹, υπεραϊμία του σκληρού¹, ερύθημα βλεφάρου¹, εφελκίδα του χείλους του βλεφάρου¹</p> <p><u>Μη γνωστές:</u> αύξηση της σχέσης θηλής/δίσκου οπτικού νεύρου³, αποκόλληση του χοριοειδούς μετά από χειρουργείο διήθησης² (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση), κερατοειδοπάθεια³, έλλειμμα του επιθηλίου του κερατοειδούς³, διαταραχή του επιθηλίου του κερατοειδούς³, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση³, οφθαλμικές εναποθέσεις³, χρώση κερατοειδούς³, οίδημα του κερατοειδούς³, μειωμένη ευαισθησία του κερατοειδούς², επιπεφυκίτιδα³, φλεγμονή των μείβομιανών αδένων³, διπλωπία^{2,3}, θάμβος των οφθαλμών από ισχυρό φώς³, φωτοψία³, οπτική οξύτητα μειωμένη³, οπτική διαταραχή¹, πτερύγιο³, δυσφορία του οφθαλμού³, ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα³, υπαισθησία του οφθαλμού³, υπέρχρωση του σκληρού³, κύστη υπό τον επιπεφυκότα³, οπτική διαταραχή³, οίδημα του οφθαλμού³, αλλεργία του οφθαλμού³, μαδάρωση³, διαταραχή του βλεφάρου³, οίδημα βλεφάρου¹, πτώση²</p>
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	<u>Μη γνωστές:</u> ίλιγγος ³ , εμβοές ³
Καρδιακές διαταραχές	<p><u>Συχνές:</u> καρδιακός ρυθμός μειωμένος¹</p> <p><u>Μη γνωστές:</u> καρδιακή ανακοπή², καρδιακή ανεπάρκεια², συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια², κολποκοιλιακός αποκλεισμός², καρδιοαναπνευστική δυσχέρεια³, στηθάγχη³, βραδυκαρδία^{2,3}, καρδιακός ρυθμός ανώμαλος³, αρρυθμία^{2,3}, αίσθημα παλμών^{2,3}, ταχυκαρδία³, καρδιακή συχνότητα αυξημένη³, θωρακικό άλγος², οίδημα²</p>
Αγγειακές διαταραχές	<p><u>Όχι συχνές:</u> αρτηριακή πίεση μειωμένη¹</p> <p><u>Μη γνωστές:</u> υπόταση², υπέρταση³, αρτηριακή πίεση αυξημένη¹, φαινόμενο Raynaud², κρύα χέρια και πόδια²</p>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<p><u>Όχι συχνές:</u> βήχας¹</p> <p><u>Σπάνιες:</u> στοματοφαρυγγικό άλγος¹, ρινόρροια¹</p> <p><u>Μη γνωστές:</u> βρογχόσπασμος² (πρωταρχικός σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βρογχοσπαστική νόσο), δύσπνοια¹, άσθμα³, επίσταξη¹, βρογχική υπερδραστηριότητα³, ερεθισμός του λαιμού³, ρινική συμφόρηση³, συμφόρηση ανώτερης αναπνευστικής οδού³, οπισθορινική καταρροή³, πταρμός³, ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου³</p>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Μη γνωστές:</u> εμετός ^{2,3} , άλγος άνω κοιλιακής χώρας ¹ , κοιλιακό άλγος ² , διάρροια ¹ , ξηροστομία ¹ , ναυτία ¹ , οισοφαγίτιδα ³ , δυσπεψία ^{2,3} , κοιλιακή δυσφορία ³ , δυσφορία του στομάχου ³ , συχνές κενώσεις ³ , διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος ³ , υπαισθησία στόματος ³ , παραίσθησία στοματική ³ , μετεωρισμός ³
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Μη γνωστές:</u> μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ³

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Μη γνωστές:</u> σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS)/τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) (βλέπε παράγραφο 4,4), κνίδωση ³ , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες ³ , γενικευμένος κνησμός ³ , τάση δέρματος ³ , δερματίτιδα ³ , αλωπεκία ¹ , εξάνθημα τύπου ψωρίασης ή παρόξυνση της ψωρίασης ² , εξάνθημα ¹ , ερύθημα ¹
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Μη γνωστές:</u> μυαλγία ¹ , μυϊκοί σπασμοί ³ , αρθραλγία ³ , οσφυαλγία ³ , πόνος άκρου ³
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<u>Όχι συχνές:</u> παρουσία αίματος στα ούρα ¹ <u>Μη γνωστές:</u> άλγος νεφρού ³ , πολουρία ³
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	<u>Μη γνωστές:</u> στυτική δυσλειτουργία ³ , σεξουαλική δυσλειτουργία ² , γενετήσια ορμή μειωμένη ²
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Όχι συχνές:</u> αίσθημα κακουχίας ^{1,3} <u>Μη γνωστές:</u> θωρακικό άλγος ¹ , πόνος ³ , κόπωση ¹ , εξασθένιση ^{2,3} , θωρακική δυσφορία ³ , αίσθηση εκνευρισμού ³ , ευερεθιστότητα ³ , περιφερικό οίδημα ³ , υπόλειμμα φαρμακευτικής αγωγής ³
Παρακλινικές εξετάσεις	<u>Όχι συχνές:</u> κάλιο αίματος αυξημένο ¹ , γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη ¹

¹ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί στο Azarga

²επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με μονοθεραπεία τιμολόλης

³επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με μονοθεραπεία βρινζολαμίδης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η δυσγευσία (πικρή ή ασυνήθιστη γεύση στο στόμα μετά την ενστάλαξη) ήταν μια συχνά αναφερόμενη συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια συνδεδεμένη με τη χρήση του AZARGA κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Είναι πιθανό να προκαλείται από το πέρασμα των οφθαλμικών σταγόνων στο ρινοφάρυγγα μέσω του ρινοδακρυϊκού πόρου και μπορεί να αποδοθεί στη βρινζολαμίδα. Η ρινοδακρυϊκή απόφραξη ή το απαλό κλείσιμο του βλεφάρου μετά την ενστάλαξη μπορεί να βοηθήσει στην ελάττωση της εμφάνισης αυτής της επίδρασης (βλ. παράγραφο 4.2).

Το AZARGA περιέχει βρινζολαμίδα, η οποία είναι ένας σουλφοναμιδικός αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης με συστηματική απορρόφηση. Οι γαστρεντερικές επιδράσεις, οι επιδράσεις στο νευρικό σύστημα, οι αιματολογικές, νεφρικές και μεταβολικές επιδράσεις συνδέονται γενικά με τους συστηματικούς αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης. Οι ίδιοι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών, που μπορούν να αποδοθούν σε από του στόματος αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, ενδέχεται να εμφανιστούν και με την τοπική χορήγηση.

Η τιμολόλη απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό μπορεί να προκαλέσει παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με εκείνες που παρατηρούνται με τα συστηματικά φαρμακευτικά προϊόντα αποκλεισμού των β-υποδοχέων. Στις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται εκείνες που παρατηρούνται στην κατηγορία των οφθαλμικών β-αποκλειστών. Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση των μεμονωμένων συστατικών που ενδέχεται να εμφανιστούν με το AZARGA, περιλαμβάνονται στον παραπάνω πίνακα. Η εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι χαμηλότερη από ότι για τη συστηματική χορήγηση. Για τη μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. παράγραφο 4.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το AZARGA δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης, τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας από αποκλεισμό των β-υποδοχέων μπορεί να περιλαμβάνουν βραδυκαρδία, υπόταση, καρδιακή ανεπάρκεια και βρογχόσπασμο.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με τις οφθαλμικές σταγόνες AZARGA, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Λόγω της βρινζολαμίδης ενδέχεται να υπάρξουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ανάπτυξη οξειδωτικής κατάστασης και ενδεχομένως επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα ηλεκτρολυτών στον ορό (ιδιαίτερα του καλίου) και τα επίπεδα pH του αίματος. Μελέτες έχουν δείξει ότι η διαπίδυση της τιμολόλης δεν είναι άμεση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά. Αντιγλαυκωματικό σκεύασμα και μυωτικά, κωδικός ATC: S01ED51

Μηχανισμός δράσης

Το AZARGA περιέχει δύο δραστικές ουσίες: τη βρινζολαμίδη και τη μηλεϊνική τιμολόλη. Αυτά τα δύο συστατικά ελαττώνουν την αυξημένη ΕΟΠ κυρίως ελαττώνοντας την έκκριση του υδατοειδούς υγρού, αλλά αυτό το κάνουν με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Η συνδυασμένη δράση αυτών των δύο δραστικών ουσιών έχει ως αποτέλεσμα την επιπλέον ελάττωση της ΕΟΠ σε σύγκριση με την κάθε μια ένωση μόνη της.

Η βρινζολαμίδη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της ανθρώπινης καρβονικής ανυδράσης II (CA-II), του κυρίαρχου ισοενζύμου στον οφθαλμό. Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στις εξεργασίες του ακτινωτού σώματος του οφθαλμού ελαττώνει την έκκριση του υδατοειδούς υγρού, πιθανώς επιβραδύνοντας τη δημιουργία διττανθρακικών ιόντων με παρεπόμενη ελάττωση στη μεταφορά νατρίου και υγρών.

Η τιμολόλη είναι ένας μη εκλεκτικός αδρενεργικός αναστολέας που δεν έχει ενδογενή, συμπαθομιμητική, άμεση κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο ή σταθεροποιητική δράση στις μεμβράνες. Μελέτες τονογραφίας και φθοριοφωτομετρίας στον άνθρωπο υποδηλώνουν ότι η κύρια δράση της συνδέεται με τον ελαττωμένο σχηματισμό υδατοειδούς υγρού και μια ελαφρά αύξηση στην ευκολία της εκροής.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Κλινικές επιδράσεις

Σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή δώδεκα μηνών με ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση, οι οποίοι, κατά τη γνώμη του ερευνητή, θα μπορούσαν να ωφεληθούν από μια θεραπεία συνδυασμού, και οι οποίοι είχαν μέση ενδοφθάλμια πίεση αναφοράς από 25 έως 27 mmHg, το αποτέλεσμα ελάττωσης της μέσης ενδοφθάλμιας πίεσης με AZARGA που χορηγείται δύο φορές ημερησίως ήταν 8 έως 9 mm Hg. Η μη κατωτερότητα του AZARGA σε σύγκριση με τη δορζολαμίδη 20 mg/ml + τιμολόλη 5 mg/ml ως προς την ελάττωση της μέσης ΕΟΠ αποδείχθηκε σε όλα τα χρονικά σημεία σε όλες τις επισκέψεις.

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη έξι μηνών με ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση και μέση ενδοφθάλμια πίεση αναφοράς από 25 έως 27 mm Hg, το αποτέλεσμα ελάττωσης της μέσης ενδοφθάλμιας πίεσης με AZARGA που χορηγείται δύο φορές την ημέρα ήταν 7 έως 9 mmHg και ήταν έως 3 mmHg μεγαλύτερο από εκείνο της βρινζολαμίδης 10 mg/ml που χορηγείται δύο φορές ημερησίως και έως 2 mmHg μεγαλύτερο από εκείνο της τιμολόλης 5 mg/ml που χορηγείται δύο φορές ημερησίως. Μια στατιστικά μεγαλύτερη ελάττωση της μέσης ΕΟΠ παρατηρήθηκε σε σύγκριση τόσο με τη βρινζολαμίδη όσο και με την τιμολόλη σε όλα τα χρονικά σημεία και επισκέψεις καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Σε τρεις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η δυσφορία του οφθαλμού κατά την ενστάλαξη του AZARGA ήταν κατά πολύ μικρότερη από εκείνη της δορζολαμίδης 20 mg/ml + τιμολόλης 5 mg/ml.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση, η βρινζολαμίδη και η τιμολόλη απορροφώνται μέσω του κερατοειδούς και περνούν στη συστηματική κυκλοφορία. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη, υγιή υποκείμενα λάμβαναν από του στόματος βρινζολαμίδη (1 mg) δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες για να μειωθεί ο χρόνος επίτευξης σταθερής κατάστασης πριν την έναρξη της χορήγησης του AZARGA. Μετά από τη χορήγηση δύο φορές ημερησίως του AZARGA επί 13 εβδομάδες, οι συγκεντρώσεις της βρινζολαμίδης στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) ήταν κατά μέσο όρο $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ και $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ στις εβδομάδες 4, 10 και 15, αντίστοιχα, υποδηλώνοντας ότι διατηρούνταν οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης της βρινζολαμίδης στα RBC.

Στη σταθερή κατάσταση, μετά τη χορήγηση του AZARGA, οι μέσες τιμές C_{max} και $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ της τιμολόλης στο πλάσμα ήταν κατά 27% και 28% χαμηλότερες (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$, $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$), αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση τιμολόλης 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$, $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). Η χαμηλότερη συστηματική έκθεση στην τιμολόλη μετά τη χορήγηση του AZARGA δεν είναι κλινικά σχετική. Μετά τη χορήγηση του AZARGA, η μέση C_{max} της τιμολόλης επιτεύχθηκε σε $0,79 \pm 0,45$ ώρες.

Κατανομή

Η δέσμευση της βρινζολαμίδης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (περίπου 60%). Η βρινζολαμίδη διαχωρίζεται στα RBC λόγω της δέσμευσής της για λόγους υψηλής συγγένειας στη CA-II και σε μικρότερη έκταση στη CA-I. Ο δραστικός N-desethyl μεταβολίτης της επίσης συσσωρεύεται στα RBC όπου δεσμεύεται κυρίως στη CA-I. Η συγγένεια της βρινζολαμίδης και του μεταβολίτη με τα RBC και τη CA ιστών έχει ως αποτέλεσμα χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Τα δεδομένα κατανομής στους οφθαλμικούς ιστούς σε κουνέλια έδειξαν ότι η τιμολόλη μπορεί να μετρηθεί στο υδατοειδές υγρό μέχρι 48 ώρες μετά τη χορήγηση του AZARGA. Σε σταθερή κατάσταση, η τιμολόλη ανιχνεύεται στο ανθρώπινο πλάσμα για μέχρι 12 ώρες από τη χορήγηση του AZARGA.

Βιομετασχηματισμός

Οι μεταβολικές οδοί για το μεταβολισμό της βρινζολαμίδης περιλαμβάνουν N-απαλκυλίωση, O-απαλκυλίωση και οξείδωση της N-propyl πλευρικής αλυσίδας της. Η N-desethyl βρινζολαμίδη είναι ένας κύριος μεταβολίτης της βρινζολαμίδης που σχηματίζεται στους ανθρώπους, ο οποίος δεσμεύεται επίσης στη CA-I παρουσία βρινζολαμίδης και συσσωρεύεται στα RBC. Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της βρινζολαμίδης περιλαμβάνει κυρίως το CYP3A4 καθώς και τουλάχιστον τέσσερα άλλα ισοένζυμα (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 και CYP2C9).

Η τιμολόλη μεταβολίζεται μέσω δύο οδών. Η μια οδός δίνει μια πλευρική αλυσίδα αιθανολαμίνης στο δακτύλιο θειαδιαζόλης και η άλλη δίνει μια αιθανολική πλευρική αλυσίδα στο άζωτο μορφολίνης και μια δεύτερη παρόμοια πλευρική αλυσίδα με μια καρβονυλομάδα παρακείμενη στο άζωτο. Ο μεταβολισμός της τιμολόλης διαμεσολαβείται κυρίως από το CYP2D6.

Αποβολή

Η βρινζολαμίδη αποβάλλεται κυρίως με νεφρική απέκκριση (περίπου 60%). Περίπου το 20% της δόσης υπολογίζεται ότι είναι στα ούρα ως μεταβολίτης. Η βρινζολαμίδη και η N-desethyl-βρινζολαμίδη είναι τα κυρίαρχα συστατικά που βρίσκονται στα ούρα μαζί με ίχνη (<1%) των N-desmethoxypropyl και O-desmethyl μεταβολιτών.

Η τιμολόλη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς. Περίπου 20% μιας δόσης τιμολόλης απεκκρίνεται στα ούρα αναλλοίωτη και το υπόλοιπο απεκκρίνεται στα ούρα ως μεταβολίτες. Η τιμή $t_{1/2}$ τιμολόλης του πλάσματος είναι 4,8 ώρες μετά τη χορήγηση του AZARGA.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Βρινζολαμίδη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο με τη βρινζολαμίδη για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοπικού οφθαλμικού ερεθισμού.

Μελέτες τοξικότητας επί της ανάπτυξης σε κουνέλια με από του στόματος δόσεις βρινζολαμίδης έως και 6 mg/kg/ημέρα (214 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ημερήσια κλινική δόση των 28 μg/kg/ημέρα) δεν αποκάλυψαν επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου παρ'όλη τη σημαντική τοξικότητα επί της μητέρας. Παρόμοιες μελέτες σε αρουραίους είχαν σαν αποτέλεσμα ελαφρά μειωμένη οστεοποίηση του κρανίου και του στερνιδίου των εμβρύων των οποίων οι μητέρες λάμβαναν βρινζολαμίδη σε δόσεις των 18 mg/kg/ημέρα (642 φορές μεγαλύτερη της συνιστώμενης ημερήσιας κλινικής δόσης), αλλά όχι στη δόση των 6 mg/kg/ημέρα. Αυτά τα ευρήματα παρουσιάστηκαν σε δόσεις που προκάλεσαν μεταβολική οξέωση με ελαττωμένη αύξηση σωματικού βάρους για τις μητέρες και μειωμένο βάρος στα έμβρυα. Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του βάρους των εμβρύων των οποίων οι μητέρες λάμβαναν βρινζολαμίδη από το στόμα και κυμαίνονταν από μια ελαφρά μείωση (περίπου 5-6%) στα 2 mg/kg/ημέρα έως περίπου 14% στα 18 mg/kg/ημέρα. Κατά τη γαλουχία, το επίπεδο χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες για τα νεογνά ήταν 5 mg/kg/ ημέρα.

Τιμολόλη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο με την τιμολόλη για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοπικού οφθαλμικού ερεθισμού. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με την τιμολόλη έδειξαν καθυστερημένη οστεοποίηση του εμβρύου σε αρουραίους χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες στη μεταγεννητική ανάπτυξη (στα 50 mg/kg/ημέρα ή 3.500 φορές μεγαλύτερη από την ημερήσια κλινική δόση των 14 μg/kg/ημέρα) και αυξημένες απορροφήσεις εμβρύων σε κουνέλια (στα 90 mg/kg/ημέρα ή 6.400 φορές μεγαλύτερη από την ημερήσια κλινική δόση).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βενζαλκόνιο χλωριούχο
Μαννιτόλη (E421)
Καρβοπόλη 974P
Τυλοξαπόλη
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Νάτριο χλωριούχο
Υδροχλωρικό οξύ και/ή νατρίου υδροξειδίου (για ρύθμιση του pH)
Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Στρογγυλές, αδιαφανείς φιάλες των 5 ml από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας με σταγονομετρικό ρύγχος και λευκό βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο που περιέχει 5 ml εναιωρήματος.

Τα κουτιά περιέχουν 1 ή 3 φιάλες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/482/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Νοεμβρίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Αυγούστου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Γερμανία

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

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

Siegfried El Masnou, S.A.
Camil Fabra 58
E1 Masnou
08320 Barcelona
Ισπανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΕΝΑ ΜΟΝΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΤΩΝ 5 ml + ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 3 ΦΙΑΛΙΔΙΑ ΤΩΝ 5 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, εναιώρημα
βρινζολαμίδη/τιμολόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

1 ml εναιωρήματος περιέχει 10 mg βρινζολαμίδης και 5 mg τιμολόλης (ως μηλεϊνική τιμολόλη).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει: βενζαλκάνιο χλωριούχο, μαννιτόλη (E421), καρβοπόλη 974P, τυλοξαπόλη, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, νάτριο χλωριούχο, υδροχλωρικό οξύ και/ή νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH), κεκαθαρμένο ύδωρ.

Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Οφθαλμικές σταγόνες, εναιώρημα

1 x 5 ml
3 x 5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ανακινήστε καλά πριν τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Οφθαλμική χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Απορρίπτεται 4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

Ανοίχθηκε:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

azarga

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες
βρινζολαμίδη/τιμολόλη
Οφθαλμική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Απορρίπτεται 4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.
Ανοίχθηκε:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 ml

6 ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, εναιώρημα βρινζολαμίδη/τιμολόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το AZARGA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το AZARGA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το AZARGA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το AZARGA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το AZARGA και ποια είναι η χρήση του

Το AZARGA περιέχει δύο δραστικές ουσίες, τη βρινζολαμίδη και την τιμολόλη, που συνεργάζονται για να μειώσουν την πίεση μέσα στο μάτι.

Το AZARGA χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υψηλής πίεσης των ματιών η οποία ονομάζεται γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση, σε ενήλικες ασθενείς που είναι άνω των 18 ετών και στους οποίους η υψηλή πίεση στα μάτια δεν μπορεί να ελεγχθεί αποτελεσματικά από ένα μόνο φάρμακο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το AZARGA

Μην χρησιμοποιήσετε το AZARGA

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην βρινζολαμίδη, σε φάρμακα που ονομάζονται σουλφοναμίδες (παραδείγματα περιλαμβάνουν φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη, των λοιμώξεων καθώς επίσης και τα διουρητικά (δισκία διούρησης), στην τιμολόλη, στους βήτα-αποκλειστές (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν την αρτηριακή πίεση ή για τη θεραπεία καρδιοπάθειας) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που έχετε τώρα ή είχατε στο παρελθόν αναπνευστικά προβλήματα όπως άσθμα, σοβαρή χρόνια αποφρακτική βρογχίτιδα (σοβαρή πάθηση των πνευμόνων που μπορεί να προκαλέσει αναπνοή με συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή και ή επίμονο βήχα για μεγάλο διάστημα ή άλλους τύπους αναπνευστικών προβλημάτων.
- Εάν έχετε σοβαρή αλλεργική ρινίτιδα.
- Σε περίπτωση που έχετε αργό καρδιακό παλμό, καρδιακή ανεπάρκεια ή διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό (μη κανονικοί χτύποι της καρδιάς).
- Σε περίπτωση που έχετε υπερβολική οξύτητα στο αίμα σας (μια κατάσταση που ονομάζεται υπερχλωραιμική οξέωση).
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά προβλήματα με τα νεφρά σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Χρησιμοποιείτε το AZARGA μόνο για ενστάλαξη στο(α) μάτι(α) σας.

Εάν εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρών αντιδράσεων ή υπερευαισθησίας, σταματήστε τη χρήση του φαρμάκου και συζητήστε το με τον γιατρό σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το AZARGA εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν:

- στεφανιαία νόσο της καρδιάς (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στο στήθος σφίξιμο, λαχάνιασμα ή αίσθημα πνιγμού), καρδιακή ανεπάρκεια, χαμηλή πίεση
- διαταραχές του καρδιακού ρυθμού όπως χαμηλός καρδιακός χτύπος
- διαταραχές αναπνοής, άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- πάθηση χαμηλής κυκλοφορίας του αίματος (όπως η νόσος Raynaud ή το σύνδρομο Raynaud)
- διαβήτης γιατί η τιμολόλη μπορεί να συγκαλύψει τα σημεία και συμπτώματα του χαμηλού σακχάρου στο αίμα
- υπερδραστηριότητα του θυρεοειδή αδένα γιατί η τιμολόλη μπορεί να συγκαλύψει τα σημεία και συμπτώματα πάθησης του θυρεοειδή
- μυϊκή αδυναμία (μυασθένεια gravis)
- ενημερώστε το γιατρό σας πριν την χειρουργική επέμβαση ότι χρησιμοποιείτε το AZARGA γιατί η τιμολόλη μπορεί να μεταβάλλει τις ενέργειες κάποιων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία
- εάν έχετε ιστορικό ατοπίας (τάση να αναπτύσσετε αλλεργική αντίδραση) και σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων μπορεί να είστε περισσότερο ευαίσθητοι στο να αναπτύξετε μια αλλεργική αντίδραση ενώ χρησιμοποιείτε το AZARGA και η αδρεναλίνη ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία μιας αλλεργικής αντίδρασης. Όταν λαμβάνετε οποιαδήποτε άλλη θεραπεία, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ότι λαμβάνετε το AZARGA.
- σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με το συκώτι σας.
- σε περίπτωση που έχετε ξηροφθαλμία ή προβλήματα κερατοειδούς. σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας.
- εάν παρουσιάσατε ποτέ κάποιο δερματικό εξάνθημα ή δερματική απολέπιση, φλύκταινες και/ή στοματικά έλκη μετά την χρήση του AZARGA ή άλλων σχετικών φαρμάκων.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το AZARGA:

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) έχουν αναφερθεί σε σχέση με την θεραπεία με βρινζολαμίδη. Σταματήστε την χρήση του AZARGA και ζητείστε άμεσα ιατρική συμβουλή εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα συμπτώματα που σχετίζονται με τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιγράφονται στην παράγραφο 4.

Παιδιά και έφηβοι

Το AZARGA δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και AZARGA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Το AZARGA μπορεί να επηρεάσει άλλα φάρμακα που παίρνετε ή να επηρεαστεί από αυτά, συμπεριλαμβανομένων οφθαλμικών σταγόνων για τη θεραπεία του γλαυκώματος. Ενημερώστε το γιατρό σας αν παίρνετε ή σκοπεύετε να πάρετε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης όπως παρασυμπαθομιμητικά ή γουανεθιδίνη ή άλλα φάρμακα για την καρδιά που περιέχουν κινιδίνη (χρησιμοποιείται για την θεραπεία καρδιακών παθήσεων και μερικών τύπων ελονοσίας), αμιωδαρόνη ή άλλα φάρμακα για τη θεραπεία των διαταραχών του ρυθμού της καρδιάς και γλυκοσίδες για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε ή σκοπεύετε να πάρετε φάρμακα για την αντιμετώπιση του διαβήτη ή για τη θεραπεία του έλκους του στομάχου, αντιμυκητιασικά φάρμακα, αντικά ή αντιβιοτικά ή αντικαταθλιπτικά όπως η φλουοξετίνη και η παροξετίνη.

Εάν παίρνετε άλλους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης (ακεταζολαμίδη ή δορζολαμίδη), ενημερώστε τον γιατρό σας.

Έχει αναφερθεί περιστασιακά αύξηση του μεγέθους της κόρης με την ταυτόχρονη λήψη του AZARGA και της αδρεναλίνης (επινεφρίνη).

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το AZARGA αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να μείνετε έγκυος, εκτός και εάν ο γιατρός σας το θεωρεί απαραίτητο. Μιλήστε με το γιατρό σας πριν να χρησιμοποιήσετε το AZARGA.

Μη χρησιμοποιήσετε το AZARGA εάν θηλάζετε, η τιμολόγη μπορεί να περάσει στο γάλα σας. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο κατά τη διάρκεια του θηλασμού

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή μη χρησιμοποιείτε μηχανές μέχρι να είναι καθαρή η όρασή σας. Μπορεί να αντιληφθείτε ότι η όρασή σας είναι θολή για αρκετή ώρα ακριβώς μετά τη χρήση του AZARGA.

Ένα από τα δραστικά συστατικά ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα για εκτέλεση εργασιών που απαιτούν νοητική εγρήγορση ή/και σωματικό συντονισμό. Αν έχετε επηρεαστεί, προσέξτε όταν οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανές.

Το AZARGA περιέχει βενζαλκόνιο χλωριούχο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 3,34 μg χλωριούχο βενζαλκόνιο ανά σταγόνα (= 1 δόση) που ισοδυναμεί με 0,01% ή 0,1 mg/ml.

Το AZARGA περιέχει ένα συντηρητικό (βενζαλκόνιο χλωριούχο) που μπορεί να απορροφηθεί από τους μαλακούς φακούς επαφής και μπορεί να μεταβάλει το χρώμα των φακών επαφής. Πρέπει να απομακρύνετε τους φακούς επαφής πριν από την χρήση αυτού του φαρμάκου και να τους τοποθετήσετε ξανά 15λεπτά αργότερα. Το χλωριούχο βενζαλκόνιο μπορεί επίσης να προκαλέσει ερεθισμό του ματιού, ειδικά εάν έχετε ξηροφθαλμία ή διαταραχές του κερατοειδή (το διάφανο στρώμα μπροστά από το μάτι). Εάν αισθανθείτε μη φυσιολογική αίσθηση στα μάτια, τσουξίμο ή πόνο στα μάτια μετά τη χρήση αυτού του φαρμάκου, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το AZARGA

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν αλλάξετε από άλλο φάρμακο οφθαλμικών σταγόνων που χρησιμοποιείτε για τη θεραπεία του γλαυκώματος στο AZARGA, θα πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το άλλο φάρμακο και να αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το AZARGA την επόμενη μέρα. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Για να αποφευχθεί η μόλυνση του σταγονομετρικού ρύγχους και του εναιωρήματος, πρέπει να ληφθεί μέριμνα ώστε να μην αγγίζονται τα βλέφαρα, οι γύρω περιοχές ή άλλες επιφάνειες με το σταγονομετρικό ρύγχος του. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη, όταν δεν χρησιμοποιείται.

Το ακόλουθο μέτρο είναι χρήσιμο για να περιορίσετε την ποσότητα του φαρμάκου που θα περάσει στο αίμα μετά από την ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων:

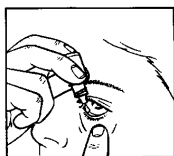
- Κρατήστε το βλέφαρο κλειστό ενώ ταυτόχρονα ασκείτε ήπια πίεση με ένα δάχτυλο στη γωνία του ματιού δίπλα από τη μύτη για τουλάχιστον 2 λεπτά.

Η συνιστώμενη δόση είναι

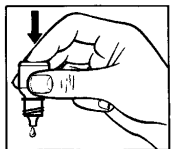
Μια σταγόνα στον(στους) πάσχοντα(ες) οφθαλμό(ούς), δύο φορές την ημέρα.

Να χρησιμοποιείτε το AZARGA και στα δύο μάτια μόνον αν σας το έχει πει ο γιατρός σας. Να χρησιμοποιείτε το φάρμακο για όσο χρονικό διάστημα σας έχει πει ο γιατρός σας.

Πώς να το χρησιμοποιήσετε



1



2



3

- Πάρτε τη φιάλη AZARGA και έναν καθρέπτη.
- Πλύνετε τα χέρια σας.
- Ανακινήστε καλά πριν τη χρήση.
- Ξεβιδώστε το πώμα της φιάλης. Αφού αφαιρέσετε το πώμα της φιάλης, εάν το κολάρο ασφαλείας είναι χαλαρό, αφαιρέστε το προτού το χρησιμοποιήσετε το προϊόν.
- Κρατήστε τη φιάλη, με το ρύγχος προς τα κάτω, μεταξύ του αντίχειρα και των δακτύλων σας.
- Κρατήστε το κεφάλι σας γεμμένο προς τα πίσω. Τραβήξτε προς τα κάτω το βλέφαρό σας με ένα καθαρό δάχτυλο, μέχρι να δημιουργηθεί μια "τσέπη" μεταξύ του βλεφάρου και του ματιού σας. Η σταγόνα θα πέσει μέσα εδώ (εικόνα 1).
- Φέρτε το ρύγχος της φιάλης κοντά στο μάτι. Χρησιμοποιήστε τον καθρέπτη, αν βοηθάει.
- Μην αγγίζετε το μάτι ή το βλέφαρό σας, τις γύρω περιοχές ή άλλες επιφάνειες με το ρύγχος. Μπορεί να μολυνθούν οι σταγόνες.
- Πιέστε απαλά στη βάση της φιάλης για να απελευθερώσετε μία σταγόνα AZARGA τη φορά.
- Μην σφίγγετε υπερβολικά τη φιάλη. Είναι σχεδιασμένη με τέτοιο τρόπο ώστε να χρειάζεται μόνο μια απαλή πίεση στο κάτω μέρος της (εικόνα 2).
- Μετά τη χρήση του AZARGA, πιέστε με το δάχτυλό σας τη γωνία του ματιού σας που είναι κοντά στη μύτη σας για 2 λεπτά (εικόνα 3). Αυτό βοηθά στο να εμποδίζει το AZARGA να περάσει στο υπόλοιπο σώμα.
- Αν βάζετε σταγόνες και στα δύο μάτια, επαναλάβετε τη διαδικασία για το άλλο σας μάτι.
- Βιδώστε καλά το πώμα στη φιάλη αμέσως μετά τη χρήση.
- Χρησιμοποιήστε ολόκληρη τη μία φιάλη πριν ανοίξετε την επόμενη.

Αν μια σταγόνα ξεφύγει από το μάτι σας, προσπαθήστε πάλι.

Εάν χρησιμοποιείτε άλλα φάρμακα οφθαλμικών σταγόνων ή οφθαλμικής αλοιφής αφήστε τουλάχιστον 5 λεπτά μεταξύ κάθε φαρμάκου. Οι οφθαλμικές αλοιφές θα πρέπει να χορηγούνται τελευταίες.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση AZARGA από την κανονική, ξεπλύνετε το μάτι σας με ζεστό νερό. Μη βάζετε άλλες σταγόνες μέχρι να έρθει η ώρα της επόμενης τακτικής σας δόσης.

Μπορεί να παρουσιάσετε μειωμένο καρδιακό ρυθμό, μειωμένη αρτηριακή πίεση, καρδιακή ανεπάρκεια, δυσκολία στην αναπνοή και μπορεί να επηρεαστεί το νευρικό σύστημά σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το AZARGA, συνεχίστε με την επόμενη δόση σύμφωνα με το κανονικό πρόγραμμά σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Να μη χρησιμοποιείτε πάνω από μία σταγόνα στον πάσχοντα οφθαλμό (ή οφθαλμούς) δύο φορές την ημέρα.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το AZARGA χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας, η πίεση στο μάτι σας δε θα είναι υπό έλεγχο, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της όρασης.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε την χρήση του AZARGA και ζητείστε άμεσα ιατρική συμβουλή εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- έντονη ερυθρότητα και κνησμό του οφθαλμού, ερυθρές μη-επηρεμένες, σε σχήμα στόχου ή κυκλικές κηλίδες στον κορμό, συχνά με κεντρικές φλύκταινες, δερματική απολέπιση, έλκη στο στόμα, λαιμό, μύτη, γεννητικά όργανα και μάτια. Τα σοβαρά αυτά δερματικά εξανθήματα μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό και συμπτώματα γρίπης (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

Συνήθως μπορείτε να συνεχίσετε να βάζετε τις σταγόνες, εκτός αν οι αντιδράσεις είναι σοβαρές. Αν ανησυχείτε, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το AZARGA χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας πρώτα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- **Αντιδράσεις στο μάτι:** φλεγμονή στην επιφάνεια του οφθαλμού, θολή όραση, σημεία και συμπτώματα ερεθισμού του ματιού (π.χ. κάψιμο, τσίμπημα, φαγούρα, παραγωγή δακρύων, κοκκινίλα), πόνος στο μάτι.
- **Γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες:** καρδιακός ρυθμός μειωμένος, διαταραχές της γεύσης.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- **Αντιδράσεις στο μάτι:** διάβρωση του κερατοειδή (βλάβη στο μπροστινό στρώμα του βολβού του ματιού), φλεγμονή στην επιφάνεια του οφθαλμού με επιφανειακή βλάβη, φλεγμονή στο εσωτερικό του οφθαλμού, χρώση κερατοειδούς, ευαισθησία στο φως, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, εκκρίσεις από το μάτι, ξηροφθαλμία, κουρασμένα μάτια, φαγούρα του οφθαλμού, κοκκινίλα του οφθαλμού, ερυθρότητα των βλεφάρων.
- **Γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες:** μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων, μειωμένη αρτηριακή πίεση, βήχας, αίμα στα ούρα, σωματική αδυναμία.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα)

- **Αντιδράσεις στο μάτι:** διαταραχή του κερατοειδούς, ευαισθησία στο φως, αυξημένη παραγωγή δακρύων, εφελκίδα βλεφάρου
- **Γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες:** δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία), πονόλαιμος, καταρροή

Μη γνωστές (η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- **Αντιδράσεις στο μάτι:** αλλεργία του οφθαλμού, διαταραχή της όρασης, βλάβη στο οπτικό νεύρο, αυξημένη πίεση στο μάτι, ιζήματα στην επιφάνεια του ματιού μειωμένη αίσθηση στο μάτι, φλεγμονή ή λοίμωξη του επιπεφυκότα (λευκό του οφθαλμού), μη φυσιολογική, διπλή ή μειωμένη όραση, αυξημένη μελάγχρωση του ματιού, ανάπτυξη στην επιφάνεια του ματιού, πρήξιμο του ματιού, ευαισθησία στο φως, μειωμένη ανάπτυξη ή αριθμός βλεφαρίδων, πτώση των άνω βλεφάρων (κάνοντας το μάτι να μένει το μισό κλειστό), φλεγμονή του βλεφάρου και των αδένων των βλεφάρου, φλεγμονή του κερατοειδούς και αποκόλληση του στρώματος κάτω από τον αμφιβληστροειδή που περιέχει αιμοφόρα αγγεία μετά από χειρουργική επέμβαση διήθησης που μπορεί να προκαλέσει διαταραχές όρασης, μειωμένη ευαισθησία του κερατοειδούς.
- Γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες: ερυθρές μη-επηρεασμένες, σε σχήμα στόχου ή κυκλικές κηλίδες στον κορμό, συχνά με κεντρικές φλύκταινες, δερματική απολέπιση, έλκη στο στόμα, λαιμό, μύτη, γεννητικά όργανα και μάτια, τα οποία μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό και συμπτώματα γρίπης. Τα σοβαρά αυτά δερματικά εξανθήματα μπορεί δυνητικά να αποβούν απειλητικά για την ζωή (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- **Καρδιά και κυκλοφορικό:** αλλαγές στον καρδιακό παλμό ή στους χτύπους της καρδιάς, χαμηλός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών, ένας τύπος διαταραχής του καρδιακού ρυθμού, μη φυσιολογική αύξηση του καρδιακού ρυθμού, πόνος στο στήθος, ελαττωμένη καρδιακή λειτουργία, καρδιακό επεισόδιο, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πρήξιμο (κατακράτηση υγρών), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (καρδιακή πάθηση με αγκομαχητό και πρήξιμο των ποδιών και των κάτω άκρων των ποδιών λόγω κατακράτησης υγρών), πρήξιμο των άκρων, χαμηλή αρτηριακή πίεση, αποχρωματισμός των δακτύλων των χεριών, των δακτύλων των ποδιών και περιστασιακά σε άλλες περιοχές του σώματος (φαινόμενο Raynaud), κρύα χέρια και πόδια.
- **Αναπνευστικό:** στένωση των αεραγωγών των πνευμόνων (κυρίως σε ασθενείς με πάθηση που ήδη υπάρχει) αγκομαχητό ή δυσκολία στην αναπνοή, συμπτώματα κρυολογήματος, συμφόρηση στο στήθος, λοίμωξη στην κοιλότητα της μύτης, φτέρνισμα, μπουκωμένη μύτη, ξηρότητα μύτης, αιμορραγία της μύτης, άσθμα, οπισθορινική καταρροή.
- **Νευρικό σύστημα και γενικές διαταραχές:** παραισθήσεις, κατάθλιψη, εφιάλτες, απώλεια μνήμης, πονοκέφαλος, νευρικότητα, ευερεθιστότητα, κούραση, τρεμούλα, μη φυσιολογική διάθεση, λιποθυμία, ζάλη, υπνηλία, γενικευμένη ή σοβαρή αδυναμία, ασυνήθιστη αίσθηση σαν τσίμπημα από καρφίτσες και βελόνες.
- **Γαστρεντερικό:** ναυτία, έμετος, διάρροια, αέρια από τα έντερα ή κοιλιακή δυσφορία, φλεγμονή στο λαιμό, ξηροστομία ή μη φυσιολογική αίσθηση στο στόμα, βαρυστομαχιά, πόνος στο στομάχι.
- **Αίμα:** μη φυσιολογικές τιμές για τη λειτουργία του συκωτιού, αυξημένα επίπεδα χλωρίου στο αίμα, ή μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων στις αιματολογικές εξετάσεις.
- **Αλλεργία:** αυξημένα αλλεργικά συμπτώματα, γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένου του πρηξίματος κάτω από το δέρμα που μπορεί να εμφανιστεί σε περιοχές όπως το πρόσωπο και τα άκρα και μπορεί να αποκλείσει τους αεραγωγούς και λόγω αυτού μπορεί να προκληθεί δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξανθήματα, εντοπισμένο και γενικευμένο εξάνθημα, φαγούρα, σοβαρή ξαφνική απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση.
- **Αυτί:** κουδούνισμα στα αυτιά, αίσθημα στροβιλισμού ή ζάλης.
- **Δέρμα:** εξάνθημα, κοκκινίλα δέρματος ή φλεγμονή μη φυσιολογική ή μειωμένη αίσθηση στο δέρμα, απώλεια τριχών, δερματικό εξάνθημα με λευκή αργυρόχρωμη εμφάνιση (ψωριασικού τύπου εξάνθημα) ή επιδείνωση της ψωρίασης.
- **Μυϊκό:** γενικευμένος πόνος στην πλάτη, στις αρθρώσεις ή στους μύες που δεν προκλήθηκε από άσκηση, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στα άκρα, μυϊκή αδυναμία/κόπωση, αυξάνει τα σημεία και τα συμπτώματα της μυασθένειας gravis (πάθηση των μυών).
- **Νεφρά:** πόνος νεφρών όπως ο πόνος χαμηλά στην πλάτη, συχνή ούρηση.
- **Αναπαραγωγή:** σεξουαλική δυσλειτουργία, μειωμένη επιθυμία για σεξ, δυσκολία στη σεξουαλική λειτουργία στους άνδρες.
- **Μεταβολισμός:** χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το AZARGA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά τη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Πρέπει να πετάτε τη φιάλη 4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμά της, για να αποφύγετε τις μολύνσεις και να χρησιμοποιείτε μία νέα φιάλη. Σημειώστε την ημερομηνία που την ανοίξατε στον κατάλληλο χώρο της ετικέτας της φιάλης και του κουτιού.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το AZARGA

- Οι δραστικές ουσίες είναι η βρινζολαμίδη και η τιμολόλη. Ένα ml εναιωρήματος περιέχει 10 mg βρινζολαμίδης και 5 mg τιμολόλης (ως μηλεϊνικής).
- Τα άλλα συστατικά είναι βενζαλκόνιο χλωριούχο (βλ. Παράγραφο 2 «Το AZARGA περιέχει χλωριούχο βενζαλκόνιο»), καρβοπόλη 974P, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, μαννιτόλη (E421), κεκαθαρμένο νερό, νάτριο χλωριούχο, τυλοξαπόλη, υδροχλωρικό οξύ και/ή νατρίου υδροξειδίου.
Προστίθενται ελάχιστες ποσότητες υδροχλωρικού οξέος και/ή νατρίου υδροξειδίου για διατήρηση της οξύτητας (επίπεδα pH) σε φυσιολογικά επίπεδα.

Εμφάνιση του AZARGA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το AZARGA είναι ένα υγρό (λευκό έως υπόλευκο ομοιογενές εναιώρημα) που παρέχεται σε συσκευασία η οποία περιλαμβάνει μία πλαστική φιάλη των 5 ml με βιδωτό πώμα ή σε συσκευασία που περιλαμβάνει τρεις φιάλες των 5 ml. Ενδέχεται να μη διατίθενται όλα τα μεγέθη συσκευασίας στην αγορά.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Γερμανία

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

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>