

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml qtar għall-ghajnejn, suspensjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ml ta' suspensjoni fiha 10 mg brinzolamide u 5 mg timolol (bħala timolol maleate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Ml ta' suspensjoni fiha 0.10 mg benzalkonium chloride.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Qtar għall-ghajnejn, suspensjoni (qtar għall-ghajnejn)

Suspensjoni uniformi, bajda sa off-white, pH 7.2 (bejn wieħed u ieħor).

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tnaqqis tal-pressjoni ta' ġo l-ghajn (IOP) f'pazjenti adulti bi glawkoma tat-tip *open-angle* jew pressjoni ta' l-ghajnejn għolja li għalihom monoterapija tipprovdi tnaqqis mhux suffiċjenti ta' l-IOP (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Użu f'adulti, inkluż l-anzjani

Id-doża hija qatra waħda ta' AZARGA darbtejn kuljum fil-borża konguntivali tal-ghajn(ejn) affettwata(i).

Meta tintuża okklużjoni nasolakrimali jew l-kpiepel tal-ghajnejn jingħalqu, l-assorbiment sistemiku jonqos. Dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-effetti sekondarji sistemici u għal żjieda fl-attività lokali (ara sezzjoni 4.4).

Jekk tintnesa doża, t-trattament għandu jitkompla bid-doża li jmiss kif ippjanat. Id-doża m'għandhiex tkun aktar minn qatra waħda fl-ghajn(ejn) affettwata(i) darbtejn kuljum.

Meta qed jiġi sostitwit prodott mediċinali ieħor għall-ghajnejn kontra l-glawkoma b'AZARGA, il-prodott mediċinali l-ieħor għandu jitwaqqaf u AZARGA għandu jinbeda l-ġurnata ta' wara.

## Popolazzjonijiet speċjali

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' AZARGA fit-tfal u l-adolesxenti b'età minn 0 sa 18-il sena ma g'ewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

Ma sarux studji b'AZARGA jew timolol 5 mg/ml qtar għall-ghajnejn f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew f'pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi.

AZARGA ma' g'ie x studjat f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' <30 ml/min) jew f'pazjenti li għandhom aċidożi iperklorimika (ara sezzjoni 4.3). Peress li brinzolamide u l-metabolit prinċipali tiegħu jitneħħew fil-biċċa l-kbira mill-kliewi, AZARGA huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.3).

AZARGA għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għall-ghajnejn.

Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa biex iħawwdu il-flixxkun sew qabel l-użu. Wara li jitneħħa l-għatu tal-flixxkun, jekk iċ-ċirku li juri li għadu ssiġillat u li jinqata' jkun maħlul, neħħieħ qabel tuża l-prodott.

Biex tevita' kontaminazzjoni tat-tarf tal-qattara u tas-suspensjoni, għandu jkun hemm attenzjoni biex ma' jintmissux il-kappell ta' l-ghajnejn, l-erja ta' madwar l-ghajnenjn jew xi superficji oħra bit-tarf tal-qattara tal-flixxkun. Għarraf lill-pazjenti biex iżommu il-flixxkun magħluq sewwa meta ma jkunx qed jintuża.

Jekk ikun qed jintuża aktar minn prodott mediċinali topiku għall-ghajnejn wiehed, il-prodotti mediċinali għandhom jingħataw b'intervall ta' mill-inqas 5 minuti minn xulxin. Ingwent għall-ghajnejn għandu jingħata l-aħħar.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Sensittività eċċessiva għall-imblokkaturi oħra tar-riċetturi beta.
- Sensittività eċċessiva għal sulphonamides (ara sezzjoni 4.4).
- Marda reattiva tal-passaġġi tal-arja inkluż azzma tal-bronki jew passat ta' azzma tal-bronki, jew marda severa kronika ostruttiva tal-pulmun.
- Sinus bradikardja, sindrome ta' sinus marid, blokk sino-atrijali, blokk atrioventrikolari tat-tieni jew tat-tielet grad mhux ikkontrolat b'*pace-maker*. Insufficjenza kardijaka ċara, xokk kardjoġeniku.
- Rinite allergika severa
- Aċidożi iperklorimika (ara sezzjoni 4.2).
- Indeboliment sever tal-kliewi.

## 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

### Effetti sistemici

- Brinzolamide u timolol huma assorbiti b'mod sistemiku. Minhabba l-komponent imblokkatur beta-adrenergiku, timolol, jista' jkun hemm l-istess tipi ta' reazzjonijiet avversi kardovaskulari, pulmonari u oħrajn osservati b'sustanzi imblokkaturi beta-adrenerġiċi sistemici. L-incidenta ta' reazzjonijiet avversi sistemici wara għoti topika fl-għajn huwa aktar baxx milli wara għoti sistemiku. Biex jitnaqqas l-assorbiment sistemiku, ara sezzjoni 4.2.
- Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva fosthom is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekroliżi epidermali tossika (TEN) rrapportati b'derivattivi ta' sulphonamide kollha jistgħu jsew hu f'pazjenti li jkunu qed jirċievu AZARGA peress li jiġi assorbit b'mod sistemiku. Meta l-pazjenti jingħataw ir-riċetta, għandhom ikunu mgħarrfa bis-sinjali u s-sintomi li jista' jkun hemm u jkunu mmonitorjati mill-qrib għal xi reazzjonijiet fil-ġilda. Jekk ikun hemm sinjali ta' reazzjonijiet serji jew sensitività eċċessiva, AZARGA għandu jitwaqqaf minnufih.

### Disturbi fil-qalb

F'pazjenti b'mard kardjovaskulari (eż. mard tal-koronarji tal-qalb, angina Prinzmetal u insuffiċjenza tal-qalb) u pressjoni baxxa, terapija b'imblokkaturi tar-riċetturi beta għandha tiġi evalwata b'mod kritiku u għandha tiġi kkunsidrata terapija b'sustanzi attivi oħra. Pazjenti b'mard kardjovaskulari għandhom jiġu ssorveljati għal sinjali ta' deterjorazzjoni ta' dan il-mard u għal reazzjonijiet avversi.

Minhabba l-effett negattiv tagħhom fuq il-hin ta' konduzzjoni, imblokkaturi tar-riċetturi beta għandhom jingħataw biss b'attenzjoni lill-pazjenti bi blokk tal-qalb tal-ewwel grad.

### Disturbi vaskulari

Pazjenti bi tfixkil/disturbi severi taċ-ċirkolazzjoni periferali (i.e. forom severi tal-marda ta' Raynaud jew tas-sindrome ta' Raynaud) għandhom jiġu kkurati b'attenzjoni.

### Ipertirojdiżmu

Imblokkaturi tar-riċetturi beta jistgħu wkoll jgħattu sinjali ta' ipertirojdiżmu.

### Dgħufija fl-muskli

Prodotti mediċinali imblokkaturi beta-adrenerġiċi kienu irrappurtati li jaggravaw dgħufija fil-muskoli konsistenti ma' ċerti sintomi mijastenici (eż. diplopja, ptosi u dgħufija ġeneralizzata).

### Disturbi respiratorji

Reazzjonijiet respiratorji, inkluż mewt ikkawżat minn bronkospazmu f'pazjenti b'ażma kienu rrapportati wara l-għoti ta' xi imblokkaturi tar-riċetturi beta għall-għajnejn. AZARGA għandu jintuza b'attenzjoni, f'pazjenti b'marda kronika ostruttiva tal-pulmun (COPD) hafifa/moderata u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jegħleb ir-riskju potenzjali.

### Ipoglicemija/dijabete

Imblokkaturi tar-riċetturi beta għandhom jingħataw b'attenzjoni f'pazjenti soġġetti għal ipoglicemija spontanja jew pazjenti b'dijabete mhux stabbli, peress li imblokkaturi tar-riċetturi beta jistgħu jgħattu s-sinjali u sintomi ta' ipoglicemija akuta.

## Disturbi fl-aċidi/baži

AZARGA fih brinzolamide, sustanza sulphonamide. Ma' l-ghoti topika jistgħu jseħħu l-istess tipi ta' reazzjonijiet avversi li huma attribwiti lis-sulfonamides. Disturbi fl-aċidi u l-baži kienu irrapportati b'inibituri ta' carbonic anhydrase orali. Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'riskju ta' indeboliment renali minhabba r-riskju possibbli ta' aċidoži metabolika. Jekk iseħħu sinjali ta' reazzjonijiet serji jew sensitività eċċessiva, waqqaf l-użu ta' dan il-prodott mediċinali.

## Vigilanza mentali

Inibituri orali ta' carbonic anhydrase jistgħu jnaqqsu l-ħila li wieħed iwettaq xogħolijiet li jirrikjedu vigilanza mentali u/jew koordinazzjoni fiżika. AZARGA huwa assorbit b'mod sistemiku u għalhekk dan jista' jseħħ meta jingħata b'mod topiku.

## Reazzjonijiet anafilattiċi

Waqt li qed jiehdu imblokkaturi tar-riċetturi beta, pazjenti b'passat ta' atopija jew passat ta' reazzjoni anafilattika severa għal varjetà ta' allergeni jistgħu jirreagixxu aktar għall-esponiment ripetut għall-allergeni bħal dawn u ma jirrispondux għad-doži tas-soltu ta' adrenaline wżati għall-kura ta' reazzjonijiet anafilattiċi.

## Distakk korojdali

Distakk korojdali kien irrappurtat b'ghoti ta' terapija sopressiva akweja (eż. timolol, acetazolamide) wara proċeduri ta' filtrazzjoni.

## Anestesija kirurġika

Preparazzjonijiet imblokkaturi tar-riċetturi beta għall-ghajnejn jistgħu jimblokkaw effetti beta-agonisti sistemici eż. tal-adrenalina. L-anestetista għandu jiġi nfurmat meta l-pazjent ikun qiegħed jirċievi timolol.

## Terapija fl-istess waqt

L-effett fuq il-pessjoni ta' ġewwa l-ghajn jew l-effetti magħrufa ta' imblokk sistemiku tar-riċetturi beta jistgħu jkunu msahħa meta timolol jingħata lill-pazjenti li diġà jkunu qed jiehdu sustanza sistemika li timblokka r-riċetturi beta. Ir-rispons ta' dawn il-pazjenti għandu jiġi ssorveljat mill-viċin. L-użu ta' żewġ sustanzi mblokkaturi beta-adrenerġiċi topiċi jew ta' żewġ inibituri ta' carbonic anhydrase lokali mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti li qed jirċievu inibituri ta' carbonic anhydrase orali u AZARGA, hemm potenzjal ta' effett addittiv fuq l-effetti sistemici magħrufa tal-inibizzjoni ta' carbonic anhydrase. L-ghoti ta' AZARGA flimkien ma' inibituri ta' carbonic anhydrase orali ma' ġiex studjat u mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

## Effetti fuq l-ghajn

Hemm esperjenza limitata b'AZARGA fit-trattamenti ta' pazjenti bi glawkoma psewdoeksfoljattiva jew glawkoma kkawżata minn akkumulazzjoni tal-pigment. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu kkurati dawn il-pazjenti u hija rrakkomandata sorveljanza mill-qrib ta' l-IOP.

AZARGA ma' ġiex studjat f'pazjenti li għandhom glawkoma tat-tip *narrow angle* u l-użu tiegħu mhux irrakkomandat f'dawn il-pazjenti.

Imblokkaturi tar-riċetturi beta għall-ghajnejn jistgħu jwasslu għal nixfa fl-ghajnejn. Pazjenti b'mard tal-korneja għandhom jiġu kkurati b'attenzjoni.

Ir-rwol possibli ta' brinzolamide fuq il-funzjoni ta' l-endotelju tal-korneja ma' ġiex investigat f'pazjenti li għandhom il-korneji kompromessi (b'mod partikolari f'pazjenti li għandhom għadd baxx ta' ċelluli ta' l-endotelju). Speċifikament, pazjenti li jilbsu l-lentijiet tal-kuntatt ma' ġewx studjati u huwa rakkomandat li dawn il-pazjenti jkunu sorveljati tajjeb waqt l-użu ta' brinzolamide, peress li l-inibituri ta' carbonic anhydrase jistgħu jaffettwaw l-idratazzjoni tal-korneja. Dan jista' jwassal għal dikumpens tal-kornea u edima u r-riskju għall-korneja jista' jiżdied jekk jintlibsu lentijiet tal-kuntatt. Hija rakkomandata sorveljanza b'attenzjoni ta' pazjenti b'korneji kompromessi, bħal pazjenti b'dijabete mellitus jew distrofiji tal-korneji.

AZARGA jista' jintuża waqt li jintlibsu lentijiet tal-kuntatt b'monitoraġġ b'attenzjoni (ara isfel taħt 'Benzalkonium chloride').

#### Benzalkonium chloride

AZARGA fih benzalkonium chloride li jista' jikkawza irritazzjoni fl-għajn u huwa magħruf li jbidel il-kulur ta' lentijiet tal-kuntatt rotob. Kuntatt ma' lentijiet tal-kuntatt rotob għandu jiġi evitat. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex inehhu l-lentijiet tal-kuntatt qabel l-applikazzjoni ta' AZARGA u jistennew 15-il minuta wara l-għoti tad-doża qabel jerġgħu jilbsuhom.

Benzalkonium chloride kien irrappurtat ukoll li jikkawza keratopatija bil-ponot u/jew keratopatija ulċerattiva tossika. Sorveljanza mill-viċin hija meħtieġa jekk jintuża b'mod frekwenti jew fit-tul.

#### Indeboliment tal-fwied

AZARGA għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma sarux studji speċifiċi ta' interazzjoni b'AZARGA.

AZARGA fih brinzolamide, inibitur ta' carbonic anhydrase, li għalkemm mogħti b'mod topiku, huwa assorbit b'mod sistemiku. Kienu irrappurtati disturbi fl-aċidi u l-baži b'inibituri ta' carbonic anhydrase orali. F'pazjenti li qed jirċievu AZARGA għandu jiġi kkunsidrat il-potenzjal ta' interazzjonijiet.

Hemm potenzjal ta' effett addittiv fuq l-effetti sistemici magħrufa ta' inibizzjoni ta' carbonic anhydrase f'pazjenti li jirċievu inibitur orali ta' carbonic anhydrase u qtar għall-għajnejn ta' brinzolamide. L-għoti ta' qtar għall-għajnejn li fihom brinzolamide flimkien ma' inibituri orali ta' carbonic anhydrase mhux irrakkomandat.

L-isożimi taċ-ċitokromju P-450 responsabbli għall-metaboliżmu ta' brinzolamide jinkludu CYP3A4 (il-prinċipali), CYP2A6, CYP2C8 u CYP2C9. Huwa mistenni li inibituri ta' CYP3A4 bħal ketoconazole, itraconazole, clotrimazole, ritonavir u troleandomycin jinibixxu il-metaboliżmu ta' brinzolamide permezz ta' CYP3A4. Hija rakkomandata attenzjoni jekk inibituri ta' CYP3A4 jingħataw fl-istess waqt. Madanakollu, mhux probabbli li jkun hemm akkumulazzjoni ta' brinzolamide peress li eliminazzjoni mill-kliewi hija r-rotta maġġuri. Brinzolamide mhux inibitur ta' isożimi taċ-ċitokromju P-450.

Hemm il-potenzjal għall-effetti addittivi li jirriżultaw fi pressjoni baxxa u/jew bradikardija qawwija meta soluzzjoni ta' imblokkatur tar-riċetturi beta għall-għajnejn tingħata flimkien ma' imblokkaturi orali tal-kanali tal-kalċju, sustanzi mblokkaturi beta-adrenerġiċi, anti-arritmiċi (inkluż amiodarone), digitalis glycosides, parasimpatomimetici, guanethidine.

Imblokkaturi tar-riċetturi beta jistgħu jnaqqsu r-rispons għal adrenaline li jintuża biex jikkura reazzjonijiet anafilattici. Għandu jkun hemm attenzjoni speċjali f'pazjenti b'passat ta' atopija jew anafilassi (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjoni ta' pressjoni għolja minhabba twaqqif f'daqqa ta' clonidine tista' tkun imsahha meta jittiehdu imblokkaturi tar-riċetturi Beta. Attenzjoni hija rrakkomandata waqt l-użu ta' dan il-prodott mediċinali flimkien ma' clonidine.

Imblokk sistemiku imsahha tar-riċetturi Beta (eż. rata tal-qalb imnaqqsa, depressjoni) kien irrapportat waqt trattament kombinat b'inibituri ta' CYP2D6 (e.ż. quinidine, fluoxetine, paroxetine) u timolol. Attenzjoni hija rrakkomandata.

Imblokkaturi tar-riċetturi Beta jistgħu jżidu l-effett ipoglicemiku ta' sustanzi kontra d-dijabete. Imblokkaturi tar-riċetturi Beta jistgħu jaħbu s-sinjali u s-sintomi ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Kultant kienet irrapportata midrijasi kkawżata mill-użu ta' imblokkaturi tar-riċetturi beta għall-ghajnejn flimkien ma' adrenalina (epinephrine).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx *data* biżżejjed dwar l-użu ta' brinzolamide għall-ghajnejn u timolol f'nisa tqal. Studji fuq l-animali b'brinzolamide wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva wara għoti sistemiku, ara sezzjoni 5.3. AZARGA m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx b'zonn ċar. Biex jitnaqqas l-assorbiment sistemiku, ara sezzjoni 4.2.

Studji epidemjoloġiċi ma kix fu l-ebda effetti malformattivi iżda juru riskju ta' ttardjar tat-tkabbir fl-utru meta imblokkaturi beta jingħataw permezz tar-rotta orali. Barra dan, sinjali u sintomi ta' imblokk tar-riċetturi beta (eż. bradikardja, pressjoni baxxa, distress respiratorju u ipoglicemija) kienu osservati fi tarbi tat-twelid meta imblokkaturi tar-riċetturi beta ngħataw sal-hlas. Jekk AZARGA jingħata sal-hlas, it-tarbija tat-twelid għandha tiġi mmonitorjata b'attenzjoni waqt l-ewwel jiem tal-ħajja.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk brinzolamide għall-ghajnejn jitneħhiex fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq l-animali wrew li wara għoti orali brinzolamide jitneħħa fil-ħalib tas-sider, ara sezzjoni 5.3.

Imblokkaturi beta jitneħħew fil-ħalib tas-sider uman. Madankollu, f'dozi terapewtiċi ta' timolol fi qtar għall-ghajnejn mhux mistennija li ammonti suffiċjenti jkunu preżenti fil-ħalib tas-sider biex jipproduċi sintomi kliniċi ta' imblokk tar-riċetturi beta fit-tarbija. Biex jitnaqqas l-assorbiment sistemiku, ara sezzjoni 4.2.

Madankollu, riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'AZARGA, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

### Fertilità

Ma twettqux studji biex jiġi evalwa l-effett tal-għoti topiku fl-ghajn ta' Azarga fuq il-fertilità tal-bniedem.

*Data* mhux klinika ma wriet l-ebda effetti ta' brinzolamide jew ta' timolol fuq il-fertilità maskili jew femminili wara dożaġġ orali. L-ebda effetti fuq il-fertilità maskili jew femminili ma huma antiċipati mill-użu ta' AZARGA.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

AZARGA għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddemaddem magni.

Vista temporanjament imċajpra jew disturbi oħra fil-vista jistgħu jaffetwaw il-hila biex issuq jew thaddem magni. Jekk ma' l-applikazzjoni jkun hemm vista mċajpra, il-pazjent għandu jistenna sakemm il-vista tiċċara qabel isuq jew iħaddem magni.

Inibituri ta' carbonic anhydrase jistgħu jtellfu l-hila li jitwettqu azzjonijiet li jehtiegu moħħ ċar u/jew koordinazzjoni fiżika (ara sezzjoni 4.4).

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu vista mċajpra, irritazzjoni fl-għajnejn u uġiġh fl-għajnejn, li jseħhu f' madwar 2% sa 7% tal-pazjenti.

##### Sommarju tar-reazzjonijiet avversi f' tabella

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati waqt studji kliniċi u fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'AZARGA u l-komponenti individwali brinzolamide u timolol. Huma kklassifikati skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), rari hafna ( $< 1/10000$ ), jew mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Terminu Ippreferut MedDRA (v. 18.0)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<u>Mhux magħruf</u> : nażofaringite <sup>3</sup> , faringite <sup>3</sup> , sinozite <sup>3</sup> , rinite <sup>3</sup>
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<u>Mhux komuni</u> : għadd ta' ċelluli bojod tad-demem imnaqqas <sup>1</sup> <u>Mhux magħruf</u> : għadd ta' ċelluli ħomor tad-demem imnaqqas <sup>3</sup> , chloride fid-demem miżjud <sup>3</sup>
Disturbi fis-sistema immuni	<u>Mhux magħruf</u> : anafilassi <sup>2</sup> , xokk anafilattiku <sup>1</sup> , reazzjonijiet allergiċi sistemici li jinkludu anġjoedima <sup>2</sup> , raxx lokalizzat u ġeneralizzat <sup>2</sup> , sensitività eċċessiva <sup>1</sup> , urtikarja <sup>2</sup> , ħakk <sup>2</sup>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<u>Mhux magħruf</u> : ipoglicemija <sup>2</sup>
Disturbi psikjatriċi	<u>Rari</u> : insomnja <sup>1</sup> <u>Mhux magħruf</u> : allucinazzjonijiet <sup>2</sup> , depressjoni <sup>1</sup> , telf ta' memorja <sup>2</sup> , apatija <sup>3</sup> , burdata depressa <sup>3</sup> , tnaqqis fil-libido <sup>3</sup> , ħmar il-lejl <sup>2,3</sup> , nervi <sup>3</sup>
Disturbi fis-sistema nervuża	<u>Komuni</u> : disġewżja <sup>1</sup> <u>Mhux magħruf</u> : iskemija ċerebrali <sup>2</sup> , inċident ċerebrovaskulari <sup>2</sup> , sinkope <sup>2</sup> , żieda fis-sinjali u s-sintomi ta' myasthenia gravis <sup>2</sup> , ħedla ta' nġhas <sup>3</sup> , disfunzjoni motorja <sup>3</sup> , telf tal-memorja <sup>3</sup> , tnaqqis tal-memorja <sup>3</sup> , parasteżija <sup>2,3</sup> , roġħda <sup>3</sup> , ipoesteżija <sup>3</sup> , aġewżja <sup>3</sup> , sturdament <sup>1</sup> , uġiġh ta' ras <sup>1</sup>



Disturbi fl-ghajnejn	<p><u>Komuni</u>: keratite bil-ponot<sup>1</sup>, vista mċajpra<sup>1</sup>, uġiġh fl-ghajnejn<sup>1</sup>, irritazzjoni fl-ghajnejn<sup>1</sup></p> <p><u>Mhux komuni</u>: keratite<sup>1,2,3</sup>, ġhajn tinħass xotta<sup>1</sup>, preżenza ta' tebġha ta' žebġha vitali fil-kornea<sup>1</sup>, tnixxija mill-ġhajn<sup>1</sup>, ħakk fl-ġhajn<sup>1</sup>, sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ghajnejn<sup>1</sup>, iperimija fl-ġhajn<sup>1</sup>, iperimija fil-konguntiva<sup>1</sup></p> <p><u>Rari</u>: thaffir tal-kornea<sup>1</sup>, riflessjoni ta' dawl fil-kompartiment anterjuri<sup>1</sup>, fotofobija<sup>1</sup>, žieda fid-dmugh<sup>1</sup>, iperimija fl-isklera<sup>1</sup>, eritema tal-kappell tal-ġhajn<sup>1</sup>, qoxra fix-xifer tal-kappell tal-ġhajn<sup>1</sup>.</p> <p><u>Mhux magħruf</u>: žieda fil-proporzjon tat-tažża/disk tan-nerv ottiku<sup>3</sup>, distakk korojdali wara kirurgija ta' filtrazzjoni<sup>2</sup> (ara sezzjoni 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ġhall-użu), keratopatija<sup>3</sup>, difett fl-epitelju tal-kornea<sup>3</sup>, disturb fl-epitelju tal-kornea<sup>3</sup>, žieda fil-pressjoni ta' ġewwa l-ġhajn<sup>3</sup>, depożitu fl-ġhajn<sup>3</sup>, tebġha fil-kornea<sup>3</sup>, edima fil-kornea<sup>3</sup>, tnaqqis fis-sensittività tal-kornea<sup>2</sup>, konguntivite<sup>3</sup>, meibomianitis<sup>3</sup>, diplopja<sup>2,3</sup>, leħħa<sup>3</sup>, fotopsija<sup>3</sup>, akutezza tal-vista mnaqqsa<sup>3</sup>, indeboliment fil-vista<sup>1</sup>, pteriġjum<sup>3</sup>, skomdu fl-ġhajn<sup>3</sup>, keratokonguntivite xotta<sup>3</sup>, ipoestesija tal-ġhajn<sup>3</sup>, pigmentazzjoni tal-isklera<sup>3</sup>, ċeste taħt il-konguntiva<sup>3</sup>, disturb fil-vista<sup>3</sup>, nefha fl-ġhajn<sup>3</sup>, allergija fl-ġhajn<sup>3</sup>, madarosi<sup>3</sup>, disturb fil-kappell tal-ġhajn<sup>3</sup>, edima fil-kappell tal-ġhajn<sup>1</sup>, ptosi<sup>2</sup></p>
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<u>Mhux magħruf</u> : vertigo <sup>3</sup> , žanżin fil-widnejn <sup>3</sup>
Disturbi fil-qalb	<p><u>Komuni</u>: rata tal-qalb imnaqqsa<sup>1</sup></p> <p><u>Mhux magħruf</u>: waqfien tal-qalb<sup>2</sup>, insuffiċjenza tal-qalb<sup>2</sup>, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb<sup>2</sup>, blokk atriwoventrikulari<sup>2</sup>, distress kardjo-respiratorju<sup>3</sup>, angina pectoris<sup>3</sup>, bradikardija<sup>2,3</sup>, rata tal-qalb irregolari<sup>3</sup>, aritmija<sup>2,3</sup>, palpitazzjonijiet<sup>2,3</sup>, takikardija<sup>3</sup>, rata tal-qalb miżjud<sup>3</sup>, uġiġh fis-sider<sup>2</sup>, edima<sup>2</sup></p>
Disturbi vaskulari	<p><u>Mhux komuni</u>: pressjoni imnaqqsa<sup>1</sup></p> <p><u>Mhux magħruf</u>: pressjoni baxxa<sup>2</sup>, pressjoni għolja<sup>3</sup>, žieda fil-pressjoni<sup>1</sup>, fenomenu ta' Raynaud<sup>2</sup>, idejn u saqajn keshin<sup>2</sup></p>
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	<p><u>Mhux komuni</u>: soġħla<sup>1</sup></p> <p><u>Rari</u>: uġiġh fil-ħalq u fil-faringi<sup>1</sup>, rinorea<sup>1</sup></p> <p><u>Mhux magħruf</u>: bronkospazmu<sup>2</sup> (l-aktar f'pazjenti li diġa għandhom marda bronkospastika), qtugħ ta' nifs<sup>1</sup>, azzma<sup>3</sup>, epistassi<sup>1</sup>, iperattività tal-bronki<sup>3</sup>, irritazzjoni fil-ġriżmejn<sup>3</sup>, kongestjoni fl-immieħer<sup>3</sup>, kongestjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq<sup>3</sup>, taqtir wara l-immieħer<sup>3</sup>, għatis<sup>3</sup>, imnieħer xott<sup>3</sup></p>
Disturbi gastro-intestinali	<u>Mhux magħruf</u> : rimettar <sup>2,3</sup> , uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome <sup>1</sup> , uġiġh addominali <sup>2</sup> , dijarea <sup>1</sup> , ħalq xott <sup>1</sup> , tqalligh <sup>1</sup> , esofaġite <sup>3</sup> , dispepsja <sup>2,3</sup> , skomdu addominali <sup>3</sup> , skomdu fl-istonku <sup>3</sup> , purgar ta' spiss <sup>3</sup> , disturb gastro-intestinali <sup>3</sup> , ipoestesija fil-ħalq <sup>3</sup> , parestesija fil-ħalq <sup>3</sup> , gass <sup>3</sup>
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<u>Mhux magħruf</u> : test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali <sup>3</sup>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<u>Mhux magħruf</u> : sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS)/nekrolizi epidermali tossika (TEN) (ara sezzjoni 4.4), urtikarja <sup>3</sup> , raxx makulo-papulari <sup>3</sup> , ħakk ġeneralizzat <sup>3</sup> , ġilda tinħass miġbuda <sup>3</sup> , dermatite <sup>3</sup> , alopeċja <sup>1</sup> , raxx li jixbaħ lil psorajasi jew taħrix tal-psorajasi <sup>2</sup> , raxx <sup>1</sup> , eritema <sup>1</sup>
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	<u>Mhux magħruf</u> : majalġja <sup>1</sup> , spażmi fil-muskoli <sup>3</sup> , artralġja <sup>3</sup> , uġiġh fid-dahar <sup>3</sup> , uġiġh fl-estremajiet <sup>3</sup>
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	<p><u>Mhux komuni</u>: preżenza ta' demm fl-awrina<sup>1</sup></p> <p><u>Mhux magħruf</u>: uġiġh fil-kliewi<sup>3</sup>, pollakurja<sup>3</sup></p>

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<u>Mhux magħruf</u> : disfunzjoni erettili <sup>3</sup> , disfunzjoni sesswali <sup>2</sup> , libido mnaqqas <sup>2</sup>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<u>Mhux komuni</u> : telqa tal-ġisem <sup>1,3</sup> <u>Mhux magħruf</u> : uġiġh fis-sider <sup>1</sup> , uġiġh <sup>3</sup> , għeja <sup>1</sup> , astenja <sup>2,3</sup> , skomdu fis-sider <sup>3</sup> , tħossok nervuż <sup>3</sup> , irritabilità <sup>3</sup> , edima periferali <sup>3</sup> , fdal tal-medicina <sup>3</sup>
Investigazzjonijiet	<u>Mhux komuni</u> : zieda ta' potassium fid-demmi <sup>1</sup> , zieda ta' lactate dehydrogenase fid-demmi <sup>1</sup>

<sup>1</sup> reazzjonijiet avversi osservati għal Azarga

<sup>2</sup> reazzjonijiet avversi addizzjonali osservati b' monoterapija ta' timolol

<sup>3</sup> reazzjonijiet avversi addizzjonali osservati b' monoterapija ta' brinzolamide

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disġewżja (toġhma qarsa jew mhux tas-soltu fil-ħalq wara li jitqattar il-qtar) kienet reazzjoni sistemika avversa irrapportata b' mod frekwenti assoċjata ma' l-użu ta' AZARGA waqt il-provi kliniċi. X'aktarx li hija kkawżata mill-passaġġ tal-qtar ta' l-għajnejn fin-nasofaringi mill-kanal nasolakrimali u hija attribwita għal brinzolamide. Okklużjoni nasolakrimali jew għeluq bil-mod tal-kappell ta' l-għajnejn wara li jitqattar il-qtar jista' jgħin biex inaqqas l-inċidenza ta' dan l-effett (ara sezzjoni 4.2).

AZARGA fih brinzolamide, inibitur sulphonamide ta' carbonic anhydrase li huwa assorbit b' mod sistemiku. Effetti gastro-intestinali, tas-sistema nervuża, ematoloġiċi, tal-kliewi u tal-metaboliżmu, ġeneralment huma assoċjati ma' inibituri sistemici ta' carbonic anhydrase. L-istess tip ta' reazzjonijiet avversi li huma attribwiti lill-inibituri orali ta' carbonic anhydrase jistgħu jseħħu ma' għoti topika.

Timolol jiġi assorbit fiċ-ċirkolazzjoni sistemika. Dan jista' jikkawża reazzjonijiet avversi simili għal dawk osservati bi prodotti mediċinali sistemici li jimblokkaw ir-riċetturi beta. Reazzjonijiet avversi elenkati jinkludu reazzjonijiet li jidhru fil-klassi ta' imblokkaturi tar-riċetturi beta għall-għajnejn. Reazzjonijiet avversi addizzjonali assoċjati mal-użu tal-komponenti individwali li potenzjalment jistgħu jseħħu b' AZARGA huma nkluzi fit-tabella fuq. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi sistemici wara għoti topika fl-għajnejn hija aktar baxxa milli wara għoti sistemika. Biex jitnaqqas l-assorbiment sistemiku, ara sezzjoni 4.2.

### Popolazzjoni pedjatrika

AZARGA mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt 18-il sena minħabba nuqqas ta' tagħrif dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

F'każ ta' iġestjoni aċċidentali, sintomi ta' doża eċċessiva mill-imblokk tar-riċetturi beta jistgħu jinkludu bradikardija, pressjoni baxxa, insuffiċjenza kardijaka u bronkospazmu. Jekk iseħħ doża eċċessiva b' AZARGA qtar għall-għajnejn, it-trattament għandu jkun sintomatiku u ta' support. Minħabba brinzolamide jista' jkun hemm żbilanċ ta' l-elettroliti, żvilupp ta' stat ta' aċidożi, u possibilmont effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali. Il-livelli ta' l-elettroliti fis-serum (speċjalment tal-potassju) u l-livelli tal-pH fid-demmi għandhom jiġu sorveljati. Studji wrew li timolol ma jiġix dijallizzati malajr.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Oftalmoloġiċi, Preparazzjoni kontra l-glaukoma u mijotiċi, Kodiċi ATC: S01ED51

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

AZARGA fih żewġ sustanzi attiva: brinzolamide u timolol maleate. Dawn iż-żewġ komponenti jnaqqsu l-pressjoni elevata ġewwa l-għajn l-aktar billi jnaqqsu s-sekrezzjoni ta' l-*aqueous humour* iżda jagħmlu hekk b'mekkaniżmi ta' azzjoni differenti. L-effett kombinat ta' dawn iż-żewġ sustanzi attivi jwassal għal tnaqqis addizzjonali tal-pressjoni ġewwa l-għajn (IOP) meta mqabbel mal-azzjoni ta' kull komponent waħdu.

Brinzolamide huwa inibitur qawwi ta' carbonic anhydrase II (CA-II) uman, l-iso-enzima prinċipali fl-għajn. L-inibizzjoni ta' carbonic anhydrase fil-proċessi ċiljari ta' l-għajn tnaqqas is-sekrezzjoni ta' l-*aqueous humour*, preżumibbilment billi tnaqqas il-formazzjoni ta' ijoni ta' bicarbonate bi tnaqqis sussegwenti fit-trasport ta' sodju u ta' fluwidu.

Timolol huwa mblokkatur adrinerġiku mhux selettiv li m'għandux attività simpatomimetika intrinsika, attività ta' depressjoni mijokardijaka diretta jew attività ta' stabilizzazzjoni tal-membrana. Studji tonografiċi u florofotometriċi fil-bniedem jissuggerixxu li l-azzjoni predominanti tiegħu hija relata ma' tnaqqis ta' formazzjoni tal-*aqueous humour* u żjieda hafifa fil-faċilità ta' tnehhija.

#### Effetti farmkodinamiċi

##### Effetti kliniċi

Fi prova klinika kkontrollata ta' tnaqqis il-xahar, f'pazjenti bi glaukoma *open-angle* jew pressjoni għolja ta' l-għajnejn li fl-opinjoni ta' l-investigatur setgħu jibbenefikaw minn terapija kombinata, u li kellhom IOP medja fil-linja bażi ta' 25 sa 27 mmHg, il-medja tal-effett ta' tnaqqis fl-IOP ta' AZARGA mogħti darbtejn kuljum kien ta' 7 sa 9 mmHg. In-nuqqas ta' inferjorità ta' AZARGA kif imqabbel ma' dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml fit-tnaqqis medju tal-IOP kien dimostrarat tul il-punti ta' ħin kollha, fil-visti kollha.

Fi studju kliniku kkontrollat ta' sitt xhur f'pazjenti bi glaukoma *open-angle* jew pressjoni għolja ta' l-għajnejn u IOP medja fil-linja bażi ta' 25 sa 27 mmHg, il-medja tal-effett ta' tnaqqis fl-IOP ta' AZARGA mogħti darbtejn kuljum kien ta' 8 sa 9 mmHg, u kien sa 3 mmHg aktar minn dak ta' brinzolamide 10 mg/ml mogħti darbtejn kuljum u sa 2 mmHg aktar minn dak ta' timolol 5 mg/ml mogħti darbtejn kuljum. Kien osservat tnaqqis statistikament superjuri fl-IOP medja meta mqabbel kemm ma' brinzolamide kif ukoll ma' timolol tul il-punti ta' ħin u l-visti kollha tul l-istudju.

Fi tliet provi kliniċi kkontrollati, l-iskomdu fl-għajn mat-tqattir ta' AZARGA kien sinifikament aktar baxx minn dak ta' dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Wara għoti topika fl-għajn, brinzolamide u timolol huma assorbiti mill-korneja u għal gēwwa ċ-ċirkolazzjoni sistemika. Fi studju farmakokinetiku, individwi b'saħħithom irċevew brinzolamide (1 mg) orali darbtejn kuljum għal ġimagħtejn biex jitnaqqas il-ħin biex jintlaħaq stat fiss qabel il-bidu ta' l-għoti ta' AZARGA. Wara għoti darbtejn kuljum ta' AZARGA għal 13-il ġimgħa, konċentrazzjonijiet fiċ-ċelluli ħomor tad-demem (RBC) ta' brinzolamide kellhom medja ta'  $18.8 \pm 3.29 \mu\text{M}$ ,  $18.1 \pm 2.68 \mu\text{M}$  u  $18.4 \pm 3.01 \mu\text{M}$  f' ġimgħat 4, 10 u 15, rispettivament, u dan jindika li l-konċentrazzjonijiet fl-RBC fi stat fiss ta' brinzolamide kienu sostnuti.

Fi stat fiss, wara għoti ta' AZARGA,  $C_{\text{max}}$  u  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  medja fil-plażma ta' timolol kienu 27% u 28% inqas ( $C_{\text{max}}$ :  $0.824 \pm 0.453 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $4.71 \pm 4.29 \text{ ng h/ml}$ ), rispettivament, meta mqabbel ma' l-għoti ta' timolol 5 mg/ml ( $C_{\text{max}}$ :  $1.13 \pm 0.494 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $6.58 \pm 3.18 \text{ ng h/ml}$ ). L-esponiment sistemiku aktar baxx ta' timolol wara l-għoti ta' AZARGA mhux klinikament rilevanti. Wara għoti ta' AZARGA,  $C_{\text{max}}$  medja ta' timolol intlaħqet fi żmien  $0.79 \pm 0.45$  sigħat.

### Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plażma ta' brinzolamide huwa moderat (madwar 60%). Brinzolamide huwa sekwestrat fl-RBCs minhabba l-affinità għolja tiegħu li jehel ma' CA-II u fi kwantità inqas ma' CA-I. Il-metabolit attiv N-desethyl tiegħu wkoll jakkumula fl-RBCs fejn jehel primarjament ma' CA-I. L-affinità ta' brinzolamide u tal-metaboli għal RBC u CA tat-tessut twassal għall-konċentrazzjonijiet baxxi fil-plażma.

Tagħrif ta' distribuzzjoni fit-tessut ta' l-għajn fil-fniek juri li timolol jista' jitkejjel fl-*aqueous humour* sa 48 siegħa wara l-għoti ta' AZARGA. Fi stat fiss, timolol jinstab fil-plażma umana sa 12-il siegħa wara l-għoti ta' AZARGA.

### Bijotrasformazzjoni

Ir-rotot metaboliċi għall-metaboliżmu ta' brinzolamide jinvolvi *N-dealkylation*, *O-dealkylation* u ossidazzjoni tal-katina N-propyl tat-tarf tiegħu. N-desethyl brinzolamide huwa metabolit maġġuri ta' brinzolamide iffurmat fil-bnedmin, li jehel ukoll ma' CA-I fil-preżenza ta' brinzolamide u jakkumula fl-RBCs. Studji *in vitro* juru li l-metaboliżmu ta' brinzolamide jinvolvi prinċipalment lil CYP3A4 kif ukoll ta' l-inqas erba' isożimi oħra (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 u CYP2C9).

Timolol huwa metabolizzat minn żewġ rotot. Rotta minnhom tipproduċi katina tat-tarf ta' ethanalamine fuq iċ-ċirku thiadiazole u l-oħra tagħti katina tat-tarf etanolika fuq morpholine nitrogen u katina tat-tarf oħra simili bi grupp carbonyl viċin nitrogen. Il-metaboliżmu ta' timolol huwa medjat primarjament minn CYP2D6.

### Eliminazzjoni

Brinzolamide huwa eliminat primarjament minn eskrezzjoni mill-kliewi (madwar 60%). Madwar 20% tad-doża nstabet fl-awrina bħala metabolit. Brinzolamide u N-desethyl-brinzolamide huma l-komponenti predominanti li jinstabu fl-awrina flimkien ma' livelli traċċa (<1%) tal-metaboliti N-desmethoxypropyl u O-desmethyl.

Timolol u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-biċċa l-kbira mill-kliewi. Madwar 20% tad-doża ta' timolol tiġi mneħħija mhux mibdula fl-awrina u l-bqija tiġi mneħħija fl-awrina bħala metaboliti. It- $t_{1/2}$  ta' timolol fil-plażma hija 4.8 sigħat wara l-għoti ta' AZARGA.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Brinzolamide

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji dwar tossiċità minn doża waħda, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u irritazzjoni okulari topika, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin bi brinzolamide.

Studji dwar it-tossiċità fl-iżvilupp fil-fniek b'doži orali ta' brinzolamide sa 6 mg/kg/kuljum (214 darba d-doża klinika rrakkomandata kuljum ta' 28 µg/kg/kuljum) ma' wrew l-ebda effett fuq l-iżvilupp tal-fetu minkejja tossiċità sinifikanti għall-omm. Studji simili fil-firien wasslu għal tnaqqis żgħir fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras u ta' l-isternebrae tal-feti ta' ommijiet li rċewew brinzolamide b'doži ta' 18 mg/kg/kuljum (642 darba d-doża klinika rrakkomandata kuljum), iżda mhux b'6 mg/kg/kuljum. Dawn is-sejbiet seħhew b'doži li kkawżaw aċidoži metabolika bi tnaqqis fiż-żjieda tal-piż tal-ġisem ta' l-ommijiet u tnaqqis fil-piż tal-fetu. Fi friegħ ta' ommijiet li rċewew brinzolamide mill-ħalq, kien osservat tnaqqis relatat mad-doża fil-piż tal-fetu li varja minn tnaqqis żgħir (madwar 5-6%) b'doża ta' 2 mg/kg/kuljum sa kważi 14% b'doża ta' 18 mg/kg/kuljum. Waqt it-treddiġh, il-livelli ta' l-ebda effett avvers kien 5 mg/kg/kuljum.

#### Timolol

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji dwar tossiċità minn doża waħda, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u irritazzjoni okulari topika ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin b'timolol. Studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva b'timolol urew ossifikazzjoni ttardjata tal-fetu fil-firien bl-ebda effetti avversi fuq l-iżvilupp wara t-twelid (b'50 mg/kg/kuljum jew 3 500 darba d-doża klinika rrakkomandata kuljum ta' 14 µg/kg/kuljum) u żjieda fl-assorbiment mill-ġdid tal-fetu fil-fniek (b'90 mg/kg/kuljum jew 6 400 darba d-doża klinika ta' kuljum).

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Benzalkonium chloride  
Mannitol (E421)  
Carbopol 974P  
Tyloxapol  
Disodium edetate  
Sodium chloride  
Hydrochloric acid u/jew sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)  
Ilma ppurifikat

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

4 ġimgħat wara li jinfetaħ l-ewwel darba.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

Fliexken tal-polyethylene, tondi, opaki, ta' densità baxxa, ta' 5 ml, b'tapp għall-ghoti u b'ghatu bil-kamin abjad tal-polyethylene li fih 5 ml ta' suspensjoni.

Pakketti li fihom fliexkun jew 3 fliexken. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/482/001-002

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 Novembru 2008  
Data tal-aħħar tiġdid: 26 Awwissu 2013

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medycinale tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Il-Ġermanja

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

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwizi biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali li huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe appornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.



## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA GHALL-FLIXKUN WIEHED TA' 5 ml + KARTUNA GHAL 3 FLIEXKEN TA' 5 ml**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml qtar għall-ghajnejn, suspensjoni  
brinzolamide/timolol

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

1 ml ta' suspensjoni fih 10 mg brinzolamide u 5 mg timolol (bħala timolol maleate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih: benzalkonium chloride, mannitol (E421), carbopol 974P, tyloxapol, disodium edetate, sodium chloride, hydrochloric acid u/jew sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH), ilma ippurifikat.

Għall-aktar tagħrif ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Qtar għall-ghajnejn, suspensjoni

1 x 5 ml

3 x 5 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ħawwad sew qabel l-użu.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għall-ghajnejn.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP  
Armi 4 ġimgħat wara li nfetaħ l-ewwel darba.  
Infetaħ:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

azarga

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml qtar għall-ghajnejn  
brinzolamide/timolol  
Użu għall-ghajnejn

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP  
Armi 4 gimgħat wara li nfetħ l-ewwel darba.  
Infetħ:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

5 ml

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni ghal min qed jagħmel użu minnu

### AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml qtar għall-ghajnejn, suspensjoni brinzolamide/timolol

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum AZARGA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża AZARGA
3. Kif għandek tuża AZARGA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen AZARGA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum AZARGA u għalxiex jintuża

AZARGA fih żewġ sustanzi attivi, brinzolamide and timolol, li jahdmu flimkien biex innaqqsu l-pressjoni fl-ghajnejn.

AZARGA jintuża biex jikkura pressjoni għolja fl-ghajnejn, imsejha wkoll glawkoma jew pressjoni għolja fl-ghajnejn, f'pazjenti adulti li għandhom aktar minn 18-il sena u li l-pressjoni għolja fl-ghajnejn tagħhom ma tistax tiġi kkontrollata b'mod effettiv minn medicina waħda waħedha.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża AZARGA

##### Tużax AZARGA

- Jekk inti allergiku għal brinzolamide, medicini msejha sulphonamides (eżempji jinkludu medicini wżati biex jikkuraw id-dijabete, infezzjonijiet u wkoll dijuretici (pilloli tal-awrina)), timolol, imblokkaturi tar-riċetturi beta (medicini wżati biex ibaxxu l-pressjoni jew biex jikkuraw mard tal-qalb) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek jew kellek fil-passat problemi respiratorji bħal azzma, bronkite ostruttiva severa fit-tul (marda severa tal-pulmun li tista' tikkawża tħarhir, diffikultà biex tieħu n-nifs u/jew soġħla li ddum biha, jew tipi oħra ta' problemi bin-nifs).
- Jekk għandek *hay fever* severa.
- Jekk għandek rata ta' taħbit tal-qalb baxxa, insufficjenza tal-qalb jew disturbi bir-ritmu tal-qalb (taħbit tal-qalb irregolari).
- Jekk għandek acidu żejjed fid-demm tiegħek (kondizzjoni li tissejjaħ acidozi iperklorimika).
- Jekk għandek problemi severi tal-kliewi.



## **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Uża AZARGA biss biex tqattar 'għajnejk.

Jekk iseħħu sinjali ta' reazzjonijiet serji jew sensitività eċċessiva, waqqaf l-użu ta' dan il-prodott u kellem lit-tabib tiegħek.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża AZARGA jekk għandek jew kellek fil-passat:

- marda tal-koronarji tal-qalb (sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ fis-sider jew tagħfis, qtugħ ta' nifs jew tifga), insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni tad-demem baxxa,
- disturbi fir-rata tal-qalb bħal qalb tħabbat bil-mod.
- problemi fin-nifs, azzma jew marda ostruttiva kronika tal-pulmun
- marda ta' ċirkolazzjoni ħażina tad-demem (bħal marda ta' Raynaud jew sindrome ta' Raynaud)
- dijabete peress li timolol jista' jgħatti sinjali u sintomi ta' zokkar baxx fid-demem
- attività żejda tal-glandola tat-tirojde peress li timolol jista' jgħatti sinjali u sintomi ta' marda tat-tirojde
- dgħufija fil-muskoli (mijastenija gravis)
- qabel tagħmel xi operazzjoni għid lit-tabib tiegħek li qed tuża AZARGA peress li timolol jista' jbidel l-effetti ta' ċertu mediċini użati waqt il-loppju
- jekk għandek passat ta' atopija (tendenza li tiżviluppa reazzjoni allergika) u reazzjonijiet allergiċi severi inti tista' tkun aktar sensitiv għall-iżvilupp ta' reazzjoni allergika waqt li qed tuża AZARGA u adrenaline jista' ma jkunx daqshekk effettiv biex jikkura reazzjoni allergika. Meta tirċievi xi trattamenti oħra, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-infermier li qed tieħu AZARGA.
- jekk għandek problemi tal-fwied.
- jekk għandek għajnejn xotti jew problemi tal-korneja.
- jekk għandek problemi fil-kliewi tiegħek.
- jekk qatt kellek raxx gravi fuq il-ġilda jew qxur fil-ġilda, infafet u/jew ulċeri fil-ħalq wara li tuża AZARGA jew mediċini relatati oħrajn.

Oqgħod attent hafna meta tuża AZARGA:

Kienu rappurtati reazzjonijiet serji fil-ġilda fosthom is-sindrome ta' Stevens-Johnson u n-nekroliżi epidermali tossika b'rabta ma' trattament bi brinzolamide. Ieqaf uża AZARGA u fittex minnufih parir mediku jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi relatati mar-reazzjonijiet serji fil-ġilda deskritti f'sezzjoni 4.

## **Tfal u adolexxenti**

AZARGA mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt 18-il sena.

## **Mediċini oħra u AZARGA**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

AZARGA jista' jkollu effett, jew jiġi affettwat minn, mediċini oħra li qed tieħu, inkluż qtar għall-għajnejn oħra għat-trattament tal-glawkoma. Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu jew għandek ħsieb li tieħu mediċini biex ibaxxu l-pressjoni bħal parasimpatomimetiċi u guanetidine, jew mediċini oħra għall-qalb inkluż quinidine (użat biex jikkura kondizzjonijiet tal-qalb u xi tipi ta' malarja), amiodarone jew mediċini oħra biex tikkura problemi fir-ritmu tal-qalb u glycosides biex tikkura insuffiċjenza tal-qalb. Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk qed tieħu jew li bi ħsiebek tieħu mediċini biex jikkuraw id-dijabete, jew biex jikkuraw ulċeri fl-istonku, mediċini kontra l-moffa, kontra l-virusis jew anti-bijotiċi, jew antidepressanti bħal fluoxetine u paroxetine.

Jekk qed tieħu inibitur ieħor ta' carbonic anhydrase (acetazolamide jew dorzolamide), kellem lit-tabib tiegħek.

Kultant għet irrappurtata żieda fid-daqs tal-ħabba tal-għajn meta Azarga u adrenaline (epinephrine) ittiedu flimkien.

### **Tqala u treddigh**

M'ghandekx tuża AZARGA jekk inti tqila, jew tista' toħroġ tqila, sakemm it-tabib tiegħek ma jikkunsidrax dan bhala neċessarju. Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża AZARGA.

Tużax AZARGA jekk qed tredda', timolol jista' jgħaddi fil-ħalib tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu xi medicina waqt it-treddigh.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Issuqx u tużax magni qabel il-vista tiegħek tkun ċara. Jista' jkun li l-vista tiegħek tkun imċajpra għal xi ħin hekk kif tuża AZARGA.

Wiehed mis-sustanzi attivi jista' jnaqqas il-ħila li jitwettqu qadjiet li jinhtieġu akutezza mentali u /jew koordinazzjoni fiżika. Jekk affettwat oqgħod attent meta ssuq jew tuża' magni.

### **AZARGA fih benzalkonium chloride**

Din il-medicina fiha 3.34 µg ta' benzalkonium chloride f'kull qatra (= doża 1) li hu ekwivalenti għal 0.01% or 0.1 mg/ml.

AZARGA fih preservattiv (benzalkonium chloride) li jista' jiġi assorbit mil-lentijiet tal-kuntatt rotob u jista' jbidel il-kulur tal-lentijiet tal-kuntatt. Neħhi l-lentijiet tal-kuntatt qabel tuża din il-medicina u erga' lbishom wara kwarta. Benzalkonium chloride jista' jikkawża irritazzjoni fl-għajn speċjalment jekk għandek għajnejn xotti jew disturbi fil-kornea (strat ċar quddiem l-għajn). Jekk thoss sensazzjoni anormali tal-għajnejn, tingiz jew uġiġh fl-għajn wara li tuża din il-medicina, kellem lit-tabib tiegħek.

### **3. Kif ghandek tuża AZARGA**

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk qed taqleb minn medicina oħra ta' qtar għall-għajnejn użata biex tikkura l-glawkoma għal AZARGA, għandek tieqaf tuża l-medicina l-oħra u tibda tuża AZARGA l-għada. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Biex tkun evitata kontaminazzjoni tat-tarf tal-qattara u s-suspensjoni, wiehed għandu joqgħod attent biex ma jmissx il-kappell tal-għajn, il-partijiet tal-madwar jew xi superficje oħra bit-tarf tal-qattara. Żomm il-flixxun magħluq sewwa meta ma jkunx qed jintuża.

Il-mizura li ġejja hija utli biex tillimita l-ammont ta' medicina li se jidhol fid-demm wara li tapplika l-qtar għall-għajnejn:

- Żomm il-kappell tal-għajn magħluq, waqt li tagħfas bil-mod il-parti tal-għajn li tmiss mal-imnieher b'subajk għal mill-inqas 2 minuti.

### **Id-doża rrakkomandata hija**

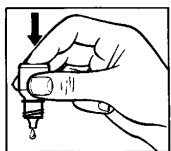
Qatra waħda fl-għajn jew għajnejn affettwata/i, darbtejn kuljum.

Uża AZARGA fl-għajnejn it-tnejn biss jekk qallek hekk it-tabib tiegħek. Uża għat-tul ta' żmien li qallek it-tabib tiegħek.

## Kif ghandek tużah



1



2



3

- Aqbad il-flixxun ta' AZARGA u mera.
- Aħsel idejk.
- Ħawwad sew qabel l-użu.
- Nehħi l-ghatu tal-flixxun. Wara li jitnehħa l-ghatu, jekk iċ-ċirku li juri li għadu ssiġillat u li jinqata' jkun maħlul, nehħieh qabel tuża l-prodott.
- Żomm il-flixxun wiċċu 'l isfel bejn subgħajk il-kbir u s-swaba l-oħra.
- Itfa rasek lura. B'seba' nadif, niżżel il-kappell ta' għajnejk sakemm ikun hemm 'spazju' bejn il-kappell t'għajnejk u l-għajn tiegħek. Il-qatra se tmur hawn (stampa 1).
- Gib it-tarf tal-flixxun viċin tal-għajn. Jekk jgħin uża l-mera.
- Tmisx għajnejk jew il-kappell ta' l-għajn, il-postijiet tal-madwar jew superficiji oħra bil-qattara tal-flixxun. Dan jista' jinfetta l-qtar.
- Għafas il-baži tal-flixxun bil-mod biex tinżel qatra waħda ta' AZARGA kull darba.
- Tgħafasx il-flixxun bis-saħħa: huwa maħsub biex għafsa bil-mod fuq il-qiegħ tal-flixxun tkun biżżejjed (stampa 2).
- Wara li tuża AZARGA, għafas b'subgħajk il-kantuniera ta' għajnejk, in-naħa ta' l-immieher għal żewġ minuti (stampa 3). Dan jgħin biex iwaqqaf lil AZARGA milli jidhol fil-bqija tal-gisem.
- Jekk tuża l-qtar fiż-żewġ għajnejn, irrepeti l-proċedura għall-għajnek l-oħra.
- Għalaq l-ghatu tal-flixxun tajjeb immedjatament wara l-użu.
- Uża l-flixxun kollu qabel tiftaħ iehor.

Jekk qatra ma tidholx f'għajnejk, erga' pprova.

Jekk qed tuża medicini oħra ta' qtar jew ingwent għall-għajnejn halli mill-anqas 5 minuti bejn kull medicina. Ingwent għall-għajnejn għandu jingħata l-aħħar.

**Jekk tuża AZARGA aktar milli suppost** laħlaħ għajnek b'ilma shun. Tużax aktar qtar qabel ikun il-hin għad-doża li jmiss tas-soltu.

Għandu mnejn ikollok tnaqqis fir-rata tal-qalb, tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, insuffiċjenza tal-qalb, diffikultà biex tieħu nifs u s-sistema nervuża tiegħek tista' tiġi affettwata.

**Jekk tinsa tuża AZARGA**, kompli bid-doża li jmiss kif ippjanat. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. M'għandekx tuża aktar minn qatra waħda fl-għajn/ejn affettwata/i darbtejn kuljum.

**Jekk tieqaf tuża AZARGA** mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek, il-pressjoni gewwa għajnejk ma tkunx ikkontrollata u dan jista' jwassal għal telf tal-vista.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Ieqaf uża AZARGA u fittex minnufih parir mediku jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- ħmura u ħakk sever fl-għajnejn, dbabar ħomor mhux imqabbża, jagħtu fit-tond fuq it-tronk, hafna drabi bi nfafet fin-nofs, qxur fil-ġilda, ulċeri fil-halq, fil-grizmejn, fuq l-immieher, fil-ġenitali u fl-għajnejn. Qabel dan ir-raxx serju fil-ġilda jista' jkollok sintomi li jixbhu lil tad-deni jew tal-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika).

Ġeneralment tista' tkompli tuża l-qtar, sakemm l-effetti ma jkunux ta' natura serja. Jekk qed tinkwieta, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Twaqqafx l-uża ta' Azarga qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- **Effetti fl-għajn:** infjammazzjoni tas-superfiċje tal-għajn, vista mċajpra, sinjali u sintomi ta' irritazzjoni fl-għajn (eż. hruq, tingiż, ħakk, dmugħ, ħmura), uġiġh fl-għajn.
- **Effetti sekundarji ġenerali:** rata tal-qalb imnaqqsa, disturbi fit-togħma.

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

- **Effetti fl-għajn:** thaffir tal-kornea (ħsara fis-saff ta' barra tal-għajn), infjammazzjoni tas-superfiċje tal-għajn bi ħsara tas-superfiċje, infjammazzjoni ġewwa l-għajn, tebgħa fil-kornea, sensazzjoni mhux normali fl-għajnejn, tnixxiġa mill-għajn, għajn tinħass xotta, għeja fl-għajnejn, ħakk fl-għajn, ħmura fl-għajn, ħmura fil-kappell tal-għajn.
- **Effetti sekundarji ġenerali:** tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm, tnaqqis fil-pessjoni tad-demmm, sogħla, demmm fl-awrina, dgħjufija tal-ġisem.

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

- **Effetti fl-għajn:** disturb tal-kornea, sensittività għad-dawl, zieda fid-dmugħ, qxur fil-kappell tal-għajn
- **Effetti sekundarji ġenerali:** diffikultà biex torqod (insomnija), uġiġh fil-grizmejn, imnieher iqattar

### **Mhux magħrufa** (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli)

- **Effetti fl-ghajn:** allergija fl-ghajn, disturb fil-vista, hsara lin-nerv ottiku, żjieda tal-pressjoni fl-ghajn, depożiti fuq is-superfiċje tal-ghajn, tnaqqis fis-sensazzjoni tal-ghajn, infjammazzjoni jew infezzjoni tal-konguntiva (l-abjad tal-ghajn), vista mhux normali, doppja jew imnaqqsa, żjieda fil-pigmentazzjoni tal-ghajn, tkabbir fuq is-superfiċje tal-ghajn, nefha fl-ghajn, sensittività għad-dawl, tnaqqis fit-tkabbir jew fil-kwantità ta' xagħar tal-ghajnejn, kappell ta' fuq tal-ghajn baxx (jagħmel l-ghajn tibqa' nofsa magħluqa), infjammazzjoni tal-kappell tal-ghajn u tal-glandoli tal-kappell tal-ghajn, infjammazzjoni tal-korneja u distakk tas-saff taht ir-retina li fih kanali tad-demmm wara kirurġija ta' filtrazzjoni li jista' jikkawża disturbi fil-vista, tnaqqis fis-sensittività tar-retina.
- **Effetti sekondarji ġenerali:** dbabar homor mhux imqabbża, jagħtu fit-tond fuq it-tronk, hafna drabi bi nfafet fin-nofs, qxur fil-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-griżmejn, fuq l-immieher, fil-ġenitali u fl-ghajnejn u qabilhom jista' jkollok sintomi li jixbhu lil tad-deni jew tal-influenza. Dan ir-raxx serju fil-ġilda jista' jkun ta' theddida għall-ħajja (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolizi epidermali tossika).
- **Qalb u ċirkolazzjoni:** bidliet fir-ritmu jew fir-rata ta' taħbit tal-qalb, qalb tħabbat bil-mod, palpatazzjonijiet, tip ta' disturb fir-ritmu tal-qalb, żieda mhux normali fir-rata tal-qalb, uġiġh fis-sider, tnaqqis fil-funzjoni tal-qalb, attakk tal-qalb, żjieda fil-pressjoni tad-demmm, tnaqqis fl-ammont ta' demm li jmur għall-moħħ, puplesija, edima (akkumulazzjoni ta' fluwidu), insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (marda tal-qalb bi qtugħ ta' nifs u nefha tas-saqajn u tar-riglejn minħabba akkumulazzjoni ta' fluwidu), nefha fl-estremitàjiet, pressjoni baxxa, bidla fil-kulur tas-swaba tal-idejn, tas-swaba tas-saqajn, u kultant ta' partijiet oħra tal-ġisem (fenomenu ta' Raynaud), idejn u saqajn keshin.
- **Respiratorju:** Tidjiq tal-passaġġi tal-arja fil-pulmun (primarjament f'pazjenti b'marda eżistenti minn qabel), qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tiehu n-nifs, sintomi ta' rih, kongestjoni fis-sider, infezzjoni fis-sinus, għatis, imnieher fġat, imnieher xott, fsada mill-immieher, azzma, irritazzjoni fil-griżmejn.
- **Disturbi fis-sistema nervuża u ġenerali:** alluċinazzjonijiet, depressjoni, inkubi, telf tal-memorja, uġiġh ta' ras, nervi, irritabilità, għeja, tregħid, thossok mhux normali, hass hażin, sturdament, hedla ta' nġhas, debbulizza ġeneralizzata jew severa, sensazzjonijiet mhux tas-soltu bħal tingiż.
- **Tal-Istonku:** tqalligh, rimettar, dijarea, gass intestinali jew skonfort addominali, infjammazzjoni tal-griżmejn, ħalq xott jew sensazzjoni mhux normali fil-ħalq, indigestjoni, uġiġh fl-istonku
- **Demm:** valuri ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, żjieda fil-livelli ta' chlorine fid-demmm, jew tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli homor tad-demmm kif osservat f'test tad-demmm
- **Allergija:** żjieda fis-sintomi ta' allergija, reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati inkluż nefha taht il-ġilda li tista' ssehħ f'partijiet bħall-wiċċ u r-riglejn, u jistgħu jimblokkaw il-passaġġ tal-arja li tista' tikkawża diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs, horriqija, raxx lokalizzat u ġeneralizzat, ħakk, reazzjoni allergika severa f'daqqa ta' periklu għal ħajja.
- **Widnejn:** žanzin fil-widnejn, thoss kollox idur bik jew sturdament
- **Ġilda:** raxx, ħmura jew infjammazzjoni fil-ġilda, sensazzjoni mhux normali jew imnaqqsa fil-ġilda, telf ta' xagħar, raxx b'dehra ta' lewn abjad fil-fidda (raxx psoriasiform) jew irkadar ta' psorajasi.
- **Muskolari:** uġiġh ġeneralizzat, fid-dahar, ġogi jew muskoli mhux ikkawżata minn eżerċizzju, spażmi muscolari, uġiġh fl-estremitàjiet, debbulizza fil-muskoli/għeja, żjieda fis-sinjali u sintomi ta' majastenija gravis (disturb fil-muskoli)
- **Kliewi:** uġiġh fil-kliewi bħal uġiġh fil-parti t'isfel tad-dahar, awrina frekwenti
- **Riproduzzjoni:** disfunzjoni sesswali, libido imnaqqas, diffikultà sesswali fl-irġiel
- **Metaboliżmu:** livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm.

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen AZARGA**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kaxxa wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicini m'għandhiex bżonn kondizzjonijiet speċjali ta' hażna.

Biex tipprevjeni nfezzjonijiet armi l-flixxkun erba' ġimgħat wara li tkun ftaħtu l-ewwel darba, u uża flixxkun ġdid. Ikteb id-data meta ftaħt il-flixxkun fl-ispazju pprovdut fuq it-tikketta tal-flixxkun u tal-kaxxa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih AZARGA**

- Is-sustanzi attivi huma brinzolamide u timolol. Ml ta' suspensjoni fih 10 mg ta' brinzolamide u 5 mg ta' timolol (bħal maleate).
- Is-sustanzi l-oħra huma benzalkonium chloride (ara sezzjoni 2 'AZARGA fih benzalkonium'), carbopol 974P, disodium edetate, mannitol (E421), ilma ppurifikat, sodium chloride, tyloxapol, hydrochloric acid u/jew sodium hydroxide. Jiġu miżjuda ammonti żgħir ta' hydrochloric acid u/jew sodium hydroxide biex il-livelli ta' acidità (livelli tal-pH) jinżammu normali.

### **Kif jidher AZARGA u l-kontenut tal-pakkett**

AZARGA huwa likwidu (suspensjoni uniform ta' kulur abjad sa off-white) fornuta f'pakkett li fih flixxkun tal-plastik wieħed ta' 5 ml b'għatu bil-kamin jew f'pakkett li fih 3 fliexken ta' 5 ml. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

**Manifattur**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Il-Ġermanja

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

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>