

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml, kapi za oči, suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml, suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida i 5 mg timolola (u obliku timolol -maleata).

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

Jedan ml suspenzije sadrži 0,10 mg benzalkonij hlorida.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci, vidi podnaslov 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, suspenzija (kapi za oči)

Suspenzija bijele do vrlo blijede boje, pH 7,2 (približno).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Snižavanje intraokularnog pritiska (IOP) u odraslih pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla ili očnom hipertenzijom kod kojih monoterapija ne osigurava dovoljno snižavanje očnog pritiska (vidi podnaslov 5.1.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

*Primjena kod odraslih, uključujući i starije osobe*

Doza je jedna kap AZARGA kapi u u konjunktivnu vrećicu bolesnog oka/očiju dvaput dnevno.

Primjenom nazolakrimalne okluzije, ili zatvaranjem očnog kapka, smanjuje se sistemska apsorpcija. Rezultat toga može biti smanjen broj sistemskih nuspojava i pojačana lokalna aktivnost (vidi podnaslov 4.4).

Ukoliko pacijent propusti uzeti jednu dozu, terapiju treba nastaviti uzimanjem sljedeće doze u predviđeno vrijeme. Doza ne smije biti veća od jedne kapi u bolesno oko/oči dva puta dnevno.

Prilikom zamjene drugog oftalmičkog anti-glaukomskeg lijeka AZARGA kapima, potrebno je prekinuti primjenu drugog lijeka i započeti terapiju AZARGA kapima narednog dana.

*Posebne populacije*

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost primjene AZARGA kapi kod djece i adolescenata od 0 do 18 godina nije još ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

*Oštećenje funkcije jetre i bubrega*

Djelovanje AZARGA kapi ili kapi za oči koje sadrže 5 mg/ml timolola nije proučavano kod pacijenata sa jetrenim ili bubrežnim funkcijama. Kod pacijenata sa oštećenom jetrenom funkcijom ili pacijenata s blagim do umjerenim bubrežnim smetnjama, nije potrebna prilagodba doziranja.

Djelovanje AZARGA kapi nije proučavano kod pacijenata s ozbiljnim bubrežnim smetnjama (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili pacijenata s hiperhloremičnom acidozom (vidi podnaslov 4.3.). Budući da se brinzolamid i njegov glavni metabolit najvećim dijelom izlučuju putem bubrega, AZARGA kapi su kontraindicirane kod pacijenata s ozbiljnim bubrežnim smetnjama (vidi podnaslov 4.3).

AZARGA se mora primjeniti sa oprezom kod bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom (vidi podnaslov 4.4)

#### Način primjene

Za očnu primjenu.

Naglasiti pacijentu da prije upotrebe dobro protrese bočicu. Nakon skidanja poklopca, ukoliko je zaštitni obroč za evidenciju otvaranja klimav, uklonite ga prije primjene lijeka.

Da bi se spriječila kontaminacija vrha kapaljke i suspenzije, vrh bočice ne smije dodirivati kapke, okolno područje ili druge površine. Naglasite pacijentu da nakon primjene bočicu dobro zatvori.

U slučaju primjene više od jednog lijeka za lokalnu primjenu u oko, vremenski razmak između primjene lijekova mora biti najmanje 5 minuta. Masti za oko moraju se primjeniti posljednje.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- Preosjetljivost na ostale beta-blokatore.
- Preosjetljivost na sulfonamide (vidi podnaslov 4.4).
- Reaktivne bolesti dišnih puteva uključujući bronhijalnu astmu ili bronhijalna astma u anamnezi ili teška hronična opstruktivna bolest pluća.
- Sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora, sinus atrijski blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stepena bez srčanog elektrostimulatora (pace-maker). Utvrđena srčana insuficijencija ili kardiogeni šok.
- Teški alergijski rinitis
- Hiperhloremična acidoza (vidi podnaslov 4.2).
- Teški bubrežni poremećaji

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza kod primjene**

#### Sistemske efekte

- Brinzolamid i timolol se sistemski apsorbiraju. Uslijed beta-adrenergične komponente, timolola, mogu se pojaviti iste vrste kardiovaskularnih, pulmonarnih i drugih nuspojava kao i kod sistemskih beta-adrenergičnih blokirajućih agenasa. Incidenca sistemskih nuspojava nakon lokalne primjene lijeka u oko manja je nego pri sistemskoj primjeni. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidi podnaslov 4.2.
- Reakcije preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), prijavljene kod primjene derivata sulfonamida mogu se pojaviti i kod bolesnika koji primaju AZARGU s obzirom da se apsorbuje sistemski. Pri propisivanju, bolesnike je potrebno uputiti na znakove i simptome te pažljivo pratiti radi pojave kožnih reakcija. Ako se primijete znakovi ozbiljnih reakcija ili preosjetljivost, primjenu AZARGE potrebno je odmah prekinuti.

#### Srčani poremećaji

Kod bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima (npr.koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom, mora se kritički procijentiti upotreba beta-blokatora i uzeti u obzir terapiju sa drugim aktivnim supstancama. Bolesnici s kardiovaskularnim bolestima moraju biti pod nadzorom zbog znakova pogoršanja bolesti ili pojava neželjenih reakcija.

Zbog negativnog efekta na provođenje, beta-blokatori smiju se koristiti samo sa oprezom kod bolesnika sa srčanim blokom prvog stepena.

#### Vaskularni poremećaji

Bolesnike sa teškim perifernim cirkulacijskim poremećajima/bolestima (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudova sindroma) se moraju liječiti s oprezom.

#### Hipertireoza

Beta-blokatori mogu prikriti znakove hipertireoze.

#### Mišićna slabost

Zabilježeno je da beta-adrenergički blokatori mogu potencirati mišićnu slabost koja je u skladu sa određenim simptomima mijastenije (npr. diplopija, ptoza i opća slabost).

#### Poremećaji disajnih puteva

Respiratorne reakcije, uključujući smrt zbog bronhospazma kod bolesnika s astmom, zabilježene su nakon lokalne primjene u oko nekih beta-blokatora. AZARGA se mora primijeniti s oprezom kod bolesnika s blagom/umjerenom hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (HOPB) i samo u slučaju da potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik.

#### Hipoglikemija/dijabetes

Beta-blokatori se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika sklonih spontanoj hipoglikemiji ili bolesnika sa slabo reguliranom šećernom bolešću jer beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

#### Acidobazni poremećaji

AZARGA kapi sadrže brinzolamid, sulfonamid. Iste vrste neželjene reakcije koje se pripisuju sulfonamidima mogu se pojaviti pri lokalnoj primjeni. Zabilježeni su acido-bazni poremećaji pri upotrebi oralnih inhibitora karboanhidraze. Ovaj lijek mora se sa oprezom primijeniti kod bolesnika s rizikom od oštećenja funkcije bubrega zbog mogućeg rizika metaboličke acidoze. Ukoliko se pojave znaci ozbiljnih reakcija ili preosjetljivosti, prestanite s primjenom lijeka.

#### Mentalna budnost

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu smanjiti sposobnost obavljanja poslova koji zahtijevaju mentalnu budnost i/ili fizičke koordinacije. AZARGA se apsorbira sistemski, te se stoga ove neželjene reakcije mogu javiti i kod lokalne primjene.

#### Anafilaktičke reakcije

Prilikom uzimanja beta- blokatora, moguće je da pacijenti s ranijom atopijom ili ranijom teškom anafilaktičkom reakcijom na razne alergene mogu jače reagirati kod ponovljenog susreta s takvim alergenima i ne reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se daju pri liječenju anafilaktičkih reakcija.

#### Odvajanje horoide

Odvajanje horoide zabilježeno je kod pacijenata koji nakon filtracijske operacije koriste terapiju za supresiju stvaranje očne vodice (npr. timolol, acetazolamid)

#### Hirurška anestezija

Beta-blokatori lokalno primijenjeni u oko mogu blokirati sistemske beta-agonističke efekte npr. adrenalina. Anesteziolog mora biti informiran kada bolesnik uzima timolol.

#### Istovremena primjena drugih lijekova

Utjecaj na intra-okularni pritisak ili poznati efekti sistemske beta blokade mogu biti naglašeni prilikom davanja timolola pacijentima koji već primaju sistemske beta-blokatore. Odgovor ovih bolesnika se mora pomno pratiti. Lokalna primjena dva beta-adrenergična blokatora ili dva lokalna inhibitora karboanhidraze se ne preporučuje (vidi podnaslov 4.5).

Postoji mogućnost dodatnog efekta na poznate sistemske efekte inhibitora karboanhidraze kod bolesnika koji uzimaju oralni inhibitor karboanhidraze i AZARGU. Istovremena primjena AZARGE i peroralno primjenjenih inhibitora karboanhidraze nije ispitivana i ne preporučuje se (vidi podnaslov 4.5).

#### Djelovanje na oko

Iskustvo s primjenom AZARGA kapi u liječenju pacijenata sa pseudoeksfolijativnim glaukomom ili pigmentnim glaukomom je ograničeno. Pri liječenju tih pacijenata treba biti oprezan, te se preporučuje pažljivo praćenje očnog pritiska.

AZARGA kapi nisu proučavane kod pacijenata s glaukomom uskog ugla i njihova primjena kod tih pacijenata se ne preporučuje.

Beta-blokatori lokalno primijenjeni u oko mogu inducirati suhoću oka. Bolesnike s bolestima rožnice se mora liječiti s oprezom.

Moguća uloga brinzolamida na rad endotelijalnih ćelija rožnice nije istražena kod pacijenata s oštećenim rožnicama (naročito kod pacijenata s niskim brojem endotelijalnih ćelija). Konkretno, nisu vršena proučavanja pacijenata koji nose kontaktne leće, te se preporučuje pažljivo praćenje takvih pacijenata prilikom korištenja brinzolamida, budući da inhibitori karboanhidraze mogu djelovati na vlaženje rožnice. Ovo može dovesti do dekompenzacije rožnjače i formiranja edema, a korištenje kontaktnih leća može povećati rizik za rožnicu. Preporučuje se pozorno praćenje bolesnika sa oštećenim rožnicama, kao kod pacijenata koji pate od dijabetes mellitusa ili distrofije rožnice.

AZARGA se može primjenjivati za vrijeme nošenja kontaktnih leća uz pozorno praćenje (vidjeti niže pod „Benzalkonijum hlorid“).

#### Benzalkonijum hlorid

AZARGA kapi sadrže benzalkonij hlorid, koji može izazvati iritaciju oka, a poznato je da on može promijeniti boju mekih kontaktnih leća. Kontakt s mekim kontaktnim lećama treba izbjegavati. Pacijente treba upozoriti da izvade kontaktne leće prije primjene AZARGA kapi i sačekaju 15 minuta nakon primjene kapi prije nego što ponovo stave kontaktne leće.

Zabilježeno je da benzalkonij hlorid, izaziva tačkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulcerativnu keratopatiju. Potreban je pažljiv nadzor prilikom česte ili produžene upotrebe.

#### Oštećenje funkcije jetre

AZARGU morate primjeniti sa oprezom kod bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi vidovi interakcija

Kod AZARGA kapi nisu provedene posebne studije o interakciji s drugim lijekovima.

AZARGA kapi sadrže brinzolamid koji je inhibitor karboanhidraze i iako se primjenjuju lokalno, apsorbiraju se sistemski. Kod primjene oralnih inhibitora karboanhidraze, prijavljeni su poremećaji acido-bazne ravnoteže. Kod pacijenata koji primaju terapiju AZARGA kapima potrebno je razmotriti mogućnost interakcije.

Postoji mogućnost aditivnih efekata na poznate sistemske efekte inhibitora karboanhidraze kod bolesnika koji primaju oralne inhibitore karboanhidraze i brinzolamid kapi za oko. Istovremena primjena kapi za oko koje sadrže brinzolamid i oralne inhibitore karboanhidraze se ne preporučuje.

Citohrom P-450 izoenzimi, odgovorni za metabolizam brinzolamida uključuju CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Za očekivati je da inhibitori CYP3A4, kao što su ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir i troleandomicin inhibiraju metabolizam brinzolamida izazvanog CYP3A4. Savjetuje se oprez ukoliko se inhibitori CYP3A4 daju istovremeno. Međutim, mala je vjerovatnoća akumulacije brinzolamida, budući da se eliminacija većim dijelom vrši preko bubrega. Brinzolamid nije inhibitor citohroma P-450 izoenzima.

Mogući su dodatni efekti s posljedičnom hipotenzijom i/ili izraženom bradikardijom kada se otopina beta-blokatora lokalno primijenjena u oko daje istovremeno s peroralno primijenjenim blokatorima kalcijevih kanala, beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmecima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, gvanetidinom.

Beta-blokatori mogu smanjiti odgovor na adrenalin primijenjen u liječenju anafilaktičkih reakcija. Posebnu pažnju treba primijeniti kod bolesnika s anamnezom atopije i anafilakse (vidi podnaslov 4.4).

Hipertenzijska reakcija izazvana naglim prestankom uzimanja klonidina može se pojačati pri uzimanju beta-blokatora. Opres se preporučuje kod istovremene primjene ovog lijeka s klonidinom.

Prijavljena je pojačana sistemska beta blokada (npr. usporena srčana frekvencija, depresija) pri kombiniranoj primjeni inhibitora CYP2D6 (npr. kinidina, fluoksetina, paroksetina) i timolola. Preporučuje se oprez.

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemijski efekat antidijabetika. Beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome hipoglikemije (vidi podnaslov 4.4).

Povremeno je zabilježena midrijaza kao rezultat istovremene primjene oftalmičkih beta-blokatora i adrenalina (epinefrina).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka vezanih za oftalmičku primjenu brinzolamida i timolola kod trudnica. Studije na životinjama sa brinzolamidom su pokazale reproduktivnu toksičnost nakon sistemske primjene (vidi podnaslov 5.3). AZARGA kapi se ne bi smjele koristiti tokom trudnoće, osim ako nije neophodno. Da bi se smanjila sistemska apsorpcija vidi podnaslov 4.2

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila efekat na pojavu malformacije ali su pokazala rizik za intrauterini zastoj rasta kod peroralne primjene beta-blokatora. Dodatno, znakovi i simpotmi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) zabilježeni su kod novorođenčeta kada su beta blokatori bili primjenjivani do poroda. Ako se AZARGA primjenjuje do poroda, novorođenče se mora pažljivo pratiti tokom prvih dana života.

## Dojenje

Nije poznato da li se oftalmički brinzolamid izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Studije na životinjama su pokazale da se nakon oralne primjene brinzolamid izlučuje u majčino mlijeko. (vidi podnaslov 5.3).

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Ipak, kod terapijskih doza timolola u kapima za oko nije vjerovatna pojava dovoljne količine u majčinom mlijeku koja bi uzrokovala kliničke simptome beta-blokade kod dojenčeta. Da bi se smanjila sistemska apsorpcija, vidi podnaslov 4.2.

Ipak, rizik za dojenče ne može se isključiti. Mora se donijeti odluka treba li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od terapije AZARGE uzevši u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.

## Plodnost

Nisu provedena ispitivanja procjene učinka topikalne okularne primjene lijeka AZARGA na plodnost kod ljudi.

Neklinički podaci ne upućuju na efekat niti brinzolamida niti timolola na plodnost kod muškaraca ili žena nakon oralnog doziranja. Efekat AZARGE na plodnost kod muškaraca ili žena nije očekivan.

### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

AZARGA ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Privremeno zamućenje vida ili druge smetnje s vidom mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili mašinama. Ukoliko nakon primjene dođe do zamućenja vida, pacijent mora sačekati da se vid razbistri prije nego što može upravljati vozilom ili mašinama.

Inhibitori karboanhidraze mogu otežati sposobnost starijih pacijenata da vrše radnje koje zahtijevaju mentalnu budnost, odnosno fizičku koordiniranost (vidi podnaslov 4.4).

### **4.8 Neželjena reakcije**

#### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima najčešće neželjene reakcije bile su zamućenje vida, iritacija oka i bol u oku, a pojavile su se kod približno 2% do 7% bolesnika.

#### Tabelarni pregled neželjenih reakcija

Niže navedene neželjene reakcije zabilježene su s AZARGOM i individualnim sastojcima brinzolamidom i timololom u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. Razvrstane su prema učestalosti na slijedeći način: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), vrlo rijetke ( $< 1/10.000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjenih reakcija su navedena po redu smanjenja stepena ozbiljnosti.

<b>Klasifikacija organskih sistema</b>	<b>Preporučeni izraz prema MedDRA-i (v. 18.0)</b>
Infekcije i infestacije	<u>Nepoznato</u> : nazofaringitis <sup>3</sup> , faringitis <sup>3</sup> , sinusitis <sup>3</sup> , rinitis <sup>3</sup>
Poremećaj krvi i limfnog sistema	<u>Manje često</u> : smanjen broj bijelih krvnih ćelija <sup>1</sup> <u>Nepoznato</u> : smanjen broj crvenih krvnih ćelija <sup>3</sup> , povišen nivo hlorida u krvi <sup>3</sup>
Poremećaji imunološkog sistema	<u>Nepoznato</u> : anafilaksija <sup>2</sup> , anafilaktički šok <sup>1</sup> , sistemske alergijske reakcije uključujući angioedem <sup>2</sup> , lokalizirani i

	generalizirani osip <sup>2</sup> , preosjetljivost <sup>1</sup> , urtikarija <sup>2</sup> , svrbež <sup>2</sup>
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Nepoznato</u> : hipoglikemija <sup>2</sup>
Psijhijatrijski poremećaji	<u>Rijetko</u> : nesanica <sup>1</sup> <u>Nepoznato</u> : halucinacije <sup>2</sup> , depresija <sup>1</sup> , gubitak pamćenja <sup>2</sup> , apatija <sup>3</sup> , depresivno raspoloženje <sup>3</sup> , smanjen libido <sup>3</sup> , noćne more <sup>2,3</sup> , nervoza <sup>3</sup>
Poremećaji nervnog sistema	<u>Često</u> : disgeuzija <sup>1</sup> <u>Nepoznato</u> : cerebralna ishemija <sup>2</sup> , cerebrovaskularni incident <sup>2</sup> , sinkopa <sup>2</sup> , pojačani znakovi i simptomi miastenije gravis <sup>2</sup> , pospanost <sup>3</sup> , motorička disfunkcija <sup>3</sup> , amnezija <sup>3</sup> , poremećaj pamćenja <sup>3</sup> , parestezija <sup>2,3</sup> , tremor <sup>3</sup> , hipoestezija <sup>3</sup> , ageuzija <sup>3</sup> , vrtoglavica <sup>1</sup> , glavobolja <sup>1</sup>
Poremećaji oka	<u>Često</u> : tačkasti keratitis <sup>1</sup> zamućen vid <sup>1</sup> , bol u oku <sup>1</sup> , nadražaj oka <sup>1</sup> <u>Manje često</u> : keratitis <sup>1,2,3</sup> , suho oko <sup>1</sup> , prisutnost obojenja u rožnici kod vitalnog bojenja, iscjedak iz oka <sup>1</sup> , svrbež oka <sup>1</sup> , osjećaj stranog tijela u očima <sup>1</sup> , hiperemija oka <sup>1</sup> , hiperemija konjunktive <sup>1</sup> , <u>Rijetko</u> : erozija rožnice <sup>1</sup> , upalna reakcija u prednjoj očnoj sobici <sup>1</sup> , fotofobija <sup>1</sup> , pojačano suženje <sup>1</sup> , hiperemija bjeloočnice <sup>1</sup> , eritem kapaka <sup>1</sup> , krustanje na rubovima kapaka <sup>1</sup> <u>Nepoznato</u> : povećan omjer promjera ekskavacije i papile vidnog živca <sup>3</sup> , odvajanje žilnice nakon filtracijske operacije <sup>2</sup> (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi), keratopatija <sup>3</sup> , defekt rožničnog epitela <sup>3</sup> , poremećaji rožničnog epitela <sup>3</sup> , povišeni očni pritisak <sup>3</sup> , depozit u oku <sup>3</sup> , obojenje rožnice <sup>3</sup> , edem rožnice <sup>3</sup> , smanjena osjetljivost rožnice <sup>2</sup> , konjunktivitis <sup>3</sup> , upala Meibomovih žlijezda <sup>3</sup> , diplopija <sup>2,3</sup> , zaslijepjenost pri jakom svjetlu <sup>3</sup> , fotopsija <sup>3</sup> , smanjena oštrina vida <sup>3</sup> , oštećenje vida <sup>1</sup> , pterigij <sup>3</sup> , osjećaj nelagode u oku <sup>3</sup> , keratokonjunktivitis sicca <sup>3</sup> , hipoestezija oka <sup>3</sup> , pigmentacija bjeloočnice <sup>3</sup> , subkonjunktivna cista <sup>3</sup> , poremećaj vida <sup>3</sup> , oticanje oka <sup>3</sup> , alergija oka <sup>3</sup> , madaroz <sup>3</sup> , poremećaj kapka <sup>3</sup> , edem kapka <sup>1</sup> , ptoza <sup>2</sup>
Poremećaji uha i labirinta	<u>Nepoznato</u> : vertigo <sup>3</sup> , tinitus <sup>3</sup>
Srčani poremećaji	<u>Često</u> : smanjena srčana frekvencija <sup>1</sup> <u>Nepoznato</u> : srčani arrest <sup>2</sup> , zatajenje srca <sup>2</sup> , kongestivno zatajenje srca <sup>2</sup> , atriovetrikularni blok <sup>2</sup> , kardio-respiratorni distres <sup>3</sup> , angina pektoris <sup>3</sup> , bradikardija <sup>2,3</sup> , nepravilni rad srca <sup>3</sup> , aritmija <sup>2,3</sup> , palpitacije <sup>2,3</sup> , tahikardija <sup>3</sup> , ubrzana srčana frekvencija <sup>3</sup> , bol u prsnom košu <sup>2</sup> , edem <sup>2</sup>
Vaskularni poremećaji	<u>Manje često</u> : sniženi krvni pritisak <sup>1</sup> <u>Nepoznato</u> : hipotenzija <sup>2</sup> , hipertenzija <sup>3</sup> , povišeni krvni pritisak <sup>1</sup> , Raynaudov fenomen <sup>2</sup> , hladne ruke i stopala <sup>2</sup>
Respiratorni, torakalni poremećaji i medijastinalnog prostora	<u>Manje često</u> : kašalj <sup>1</sup> <u>Rijetko</u> : orofaringealna bol <sup>1</sup> , rinoreja <sup>1</sup> <u>Nepoznato</u> : bronhospazam <sup>2</sup> (pretežno kod bolesnika s od ranije poznatim bronhospazmom), dispneja <sup>1</sup> , astma <sup>3</sup> , epistaksa <sup>1</sup> , bronhalna hiperaktivnost <sup>3</sup> , nadražaj grla <sup>3</sup> , nazalna kongestija <sup>3</sup> , kongestija gornjeg dijela dišnog sistema <sup>3</sup> , slijevanje sluzi iz nosa u grlo <sup>3</sup> , kihanje <sup>3</sup> , suhoća nosa <sup>3</sup>
Poremećaji gastrointestinalnog sistema	<u>Nepoznato</u> : povraćanje <sup>2,3</sup> , bol u gornjem dijelu abdomena <sup>1</sup> , abdominalna bol <sup>2</sup> , proljev <sup>1</sup> , suha usta <sup>1</sup> , mučnina <sup>1</sup> , ezofagitis <sup>3</sup> , dispepsija <sup>2,3</sup> , nelagoda u abdomenu <sup>3</sup> , nelagoda u želucu <sup>3</sup> , često pražnjenje crijeva <sup>3</sup> , gastrointestinalni poremećaj <sup>3</sup> ,

	oralna hipoestezija <sup>3</sup> , oralna parestezija <sup>3</sup> , flatulencija <sup>3</sup>
Poremećaji jetre i žuči	<u>Nepoznato</u> : poremećeni nalazi pretraga jetrene funkcije <sup>3</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Nepoznato</u> : Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4), urtikarija <sup>3</sup> , makulopapularni osip <sup>3</sup> , generalizirani svrbež <sup>3</sup> , stezanje kože <sup>3</sup> , dermatitis <sup>3</sup> , alopecija <sup>1</sup> , psorijatični osip ili egzacerbacija psorijaze <sup>2</sup> , osip <sup>1</sup> , eritem <sup>1</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Nepoznato</u> : mialgija <sup>1</sup> , spazmi mišića <sup>3</sup> , artralgija <sup>3</sup> , bol u leđima <sup>3</sup> , bol u udovima <sup>3</sup>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	<u>Manje često</u> : prisutna krv u mokraći <sup>1</sup> <u>Nepoznato</u> : bol u bubrezima <sup>3</sup> , polakizurija <sup>3</sup>
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<u>Nepoznato</u> : erektilna disfunkcija <sup>3</sup> , spolna disfunkcija <sup>2</sup> , smanjen libido <sup>2</sup>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Manje često</u> : malaksalost <sup>1,3</sup> <u>Nepoznato</u> : bol u prsima <sup>1</sup> , bol <sup>3</sup> , umor <sup>1</sup> , astenija <sup>2,3</sup> , osjećaj nelagode u prsištu <sup>3</sup> , osjećaj nervoze <sup>3</sup> , razdražljivost <sup>3</sup> , periferni edem <sup>3</sup> , zaostajanje lijeka <sup>3</sup>
Pretrage	<u>Manje često</u> : povišene vrijednosti kalija u krvi <sup>1</sup> , povišena laktat dehidrogenaza u krvi <sup>1</sup>

<sup>1</sup> neželjene reakcije zabilježene s Azargom

<sup>2</sup> dodatne neželjene reakcije zabilježene kod primjene timolola kao monoterapije

<sup>3</sup> dodatne neželjene reakcije zabilježene kod primjene brinzolamida kao monoterapije

#### Opis odabranih neželjenih reakcija:

Disgeuzija (gorak ili neobičan okus u ustima nakon ukapavanja) je sistemska neželjena reakcija na AZARGA kapi o kojem se najčešće izvještava tokom kliničkih studija. Vjerovatan uzrok je prolaz kapi za oči kroz nosno ždrijelo putem nazolakrimalnog kanala, a pripisuje se brinzolamidu. Nazolakrimalna okluzija odnosno lagano zatvaranje očnog kapka nakon ukapavanja može pomoći pri reduciranju pojava ovog efekta (vidi podnaslov 4.2).

AZARGA kapi sadrže brinzolamid koji je sulfonamidni inhibitor karboanhidraze sa sistemskom apsorpcijom. Utjecaj na gastrointestinalni, nervni, te hematološki, bubrežni i metabolički sistem se generalno dovode u vezu sa sistemskim inhibitorima karboanhidraze. Ista vrsta neželjenih reakcija koja se mogu pripisati oralnim inhibitorima karboanhidraze se može pojaviti i kod lokalne primjene.

Timolol se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. To može uzrokovati slične neželjene reakcije koje se javljaju kod primjene sistemskih beta blokatora. Navedene neželjene reakcije uključuju reakcije koje se javljaju unutar grupe beta blokatora lokalno primijenjenih u oko. Dodatne neželjene reakcije povezane su sa primjenom svakog sastojka posebno, koje bi se mogle javiti i pri primjeni AZARGE, uključene su u tablicu iznad. Incidenca sistemskih neželjenih reakcija nakon lokalne primjene u oko je niža nego kod sistemske primjene. Da bi se smanjila sistemska apsorpcija, vidi podnaslov 4.2.

#### Pedijatrijska populacija

AZARGA kapi se ne preporučuju djeci mlađoj od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i efikasnosti.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.



Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjene reakcije lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Kod slučajne ingestije, simptomi predoziranja beta-blokatorima mogu uključivati bradikardiju, hipotenziju, zatajenje srca i bronhospazam.

U slučaju predoziranja AZARGA kapima, liječenje je simptomatsko i suportivno.

Zbog brinzolamida mogu se pojaviti elektrolitska neravnoteža, razvoj acidoznog stanja i mogući efekti na centralni nervni sistem. Obavezno je praćenje nivoa elektrolita u serumu (posebno kalija) i pH nivoa krvi. Studije pokazuju da se timolol ne dijalizira odmah.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Oftalmici, Antiglaukomijski preparati i miotici.

ATC klasifikacija: S01ED51

#### Mehanizam djelovanja

AZARGA kapi sadrže dvije aktivne supstance i to brinzolamid i timolol maleat. Ove dvije komponente snižavaju povišeni očni pritisak primarno putem smanjenja izlučivanja očne vodice, ali putem različitih mehanizama djelovanja. Kombinirani efekt ove dvije aktivne supstance rezultira dodatnim snižavanjem očnog pritiska u odnosu na efekte samostalnog djelovanja bilo koje od ovih supstanci.

Brinzolamid je snažan inhibitor humane karboanhidraze II (CA-II) predominantnog izoenzima u oku. Inhibicija karboanhidraze u ciliarnim procesima oka smanjuje izlučivanje očne vodice, vjerovatno usporavanjem formiranja jona bikarbonata sa naknadnim smanjenjem transporta natrija i fluida.

Timolol je neselektivni adrenergički blokator bez unutrašnje simpatomimetičke aktivnosti, bez direktne aktivnosti na miokard i bez stabilizacijske aktivnosti na membrane. Tonografske i fluorofotometrijske studije na ljudima pokazuju da je djelovanje pretežno povezano sa smanjenim formiranjem očne vodice i blago pojačanim istjecanjem tečnosti.

#### Farmakodinamički efekti

##### Klinički efekti:

U kontroliranoj dvanaestomjesečnoj kliničkoj studiji na pacijentima sa glaukomom otvorenog ugla ili očnom hipertenzijom koji bi po mišljenju istraživača mogli imati koristi od kombinirane terapije i koji su imali osnovne srednje vrijednosti očnog pritiska prije početka liječenja od 25 do 27 mmHg, primjenom AZARGA kapi dva puta dnevno srednje vrijednosti očnog pritiska su se smanjile za 7 do 9 mmHg. Neinferiornost AZARGA kapi u odnosu na dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml u smanjenju očnog pritiska dokazana je u svim vremenskim tačkama prilikom svake posjete.

U kontroliranoj šestomjesečnoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla ili očnom hipertenzijom i osnovnim srednjim vrijednostima očnog pritiska prije liječenja od 25 do 27 mmHg, primjenom AZARGA kapi davanih dva puta dnevno srednji očni pritisak se smanjio za 8 do 9 mmHg, što je do 3 mmHg više od efekta brinzolamida 10 mg/ml davanog dva puta dnevno i do 2 mmHg više od efekta timolola 5 mg/ml davanog dva puta dnevno. Statistički superiorno smanjenje srednjih vrijednosti očnog pritiska primjećeno je u odnosu i na brinzolamid i na timolol u svim vremenskim tačkama prilikom svake posjete tokom cijele studije.

U tri kontrolirane kliničke studije, nelagoda u očima nakon ukapavanja AZARGA kapi bila je znatno manja nego kod dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija

Nakon lokalne primjene u oko, brinzolamid i timolol se apsorpiraju kroz rožnicu u sistemsku cirkulaciju. U farmakokinetičkoj studiji o oralnoj primjeni, zdravi ispitanici su primali kapsule 1 mg brinzolamida dva puta dnevno tokom 2 sedmice kako bi se skratilo vrijeme za dolazak u stabilno stanje prije početka primjene AZARGA kapi. Nakon doziranja AZARGA kapi dva puta dnevno tokom 13 sedmica, prosječna koncentracija brinzolamida u crvenim krvnim zrnima (RBC) bile su u prosjeku  $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$ ,  $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$  odnosno  $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$  u 4., 10. odnosno 15. sedmici, što ukazuje na to da su zadržane koncentracije brinzolamida u RBC u stabilnom stanju.

U stabilnom stanju, nakon primjene AZARGA kapi, srednja vrijednost u plazmi  $C_{\text{max}}$  i  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  timolola bile su 27% odnosno 28% niže ( $C_{\text{max}}$ :  $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $4,71 \pm 4,29 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ ) u odnosu na primjenu timolola 5 mg/ml ( $C_{\text{max}}$ :  $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $6,58 \pm 3,18 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ ). Smanjena sistemska izloženost timololu nakon primjene AZARGA kapi nije klinički relevantna. Nakon primjene AZARGA kapi, srednja vrijednost  $C_{\text{max}}$  timolola dosegnuta je na  $0,79 \pm 0,45$  sati.

### Distribucija

Vezivanje brinzolamida za proteine u plazmi je umjereno (oko 60%). Brinzolamid se izolira u RBC zbog njegovog visokog afiniteta prema CA-II i u manjoj mjeri prema CA-I. Njegov aktivni N-desetil metabolit se također akumulira u RBC gdje se primarno veže za CA-I. Afinitet brinzolamida i metabolita prema RBC i CA u tkivu rezultira niskim koncentracijama u plazmi.

Podaci o distribuciji u očnom tkivu u zečeva pokazali su da se timolol može izmjeriti u očnoj vodici do 48 sati nakon primjene AZARGA kapi. U stabilnom stanju timolol se otkriva u ljudskoj plazmi do 12 sati nakon primjene AZARGA kapi.

### Biotransformacija

Metabolički putevi za metabolizam brinzolamida uključuju N-dealkilaciju, O-dealkilaciju i oksidaciju njegovog N-propilnog bočnog lanca. N-desetil brinzolamid je glavni metabolit brinzolamida koji se formira kod ljudi, a koji se također veže na CA-I u prisustvu brinzolamida i akumulira se u RBC. *In vitro* ispitivanja pokazuju da metabolizam brinzolamida uglavnom uključuje CYP3A4, kao i bar još četiri druga izoenzima (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9).

Timolol se metabolizira kroz dva puta. Jednim putem nastaje etanolaminski bočni lanac na tiadiazolnom prstenu, dok drugim putem nastaje etanolni bočni lanac na morfolinskom azotu, kao i drugi slični bočni lanac s karbonilnom skupinom u blizini azota. U metabolizmu timolola posreduje prvenstveno CYP2D6.

### Eliminacija

Brinzolamid se prvenstveno eliminira bubrežnim izlučivanjem (oko 60%). Oko 20% doze nalazi se u urinu kao metabolit. Brinzolamid i N-desetil brinzolamid su prevladavajuće komponente urina zajedno sa N-desmetoksipopil i O-desetil metabolitima u tragovima (<1%).

Timolol i njegovi metaboliti se primarno izlučuju putem bubrega. Oko 20% doze timolola se izlučuje u urinu u neizmijenjenom obliku, a ostatak se izlučuje u urinu u vidu metabolita.  $t_{1/2}$  timolola u plazmi je 4,8 sati nakon ukapavanja AZARGA kapi.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Brinzolamid

Neklinički podaci pokazuju da za ljude ne postoji posebna opasnost od brinzolamida na osnovu toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i i ispitivanja topikalne iritacije oka.

Studije o razvojnoj toksičnosti kod zečeva sa oralnom primjenom brinzolamida u dozama do 6 mg/kg dnevno (214 puta veća od preporučene dnevne kliničke doze koja iznosi 28 µg/kg/dnevno) pokazale su da nema uticaja na razvoj fetusa uprkos značajnoj toksičnosti majke. Slične studije na štakorima dovele su do neznatnog smanjenja okoštavanja lobanje i dijelova prsne kosti fetusa ženki koje su primale brinzolamid u dozama od 18 mg/kg dnevno (642 puta većoj od preporučene dnevne kliničke doze), ali ne i ženki koje su primale dozu od 6 mg/kg/dnevno. Ove pojave su se dešavale kod doza koje su prouzrokovale metaboličku acidozu sa smanjenim rastom tjelesne težine kod ženki i smanjenom težinom fetusa. Smanjenje težine fetusa povezano sa dozama, a koje je zapaženo kod mladunčadi ženki koje su primale brinzolamid oralno, kretalo se od neznatnih smanjenja (oko 5-6%) kod doze od 2 mg/kg dnevno do skoro 14% kod doze od 18 mg/kg dnevno. Tokom dojenja nivo koji nije izazivao neželjene efekte kod mladunčadi bio je 5 mg/kg/dnevno.

#### Timolol

Neklinički podaci pokazuju da za ljude ne postoji posebna opasnost od timolola na osnovu toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i ispitivanja topikalne iritacije oka. Studije reproduktivne toksičnosti sa timololom pokazale su zakašnjelo okoštavanje u fetusu štakora bez negativnih efekata na postnatalni razvoj (od 50 mg/kg/dnevno, odnosno 3500 puta dnevna klinička doza od 14 µg/kg/dnevno) i pojačanu fetusnu resorpciju kod zečeva (od 90 mg/kg/dnevno, ili 6400 puta dnevna klinička doza).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih supstanci

benzalkonij hlorid  
manitol (E421)  
karbopol 974P  
tiloksapol  
dinatrijev edetat  
natrijev hlorid  
hidrohlorna kiselina/natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)  
pročišćena voda

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo u ovom slučaju.

### 6.3 Rok trajanja

2 godine.

4 sedmice nakon prvog otvaranja.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne mjere čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakiranja**

Okrugle, neprozirne bočice od polietilena niske gustoće volumena 5 ml, s nastavkom za kapanje i bijelim polipropilenskim navojnim zatvaračem koje sadrže 5 ml suspenzije.

Kutija sadrži 1 ili 3 bočice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

#### **6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koje potiču od lijeka**

Nema posebnih uslova.

#### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

Novartis Pharma Services AG  
Lichtstrasse 35, Basel, Švicarska

#### **Proizvođač gotovog lijeka**

S.A. Alcon-Couvreur N.V., Rijksweg 14B-2870 Puurs, Belgija  
Novartis Farmacéutica, S.A., Gran Via de les Corts Catalanes, 764, 08013 Barcelona, Španija  
Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Njemačka

#### **Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Novartis BA d.o.o.  
Fra Andela Zvizdovića 1, Sarajevo

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-7155/21 od 23.01.2023.

#### **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

22.05.2024.godine