

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZARGA® (10 mg/ml brinzolamid+ 5 mg/ml timolol) steril süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 mL süspansiyon;

Brinzolamid

10 mg/ml

Timolol

5 mg /ml (6.8 mg timolol maleat olarak)

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür

0.1 mg/ml

Mannitol

33 mg/ml

Sodyum klorür

1 mg/ml

Disodyum Edetat

0,1 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, süspansiyon

Beyaz ile beyazımsı tekdüze süspansiyon, pH 7.2 (yaklaşık).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Monoterapinin göz içi basıncını (GİB) düşürmede yetersiz kaldığı açık açılı glokomu veya göz hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda göz içi basıncının azaltılmasında endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hasta gözün (gözlerin) konjunktival kesesine günde iki kez bir damla AZARGA® uygulanır.

Damlatmadan sonra göz kapağının hafifçe kapatılması veya nazolakrimal kanalın tıkanması tavsiye edilir. Bu şekilde yapılan uygulama, oküler yolla uygulanan tıbbi ürünlerin sistemik emilimini azaltarak sistemik advers reaksiyonlarda azalma sağlayabilir.

Eğer birden fazla topikal oftalmik tıbbi ürün kullanılıyorsa, ilaçlar en az 5 dakika ara ile göze uygulanmalıdır.

Eğer doz zamanında uygulanmamış ise tedaviye normal zamanında alınan diğer doz ile devam edilmelidir. Uygulanacak doz, hasta göz(ler)de günde iki kez bir damlayı aşmamalıdır.

Başka bir oftalmik antiglokom ilacından AZARGA®'ya geçiş yapılırken, diğer ilaç bırakılmalı ve AZARGA®'ya ertesi gün başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Oküler kullanım içindir.

Kullanmadan önce şişeyi iyice çalkalamaları konusunda hastaları bilgilendiriniz.

Damlalık ucu ve çözeltinin kirlenmesini önlemek için, şişenin damlalık ucunun göz kapaklarına, çevresine veya başka yüzeylere temas etmemesine dikkat edilmelidir.

Kullanılmadığında şişenin sıkıca kapatılması konusunda hastaları bilgilendiriniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer ve böbrek bozukluğu olan hastalarda AZARGA® veya 5 mg/mL timolol göz damlası ile herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Brinzolamid 10 mg/mL ile yürütülen bir çalışmanın bulgularına göre karaciğer yetmezliği veya hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

AZARGA® ağır böbrek bozukluğu olan (kreatinin klerensi <30 mL/dk) veya hiperkloremik asidozlu hastalarda araştırılmamıştır. Brinzolamid ve ana metaboliti ağırlıklı olarak böbreklerle atıldığından AZARGA® ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (Bölüm 4.3'e bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle 18 yaşın altında olan çocuklarda AZARGA®'nın kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda kullanımı yetişkinlerdeki ile aynıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılık.
- Bronşiyal astım dahil reaktif havayolu hastalığı, bronşiyal astım öyküsü veya şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı.
- Sinüs bradikardisi, hasta sinüs sendromu, sinoatriyal blok, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, belirgin kalp yetmezliği veya kardiyojenik şok.
- Şiddetli alerjik rinit ve bronşiyal hiperreaktivite
- Diğer beta-blokörlere aşırı duyarlılık
- Hiperkloremik asidoz (Bölüm 4.2'ye bakınız).
- Ağır böbrek yetmezliği
- Sülfonamidlere aşırı duyarlılık (Bölüm 4.4'e bakınız).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler**Sistemik etkiler**

Topikal olarak uygulanan diğer oftalmik ilaçlar gibi brinzolamid ve timolol de sistemik olarak emilmektedir. İçerdiği beta-adrenerjik reseptörlere etkili olan timololden dolayı, sistemik beta

adrenerjik blokör maddelerle görülen kardiyovasküler ve pulmoner advers reaksiyonların benzerleri oluşabilir.

Damlatmadan sonra göz kapaklarının 2 dakika süreyle kapatılması ve nazolakrimal kanaliküller üzerine hafifçe basınç uygulaması önerilir. Bu, oküler yolla uygulanan ilaçların sistemik emilimini azaltarak, sistemik yan etkilerde azalma ve lokal aktivitede artış sağlayabilir.

Timolol tedavisine başlamadan önce kalp yetmezliği uygun şekilde kontrol edilmelidir. Ciddi kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda kalp yetmezliği bulguları izlenmelidir ve nabızları kontrol edilmelidir.

AZARGA® , bir sülfonamid olan brinzolamid içerir. Sülfonamidler ile ilişkilendirilebilen istenmeyen etkilerin benzerleri topikal uygulama ile ortaya çıkabilir. Tüm sülfonamid türevleri için ortak aşırı duyarlılık reaksiyonları sistemik olarak emilen AZARGA® da da ortaya çıkabilir.

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile asit-baz rahatsızlıkları bildirilmiştir. Ciddi reaksiyon bulguları veya aşırı duyarlılık ortaya çıkarsa bu ilacın kullanımı kesilmelidir. Olası metabolik asidoz riski nedeniyle AZARGA böbrek bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bir oral karbonik anhidraz inhibitörü ve AZARGA® alan hastalarda, karbonik anhidraz inhibisyonunun bilinen sistemik etkileri üzerine ilave etkide bulunma potansiyeli vardır. AZARGA® ve oral karbonik anhidraz inhibitörlerinin eş zamanlı uygulaması araştırılmamıştır ve birlikte kullanımı tavsiye edilmez (Bölüm 4.5'e bakınız).

Kardiyak bozukluklar

Kardiyovasküler hastalığı (örn., koroner kalp hastalığı, Prinzmetal anjina ve kardiyak yetmezlik) ve hipotansiyonu bulunan hastalarda beta blokörlerle tedavi ciddi bir şekilde değerlendirilmeli ve diğer etkin maddelerle tedavi düşünülmelidir. Kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalar istenmeyen etkiler ve bu hastalıkların kötüleşmesi belirtileri açısından takip edilmelidir. Beta blokörler Prinzmetal anjinanın kötüleşmesine, şiddetli periferik ve santral dolaşım bozukluklarına ve hipotansiyona neden olabilirler. İletim hızını azaltması nedeniyle birinci derece kalp bloğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Vasküler bozukluklar

Ciddi periferik dolaşım bozukluğu/hastalığı (örn., Raynaud hastalığı veya Raynaud sendromu) bulunan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Respiratuvar bozukluklar

Astımlı hastalarda bronkospazma bağlı ve nadiren kalp yetmezliği ile ilişkili ölümlerin de dahil olduğu solunum reaksiyonları ve kalp reaksiyonları timolol maleat uygulamasını takiben bildirilmiştir.

Hipoglisemi/diyabet

Beta adrenerjik blokör ilaçlar akut hipogliseminin belirti ve bulgularını maskeleyebilecekleri için spontan hipoglisemisi olan veya insüline bağımlı kararsız diyabet hastalarında beta adrenerjik blokör ajanlar dikkatle kullanılmalıdırlar.

Asit/Baz bozukluğu

AZARGA® bir sülfonamid olan brinzolamid içerir. Sülfonamidlere atfedilebilenlerle aynı advers reaksiyon tipleri topikal uygulamayla da meydana gelebilir. Asid-baz bozukluğu, oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile birlikte raporlanmıştır. Bu ilaç, olası metabolik asidoz riski nedeniyle

böbrek yetmezliği riski olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi reaksiyon belirtileri veya aşırı duyarlılık meydana gelirse ilaç kullanımı sonlandırılmalıdır.

Mental uyanıklık

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri, mental uyanıklık ve/veya fiziksel koordinasyon gerektiren görevleri gerçekleştirme yeteneğini bozabilir. AZARGA® sistematik olarak emildiğinden bu durum topikal uygulamayla meydana gelebilir.

Hipertiroidizm

Beta blokörler hipertiroidizm belirtilerini maskeleyebilirler.

Kas zayıflığı

Beta adrenerjik bloke edici ajanlarla bazı myastenik semptomlar (diplopi, pitozis ve genel güçsüzlük) ile tutarlı kas zayıflığını artırdığı bildirilmiştir.

Koroid dekolmanı

Aköz süpresan tedavi uygulaması (örn. timolol, asetazolomid) ile filtrasyon prosedürlerinden sonra koroid dekolmanı bildirilmiştir.

Cerrahi anestezi

Beta- blokör oftalmolojik preparasyonlar sistemik beta-agonist etkileri bloke edebilir. Hasta timolol kullanıyorsa, anestezi uzmanı bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı tedavi

Timolol, diğer tıbbi ürünlerle etkileşime girebilir (Bölüm 4.5'e bakınız).

Diğer bir oral beta adrenerjik blokör ilaç almakta olan hastalara AZARGA® verildiğinde, göz içi basınç üzerindeki etki veya sistemik beta blokajının bilinen etkileri güçlenebilir. İki lokal beta adrenerjik blokör ilacın veya iki lokal karbonik anhidraz inhibitörünün eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir (Bölüm 4.5'e bakınız).

Anafilaktik reaksiyonlar

Atopi geçmişi veya çeşitli alerjenlere karşı şiddetli anafilaktik reaksiyon geçmişi olan hastalar beta adrenerjik blokör ilaçlar alırken, anafilaktik reaksiyonların tedavisinde kullanılan normal dozdaki adrenaline yanıt vermeyebilir.

Oküler etkiler

Psödoeksfolyatif glokomu veya pigmenter glokomu olan hastaların tedavisinde AZARGA® ile sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır ve göz içi basıncının yakın takibi tavsiye edilmektedir.

Dar açılı glokomu olan hastalarda AZARGA® araştırılmamıştır ve bu hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri, yaşlılarda zihin açıklığı ve/veya fiziksel koordinasyon gerektiren işleri yapma yeteneğini zayıflatabilir. AZARGA® sistemik olarak emilmektedir ve dolayısıyla topikal uygulama ile bu durum ortaya çıkabilir.

Brinzolamidin korneal endotel fonksiyonu üzerindeki olası rolü hasarlı korneası olan hastalarda (özellikle endotel hücre sayısı düşük olan hastalarda) araştırılmamıştır. Özellikle kontakt lens kullanan hastalarda çalışılmamıştır ve karbonik anhidraz inhibitörleri korneal hidrasyonu etkileyebileceğinden ve kontakt lens kullanımı kornea için riski artırabileceğinden, bu tür hastaların brinzolamid kullanırken dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Diabetes mellitus veya

kornea distrofileri gibi sorunları bulunan korneaları hasarlı hastaların dikkatle izlenmeleri önerilmektedir.

Oftalmik ürünlerde koruyucu madde olarak yaygınca kullanılan benzalkonyum klorürün, punktat keratopati ve/veya toksik ülseratif keratopatiye yol açtığı rapor edilmiştir. AZARGA® da benzalkonyum klorür içerdiği için, sık veya uzun süreli kullanımlarda yakın takip gerektirir.

AZARGA® gözde tahrişe sebep olabilen ve yumuşak kontakt lenslerin rengini bozduğu bilinen benzalkonyum içermektedir. Yumuşak kontakt lenslerle temastan kaçınılmalıdır. Hastalar AZARGA® kullanımından önce kontakt lenslerini çıkarmaları ve damlatmadan sonra lensi tekrar takmadan önce 15 dakika beklemeleri konusunda uyarılmalıdır.

AZARGA® sodyum ve mannitol içermektedir ancak, uygulama yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AZARGA® ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

AZARGA® bir karbonik anhidraz inhibitörü olan brinzolamid içerir ve topikal uygulanmasına rağmen sistemik olarak emilir. Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile asit-baz rahatsızlıkları rapor edilmiştir. AZARGA® kullanan hastalarda etkileşim olasılığı dikkate alınmalıdır.

Bir oral karbonik anhidraz inhibitörü ve brinzolamid göz damlaları kullanan hastalarda karbonik anhidraz inhibasyonunun bilinen sistemik etkileri üzerinde aditif etkisi olabilir. Brinzolamid ve oral karbonik anhidraz inhibitörü içeren göz damlalarının birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Brinzolamid başlıca CYP3A4 ile metabolize olmaktadır ve metabolizmada işe karışan diğer sitokrom P-450 izoenzimleri CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9'dur. Ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir ve troleandomisin gibi CYP3A4 izoenzimini inhibe eden ilaçların, brinzolamid metabolizmasını inhibe etmeleri beklenmektedir. CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte verildiğinde tedbir alınması tavsiye edilir. Ancak, renal eliminasyon başlıca atılım yolu olduğundan, brinzolamidin vücutta birikimi olası değildir. Brinzolamidin kendisi, sitokrom P-450 izoenzimlerinin inhibitörü değildir.

Timolol içeren göz damlaları, oral kalsiyum kanal blokörleri, guanetidin veya diğer beta adrenerjik blokör ilaçlar, anti-aritmikler (amiodaron dahil), dijital glikozidler veya parasempatometikler ile eş zamanlı uygulandığında, hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardi ile sonuçlanabilecek ek etki potansiyeli vardır.

Beta adrenerjik blokör ilaçlar kullanılırken, klonidinin aniden kesilmesine karşı oluşabilecek hipertansif reaksiyonlar güçlenebilir.

CYP2D6 inhibitörleri (kinidin, fluoksetin, paroksetin) ve timolol ile yapılan kombine tedavi sırasında sistemik blokajın güçlendiği (azalmış kalp hızı, depresyon) rapor edilmiştir.

Beta adrenerjik blokör ilaçlar antidiyabetik maddelerin hipoglisemik etkisini yükseltebilir. Beta adrenerjik blokör ilaçlar akut hipogliseminin belirti ve semptomlarını maskeleyebilir. (Bölüm 4.4'e bakınız).

Seyrek olarak, oftalmik beta blokörlerin ve adrenalinin (epinefrin) eş zamanlı kullanımından kaynaklanan midriyazis bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

~~Brinzolamid/Timolol'ün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.~~

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara doktor kontrolünde tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamaları tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

Brinzolamid/Timolol'ün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

~~Brinzolamid'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.~~ Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Beta adrenerjik blokör ajanların sistemik kullanımı ile ilgili iyi kontrollü epidemiyolojik çalışmalarda malformasyon etkileri gösterilmemiştir; ancak beta blokörlerin oral yoldan kullanımıyla rahim içi büyüme retardasyonu için bir risk göstermiştir. Beta blokörler doğuma kadar kullanıldığında yeni doğanlarda beta blokajın belirti ve semptomların (örn. bradikardi, hipotansiyon, respiratuvar distres ve hipokalsemi) gözlemlenmiştir. İlaça maruz kalan sınırlı sayıdaki gebeliklere ait veriler, göz damlasındaki timololün gebelik veya fetüs /yeni doğmuş çocuk sağlığı üzerinde herhangi bir advers etki göstermemiştir fakat, bir olguda, timolol göz damlası ile tedavi edilen bir kadının fetusunda bradikardi ve ritim bozukluğu rapor edilmiştir. Bu güne kadar, başka hiçbir ilişkili epidemiyolojik bilgi mevcut değildir.

AZARGA® açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Bununla birlikte AZARGA® doğuma kadar kullanılacaksa yeni doğan doğduğu ilk günden itibaren dikkatle izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Brinzolamidin insanlarda anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, brinzolamidin oral uygulamadan sonra sütle atıldığını göstermektedir. Timolol anne sütüne geçmektedir. Beta blokörler ciddi istenmeyen etkilere neden olma potansiyeline sahip anne sütü ile atılır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve AZARGA® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik dışı çalışmalar brinzolamid-timolol sabit kombinasyonu ile yapılmamıştır. Her bir ilaç, ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Brinzolamid veya timolol ile yapılan üreme toksisitesi çalışmaları, insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir.

Brinzolamid:

Brinzolamid'in oral dozunun, sıçanlara 18 mg/kg/gün'e kadar veya 28# mikrog/kg/gün olarak tavsiye edilen günlük klinik dozun 640 katına kadar erkek ve dişi fertilitesi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Timolol:

Timolol'ün oral dozunun, sıçanlara 100 mg/kg/gün'e kadar veya 14µ mikrog/kg/gün olarak tavsiye edilen günlük klinik dozun 7000 katına kadar erkek ve dişi fertilitesi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Üreme yeteneği olan hastalarda kullanımı konusunda kararı hekim değerlendirmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Herhangi bir göz damlası ile olduğu gibi, geçici bulanık görme veya diğer görsel bozukluklar sürüş yeteneğini veya alet kullanımını etkileyebilir. Damlatma sırasında bulanık görme ortaya çıkarsa, hasta araç sürüşünden veya makine kullanımından önce görüşü düzelene kadar beklemelidir.

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri, yaşlı hastaların zihinsel uyanıklık ve/veya fiziksel koordinasyon gerektiren görevleri yerine getirme yetilerini bozabilir (Bölüm 4.4'e bakınız). Bu nedenle hastalara görüşleri netleşinceye ve kendilerinde bu tip sıkıntılar olmayıncaya kadar araç kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

AZARGA® ile tedavi edilen 394 hastayı içeren, 6 ve 12 aylık iki klinik çalışmada en yaygın bildirilen advers reaksiyon, damlatmaya bağlı birkaç saniye ile birkaç dakika arası süren geçici görme bulanıklığıdır (%3.6).

Sıklık şu şekilde tarif edilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$ arası); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ile $< 1/100$ arası); seyrek ($\geq 1/10,000$ ile $< 1/1,000$ arası); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İki etkin maddenin kombinasyonunda görülen istenmeyen etkiler ciddiyetine göre büyükten küçüğe doğru sunulmaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Bilinmiyor: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat bozukluğu

Bilinmiyor: Sersemlik, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme, gözde ağrı, gözde iritasyon

Yaygın olmayan: Korneal erozyon, noktasal keratit, göz kuruluğu, gözde akıntı, gözde kaşıntı, oküler hiperemi, blefarit, alerjik konjunktivit, korneal bozukluk, ön kamara sıvısında bulanıklıklar (flare), konjunktival hiperemi, göz kapağı kenarında çapaklanma, göz yorgunluğu (astenopi), gözde anormal hassasiyet, göz kapağında kaşıntı, alerjik blefarit, göz kapağında eritem, göz yaşında artış, oküler hiperami, fotofobi, skleral hiperami, gözde yabancı cisim hissi

Bilinmiyor: Göz kapağında ödem, görme bozukluğu

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Kan basıncında düşme

Bilinmiyor: Kan basıncında yükselme

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, yutak ve gırtlığa ait ağrı, burun akıntısı, öksürük

Bilinmiyor: Dispne, burun kanaması

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Üst karında ağrı, diyare, ağızda kuruluk, bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Tüy düzensizliği, liken planus

Bilinmiyor: Alopesi, eritem, döküntü

Kas, iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: Göğüste ağrı, yorgunluk

Tat bozukluğu (damlatmadan sonra ağızda acı veya olağandışı tat) klinik çalışmalar süresince AZARGA® kullanımıyla ilişkilendirilen, yaygın olarak rapor edilen istenmeyen bir sistemik etkidir. Göz damlasının nazolakrimal kanal yoluyla nazofarenksten geçmesiyle oluşması muhtemeldir. Nazolakrimal tıkama veya damlatmadan sonra göz kapağının hafifçe kapatılması bu etkinin gelişimini azaltmaya yardımcı olabilir (Bölüm 4.2'ye bakınız).

AZARGA® karbonik anhidrazın bir sülfonamid inhibitörü olan ve sistemik olarak emilen brinzolamid içerir. Gastrointestinal, sinir sistemi, hematolojik, renal ve metabolik etkiler genellikle sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri ile ilişkilendirilir. Oral karbonik anhidraz inhibitörlerine atfedilen aynı tipteki advers reaksiyonlar topikal uygulama ile ortaya çıkabilir.

AZARGA® brinzolamid ve timolol (timolol maleat olarak) içerir. Bu etkin maddelerin ayrı ayrı kullanımları ile ilişkili, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde gözlenen ilave advers olaylar şunlardır:

Brinzolamid

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Nazofarenjit, farenjit, sinüzit, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Kırmızı hücre sayısında düşme, kan klor seviyesinde artış

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

Apati, depresyon, depresif duygu durumu, düşük libido, kabus görme, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Sersemlik, motor işlev bozukluğu, hafıza kaybı, hafıza bozukluğu, baş dönmesi, parestezi, tremor, baş ağrısı, hipoestezi, tat alamama, sersemlik, gergin hissetme, iritabilite

Göz hastalıkları

Keratit, keratopati, optik sinir çukurluluk /disk oranında yükselme, korneal epitel hasarı, korneal epitelyum bozukluğu, göz içi basıncında yükselme, gözde birikinti, korneal leke, korneal ödem, konjunktivit, meibomian bezlerinin iltihabı, diplopi, gözde kamaşma, fotofobi, fotopsi, görme keskinliğinde azalma, pterijiyum, oküler rahatsızlık, keratokonjunktivitis sicca, gözde hipoestezi, skleral pigmentasyon, subkonjonktival kist, gözyaşında artış, görme bozuklukları, gözde şişme, gözde alerji, kaş veya kirpiklerin dökülmesi (*madarozis*), göz kapağı bozukluğu, göz kapağı ödemi, anormal görme, gözde yorgunluk, gözde hassasiyetinde azalma

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çınlama, vertigo

Kardiyak hastalıkları

Kalp-solunum sıkıntısı, angina pectoris, bradikardi, düzensiz kalp atımı, ritim bozukluğu, çarpıntı, taşikardi, kalp hızında artma

Vasküler hastalıklar

Artmış kan basıncı, Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Nefes darlığı, astım, bronşiyal hiperaktivite, burun kanaması, boğaz iritasyonu, burun tıkanıklığı, üst solunum yolu tıkanıklığı, postnazal akıntı, aksırma, burun kuruluğu, göğüs ağrısı, boğazda ağrı,

Gastrointestinal hastalıklar

Ağız kuruluğu, özofajit, kusma, ishal, bulantı, hazımsızlık, üst karın ağrısı, karında rahatsızlık, mide rahatsızlığı, sık bağırsak hareketleri, gastrointestinal bozukluk, oral hipoestezi, oral parestezi, mide gazı

Hepato-bilier hastalıkları

Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Ürtiker, döküntü, makülopapüler döküntü, yaygın kaşıntı, kellik, deride gerilme, dermatit, eritem, anormal deri hassasiyeti, genelleşmiş kaşıntı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Sırt ağrısı, kas spazmları, kas ağrısı, eklem ağrısı, ekstremitelerde ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Böbrek ağrısı, sık idrara çıkma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Eretil işlev bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Ağrı, asteni, göğüs rahatsızlığı, yorgunluk, anormal hissetme, gergin hissetme, asabiyet, göğüs ağrısı, çevresel ödem, keyifsizlik, ilaç kalıntısı

Yaralanma, zehirlenme

Gözde yabancı cisim

Timolol

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıkları

Depresyon, kabuslar, hafıza kaybı

Sinir sistemi hastalıkları

Serebral iskemi, serebrovasküler olay, baygınlık, myasthenia gravisin belirti ve semptomlarında artış, parestezi, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, ~~kabus görme, hafıza kaybı, inme, miyastenia gravis~~

Göz hastalıkları

Konjunktivit, diplopi, göz kapağı düşmesi (*pitozis*), keratit, görme bozuklukları, gözde tahrişin belirti ve semptomları (örn., yanma, kaşınma, yaşarma, kızarıklık), göz kapağında iltihap, bulanık görme, korneal hassasiyette azalma, gözde kuruluk, korneal erezyon, çift görme

Kardiyak hastalıkları

Kalp durması, kalp yetmezliği, ritim bozukluğu, atriyoventriküler blok, bradikardi, çarpıntı, kalp hızında yavaşlama, ödem, kalp krizi

Vasküler hastalıklar

Hipotansiyon, Raynaud sendromu, soğuk eller ve ayaklar

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Solunum yetmezliği, bronkospazm, nefes darlığı, burun tıkanıklığı, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

İshal, bulantı, tat almada değişiklik, hazımsızlık, ağız kuruluğu, karın ağrısı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Kellik, döküntü, alopesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Asteni, yorgunluk, göğüs ağrısı, kas ağrısı, libidoda düşme, cinsel işlev bozukluğu

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Eğer AZARGA® göz damlası ile doz aşımı olursa, tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Elektrolit dengesizliği, asidotik durum gelişmesi ve olası santral sinir sistemi etkileri oluşabilir. Serum elektrolit seviyeleri (özellikle potasyum) ve kan pH değerleri izlenmelidir. Çalışmalar timololün kolay diyaliz edilmediğini göstermiştir.

Kazara yutulmasında beta blokajların doz aşımı semptomları bradikardi, hipotansiyon, kardiyak yetmezlik ve bronkospazmdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiglokom ilaçlar ve miyotikler

ATC kodu: S01ED51

Etki mekanizması

AZARGA® iki etkin madde içerir: brinzolamid ve timolol maleat. Bu iki bileşen yükselmiş GİB'i öncelikle aköz hümör sekresyonunu azaltarak düşürür; fakat değişik mekanizmalar aracılığıyla da bu etkiyi gösterir. Bu maddelerin birleşik etkisi, her bir bileşiğin tek başına uygulanmasına oranla ek GİB düşüşüyle sonuçlanır.

Brinzolamid, insan gözünde baskın izoenzim olan insan karbonik anhidraz II'nin (CA-II) güçlü bir inhibitörüdür. Gözde siliyer cisimde karbonik anhidrazın inhibisyonu, muhtemelen sodyum ve sıvı taşınmasında bikarbonat iyonlarının yapımının yavaşlamasını takip eden düşüş ile aköz hümör sekresyonunu azaltır.

Timolol intrinsik sempatomimetik, doğrudan miyokardiyal depresan veya membran stabilize edici aktivitesi olmayan seçici olmayan bir beta adrenerjik blokör ilaçtır. İnsanlardaki tonografi ve fluorofotometri çalışmaları, timololün baskın etkisinin azalmış aköz hümör oluşumuyla ve akış kolaylığındaki hafif artışla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir.

Klinik etkiler:

Kombinasyon tedavisinden fayda göreceği düşünülen açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu ve bazal ortalama GİB değeri 25 ila 27 mmHg arası olan hastalarda, 12 ay süreyle yapılan kontrollü bir klinik denemede, günde iki doz AZARGA®'nin ortalama GİB düşürücü etkisi 7 ila 9 mmHg arasında bulunmuştur. AZARGA® ile dorzolamid 20 mg/mL + timolol 5 mg/mL ortalama GİB düşüşü bakımından kıyaslandığında, AZARGA®'nin karşılaştırılan tıbbi üründen aşağı olmadığı tüm zaman noktalarında ve vizitlerde gözlemlenmiştir.

Açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu ve bazal ortalama GİB değeri 25 ila 27 mmHg olan hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmada, günde iki doz AZARGA®'nin ortalama GİB düşürücü etkisi 7 ila 9 mmHg arasında bulunmuştur ve bu sonuç günde iki kez 10 mg/mL dozunda verilen brinzolamidin etkisinden 3 mmHg fazla, günde iki kez 5 mg/mL dozunda verilen timololün etkisinden ise 2 mmHg daha fazladır. Çalışma süresince tüm zaman noktalarında ve vizitlerde, hem brinzolamid hem de timolol ile kıyaslandığında GİB'de istatistiksel olarak üstün bir ortalama düşüş görülmüştür.

Kontrollü üç klinik çalışmada, AZARGA® kullanımına bağlı olarak görülen oküler rahatsızlık dorzolamid 20 mg/mL + timolol 5 mg/mL ile görülenden anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Topikal oküler uygulamayı takiben, brinzolamid ve timolol korneadan emilir ve sistemik dolaşıma girer. Farmakokinetik bir çalışmada, sağlıklı deneklere AZARGA® kullanılmadan önce kararlı duruma ulaşmak için gerekli zamanın kısaltılması amacıyla, 2 hafta süresince günde iki kez oral brinzolamid (1 mg) kapsülleri verilmiştir. On üç hafta süresince günde iki kez AZARGA® uygulanmasını takiben brinzolamidin kararlı durum kırmızı kan hücresi (RBC) konsantrasyonlarının sağlandığını gösterecek şekilde brinzolamid RBC konsantrasyonlarının sırasıyla 4., 10. ve 15. haftalarda $18.8 \pm 3.29 \mu\text{mikroM}$, $18.1 \pm 2.68 \mu\text{mikroM}$ ve $18.4 \pm 3.01 \mu\text{mikroM}$ arasında değiştiği bildirilmiştir (yaklaşık $20 \mu\text{mikroM}$ 'da RBC'de CA-II satürasyonu).

AZARGA® uygulamasının ardından kararlı durumda, timololün ortalama plazma C_{maks} ve EEA_{0-12s} değerleri (C_{maks} : 0.824 ± 0.453 ng/mL; EEA_{0-12s} : 4.71 ± 4.29 ng·saat/mL), 5 mg/mL timolol uygulaması ile karşılaştırıldığında (C_{maks} : 1.13 ± 0.494 ng/mL; EEA_{0-12s} : 6.58 ± 3.18 ng·saat/mL) sırasıyla %27 ve %28 daha düşük bulunmuştur. AZARGA uygulamasının ardından düşük sistemik timolol maruziyeti klinik olarak önemli değildir. AZARGA uygulamasının ardından timololün ortalama C_{maks} değerlerine 0.79 ± 0.45 saat içerisinde ulaşılır.

Dağılım:

Brinzolamidin plazma proteinlerine bağlanması orta derecedir (yaklaşık %60). RBC'lerde CA-II'ye afinite ile ve CA-I'e daha düşük afinite ile bağlanmaları nedeniyle brinzolamid RBC'lerde birikmektedir. Aktif N-desetil metaboliti de aynı zamanda birincil olarak CA-I'e bağlandığı RBC'lerde birikir. Brinzolamid ve metabolitinin RBC ve CA'ya yönelik afinitesi düşük plazma konsantrasyonlarına neden olur

Tavşanlardaki göz dokusu dağılım verileri göstermiştir ki timolol, AZARGA® uygulamasından sonra aköz hümründe 48 saate kadar görülebilir. Kararlı durumda, timolol AZARGA uygulamasından sonra 12 saate kadar insan plazmasında ölçülebilir.

Biyotransformasyon:

Brinzolamid metabolizmasının metabolik yolları N-dealkilasyonları, O-dealkilasyonları ve N-propil yan zincirinin oksidasyonunu içerir. N-desetil brinzolamid, brinzolamidin insanlarda görülen ana metabolitidir ve brinzolamid varlığında N-desetil brinzolamid de CA-I'e bağlanarak RBC'lerde birikir. *In vitro* çalışmalar brinzolamid metabolizmasının diğer izoenzimlerin (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9) yanı sıra temel olarak CYP3A4'ü içerdiğini göstermiştir.

Timolol iki yol ile metabolize olur. Bir yol, tiadizol halkasındaki etanolamin yan zinciri serbest bırakır ve diğeri morfolin azot üzerinde etanolik yan zincirini ve azota komşu karbonil grubu olan benzeri bir ikinci yan zincir ortaya çıkarır. Timolol metabolizması birincil olarak CYP2D6 aracılıdır.

Eliminasyon:

Brinzolamid öncelikle renal yolla elimine edilir (yaklaşık %60). Dozun yaklaşık %20'si metabolit olarak idrar içinde ölçülür. Eser miktardaki (<%1) N-desmetoksipropil ve O-desmetil ile birlikte brinzolamid ve N-desetil brinzolamid idrarda bulunan baskın bileşenlerdir.

Timolol ve metabolitleri öncelikle böbreklerden atılır. Timolol dozunun yaklaşık %20'si değişmeden idrarla atılır ve geri kalanı idrarla metabolit olarak atılır. Timololün plazma $t_{1/2}$ 'si, AZARGA® uygulamasının ardından 4.8 saattir.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum

AZARGA®'nın topikal oküler uygulamasının ardından, brinzolamid sistemik olarak emilir ve karbonik anhidraz (KA) içeren dokulara dağılır. Brinzolamid'in farmakokinetiği özellikle kırmızı kan hücrelerine (RBC) KA'ya yüksek afinite ile bağlanmasından etkilenir. KA'lara bağlanma doygunluğa eriştiğinde (RBC'lerde yaklaşık 20 μ mikroM konsantrasyonlarda) dozdaki bir artış brinzolamidin RBC seviyelerinde orantısız bir artışa yol açar (doğrusal olmayan farmakokinetik).

Timolol farmakokinetiği hakkında; AZARGA®'nın topikal oküler uygulamasının ardından sistemik maruziyet, tek bir oral Timolol 20 mg uygulamasının ardından gözlemlenenen yaklaşık 100 kat daha az bir plazma konsantrasyonu olacak şekilde düşüktür. Timololün oral uygulamasını takiben (5-20 mg aralığının üstünde), tedavi gruplarının aksine doğrusal farmakokinetiği öneren

ortalama eliminasyon $t_{1/2}$ 'si dozdan bağımsızken, plazma konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alanda (EEA) doz orantılı bir artış olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Brinzolamid

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarından elde edilen klinik dışı verilere göre brinzolamid, insanlar için özel bir tehlike oluşturmaz.

6mg/kg/güne varan dozda oral brinzolamid (önerilen 28 µg/kg/gün insan günlük klinik dozunun 214 katı) alan tavşanlarda yapılan gelişimsel toksisite çalışmalarında, belirgin maternal toksisiteye rağmen fetal gelişim üzerinde etki görülmemiştir. Sıçanlarda yapılan benzer çalışmalarda, 18 mg/kg/gün doz brinzolamid (önerilen insan oftalmik dozunun 642 katı) alan hayvanların fetüslerinin sternebrasında ve kafataslarında kemikleşmede hafif azalma gözlenmiş, ancak 6 mg/kg/gün dozunda bu etki gözlenmemiştir. Bu bulgular ana hayvanlarda vücut ağırlığında artışta azalmanın yanı sıra metabolik asidoza ve fetüslerin ağırlıklarında azalmayla sonuçlanmıştır. Oral yoldan brinzolamid alan ana hayvanların yavrularında gözlenen doza bağlı fetal ağırlıkta azalma, 2 mg/kg/gün dozunda hafif (yaklaşık %5-6) ila 18 mg/kg/gün dozunda yaklaşık %14 arasındadır. Laktasyon boyunca, yavrularda advers etki gözlenmemesi seviyesi 5 mg/kg/gün'dür.

Timolol

Klinik olmayan veriler, güvenlik farmakolojisinin konvansiyonel çalışmalarına, tekrarlayan doz toksisitesine, genotoksisiteye ve karsinojenik potansiyele bağlı olarak, timolol kullanan insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir. Timolol ile yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, farelerde postnatal gelişim üzerinde herhangi bir advers etkisi olmayan gecikmiş fetal kemikleşme (14 mikrogram/kg/gün'lük klinik dozun 3500 katı veya 50 mg/kg/gün) ve tavşanlarda artmış fetal resorpsiyon (günlük klinik dozun 6400 katı veya 90 mg/kg/gün) göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Mannitol (E 421)
Karbomer 974P
Tiloksapol
Disodyum edetat
Sodyum klorür
Hidroklorik asit ve/veya sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Açıldıktan sonra 25 °C'nin altında tutularak 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Damlalığı ve beyaz polipropilen vidalı kapağı olan (DROP-TAINER), 5 mL süspansiyon içeren 8 ml’lik yuvarlak, opak, düşük yoğunluklu polietilen şişeler.

1 řiře içeren karton kutu.

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Alcon Laboratuvarları Ticaret A.ř.
Kavacık Ticaret Merkezi Kavak Sok.
No: 18 B-Blok Kat: 1 34805
Kavacık-Beykoz / İstanbul
Tel: 0216 425 68 70
Faks: 0216 425 68 80

8. RUHSAT NUMARASI

130/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.11.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ