

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml steril süspansiyon göz damlası

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 ml süspansiyon;

Brinzolamid 10 mg/ml

Timolol 5 mg/ml (6,8 mg timolol maleat'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 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. Göz pomadları en son 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® ile herhangi bir çalışma yürütülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ya da hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj 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 (Bkz. Bölüm 4.3).

AZARGA, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

0 ila 18 yaş arasındaki çocuklarda ve ergenlerde AZARGA'nın güvenilirlik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

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, kalp pili ile kontrol edilemeyen ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, belirgin kalp yetmezliği veya kardiyojenik şok.
- Şiddetli alerjik rinit
- Diğer beta-blokörlere aşırı duyarlılık
- Hiperkloremik asidoz (Bkz. Bölüm 4.2).
- Ağır böbrek yetmezliği
- Sülfonamidlere aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler

Sistemik etkiler

Brinzolamid ve timolol 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 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 bozuklukları bildirilmiştir. Ciddi reaksiyon bulguları veya aşırı duyarlılık ortaya çıkarsa bu ilacın kullanımını 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 kullanımını tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

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

Astım hastalarında bazı oftalmik beta blokörlerin kullanılmasını takiben bronkospazma bağlı ölüm de dahil olmak üzere solunum yolu rekasiyonları bildirilmiştir. AZARGA®, hafif / orta derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda ve sadece potansiyel faydanın potansiyel riskten ağır bastığı durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

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. Asit-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 kullanımını sonlandırılmalıdır.

Mental uyanıklık

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri, mental uyanıklığı 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 uyumlu 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, adrenalin gibi, sistemik beta-agonist etkileri bloke edebilir. Hasta timolol kullanıyorsa, anestezi uzmanı bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı tedavi

Timolol, diğer tıbbi ürünlerle etkileşime girebilir (Bkz. Bölüm 4.5).

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

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.

Oftalmik beta-blokörler gözde kurumaya neden olabilir. Korneal hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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. Karbonik anhidraz inhibitörleri korneal hidrasyonu etkileyebilir ve korneal dekompanseasyon ve ödeme yol açabilir. Diabetes mellitus veya kornea distrofileri gibi sorunları bulunan korneaları hasarlı hastaların dikkatle izlenmeleri önerilmektedir.

AZARGA, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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.

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 metabolizmadan sorumlu 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 parasempatomimetikler ile eş zamanlı uygulandığında, hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardi ile sonuçlanabilecek ek etki potansiyeli vardır.

Beta-blokörler, anafilaktik reaksiyonları tedavi etmek için kullanılan adrenalin yanıtını azaltabilir. Atopi veya anafilaksi geçmişi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Beta adrenerjik blokör ilaçlar kullanılırken, klonidinin aniden kesilmesine karşı oluşabilecek hipertansif reaksiyonlar güçlenebilir. Bu tıbbi ürünün klonidin ile birlikte kullanımında dikkatli olunması önerilir.

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. (Bkz. Bölüm 4.4).

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)

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

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda oftalmik brinzolamid ve timolol kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Brinzolamid ile hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, sistemik uygulamayı takiben üreme toksisitesi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). AZARGA, açık bir şekilde gerekli olmadıkça, gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Sistemik emilimin azaltılması için Bkz. Bölüm 4.2.

Topikal oküler olarak uygulanan AZARGA'nın insan gebeliği üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik çalışma yürütülmemiştir. Brinzolamid oral dozu sıçan veya tavşanlarda fetal malformasyona neden olmamış, ancak sıçanlarda fetal vücut ağırlığında azalma ve gelişimsel varyasyonlarda artış gözlenmiştir.

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 gösterilmiştir. Beta-blokörler doğuma kadar kullanıldığında yeni doğanlarda beta blokajın belirti ve semptomları (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 (Bkz. Bölüm 5.3).

Timolol anne sütüne geçmektedir. Bununla birlikte, göz damlasında timololün terapötik dozlarında, bebeklerde beta blokajın klinik semptomlarının görülmesini sağlayacak düzeyde anne sütünde bulunması muhtemel değildir. Sistemik absorpsiyonu azaltmak için, bölüm 4.2'ye bakınız.

Bununla birlikte, emzirilen çocuğa yönelik bir risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve AZARGA® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Topikal oküler olarak uygulanan AZARGA'nın insanlarda üreme yeteneği üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik çalışma yürütülmemiştir. Klinik dışı verilerde timololün oral dozlama sonrasında erkek veya kadın üreme yeteneği üzerinde hiçbir etkisi gösterilmemiştir. Brinzolamid

veya timolol ile yapılan üreme toksisitesi çalışmaları, insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir.

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, hastaların zihinsel uyanıklık ve/veya fiziksel koordinasyon gerektiren görevleri yerine getirme yetilerini bozabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle hastalara görüşleri netleşinceye ve kendilerinde bu tip sıkıntılar olmayıncaya kadar araç kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda, en sık görülen advers etkiler bulanık görme, göz tahrişi ve göz ağrısıdır ve yaklaşık %2 ila %7 hastada görülmüştür.

AZARGA® brinzolamid ve timolol (timolol maleat'a eşdeğer) içerir. Bu etkin maddelerin ayrı ayrı kullanımları ile ilişkili, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde gözlenen aşağıdaki advers olaylar rapor edilmiştir:

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.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Nazofarenjit, farenjit, sinüzit, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Beyaz kan hücresi sayısında azalma

Bilinmiyor: Kırmızı kan hücresi sayısında düşüş, kan klorüründe artış

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, anafilaksi, sistemik alerjik reaksiyonlar (anjioödem dahil), lokal ve genel döküntü, aşırı duyarlılık, ürtiker, prurit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Uykusuzluk

Bilinmiyor: Halüsünasyonlar, depresyon, hafıza kaybı, apati, depresif duygudurum, libido azalması, kabus görme, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Disguzi (Tat bozukluğu)

Bilinmiyor: Serebral iskemi, serebrovasküler olay, senkop, miyasteni gravis semptom ve belirtilerinde artış, somnolans, motor disfonksiyon, hafıza kaybı, hafıza zayıflığı, tremor, hipoestezi, aguzi, sersemlik, baş ağrısı, parestezi (uyuşma)

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme, gözde ağrı, gözde iritasyon, punktat keratit

Yaygın olmayan: Göz kuruluğu, gözde akıntı, gözde kaşıntı, oküler hiperemi, konjunktival hiperemi, gözde yabancı cisim hissi, keratit

Seyrek: Korneal erozyon, fotofobi, skleral hiperemi, lakrimasyon artışı, ön kamara sıvısında bulanıklıklar (flare), göz kapağında eritem

Bilinmiyor: Optik sinir cup/disk oranında artış, filtrasyon cerrahisi sonrası koroidal ayrılma (Bkz. Bölüm 4.4), keratit, keratopati, korneal epitel defekt, korneal epitel düzensizlik, artmış göz içi basıncı, gözde birikim, kornea boyanması, kornea ödemi, azalmış kornea duyarlılığı, konjunktivit, meibomianit, diplopi, parlama, fotopsi, azalmış görme keskinliği, görme bozukluğu, pterijyum, oküler rahatsızlık, keratokonjunktivit sikka, gözde hipoestezi, skleral pigmentasyon, subkonjunktival kist, görme bozukluğu, gözde şişme, göz alerjisi, madarozis, göz kapağı bozukluğu, göz kapağında ödem, pitozis

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Tinnitus, vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Kalp atımında azalma

Bilinmiyor: Kalp durması, kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, atriyoventriküler blok, kardiyolo-solunum sıkıntısı, angina pectoris, bradikardi, düzensiz kalp atış hızı, aritmi, çarpıntı, taşikardi, kalp hızında artış, göğüs ağrısı, ödem

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Kan basıncında düşme

Bilinmiyor: Hipotansiyon, hipertansiyon, kan basıncında yükselme, Raynaud fenomeni, el ve ayaklarda soğukluk

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük

Seyrek: Orofarengeal ağrı, rinore

Bilinmiyor: Astım, dispne, burun kanaması, bronkospazm (Ağırlıklı olarak önceden bronkospastik hastalığı olan hastalarda), bronşiyal hiperaktivite, boğaz tahrişi, burun tıkanıklığı, üst solunum yolları tıkanıklığı, postnazal akıntı, hapşırma, nazal kuruluk

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Abdominal rahatsızlık, mide rahatsızlığı, oral hipoestezi (ağız içi duyarlılığın azalması), diyare, ağızda kuruluk, bulantı, kusma, üst abdominal ağrı, abdominal ağrı, özofajit, hazımsızlık, mide rahatsızlığı, sık barsak hareketleri, gastrointestinal bozukluk, oral hipoestezi, oral parestezi, gaz

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Alopesi, eritem, prurit, döküntü, ürtiker, makulo-papüler döküntü, yaygın pruritus, deride gerginlik, dermatit, psoriasis benzeri döküntü veya psoriasis alevlenmesi

Kas, iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji, kas spazmı, artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrarda kan görülmesi

Bilinmiyor: Böbrek ağrısı, pollaküri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Erektile işlev bozukluğu, libidoda düşme, cinsel işlev bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Halsizlik

Bilinmiyor: Göğüste ağrı, yorgunluk, ağrı, asteni, halsizlik, göğüs rahatsızlığı, anormal his, sinirlilik hissi, sinirlilik, periferik ödem, ilaç kalıntısı

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kanda potasyum artışı, kanda laktat dehidrojenaz artışı

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 (Bkz. Bölüm 4.2).

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.

Timolol sistemik dolaşıma emilir. Bu durum, sistemik beta-blokör tıbbi ürünlerde görülen benzer advers reaksiyonlara neden olabilir. Listelenen advers reaksiyonlar, oftalmik beta-blokörlerin sınıfında görülen reaksiyonları içerir. Potansiyel olarak AZARGA ile ortaya çıkabilecek, bileşenlerin ayrı ayrı kullanımı ile bağlantılı ilave advers etkiler yukarıdaki tabloda yer almaktadır. Topikal oftalmik uygulamadan sonra sistemik advers reaksiyon insidansı, sistemik uygulama için olandan daha düşüktür. Sistemik absorpsiyonu düşürmek için bölüm 4.2'ye bakınız.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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-blokörlerin doz aşımı semptomları; bradikardi, hipotansiyon, kardiyak yetmezlik ve bronkospazmdir.

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 göz içi basıncını (GİB) öncelikle aköz hümör sekresyonunu azaltarak düşürürler; fakat değişik mekanizmalar aracılığıyla da bu etkilerini gösterirler. 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 bikarbonat iyonlarının yapımının yavaşlamasını takip eden sodyum ve sıvı taşınmasında 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 öncelikli etkisinin azalmış aköz hümör oluşumuyla ve akış kolaylığındaki hafif artışla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir.

Farmakodinamik etkiler:

Klinik etkiler:

Kombinasyon tedavisinden fayda göreceği düşünülen açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu olan ve bazal ortalama GİB değeri 25 ila 27 mmHg arası ölçülen hastalarda, 12 ay süreyle yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, günde iki doz AZARGA®'nın 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®'nın karşılaştırılan tıbbi üründen aşağı olmadığı tüm zaman noktalarında ve vizitlerde gözlemlenmiştir.

Açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu olan ve bazal ortalama GİB değeri 25 ila 27 mmHg ölçülen hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmada, günde iki doz AZARGA®'nın 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 daha 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 ± 3.29 mikroM, 18.1 ± 2.68 mikroM ve 18.4 ± 3.01 mikroM arasında değiştiği bildirilmiştir (yaklaşık 20 mikroM'da RBC'de CA-II saturasyonu).

AZARGA® uygulamasının ardından kararlı durumda, timololün ortalama plazma C_{maks} ve EAA_{0-12s} değerleri (C_{maks} : 0.824 ± 0.453 ng/ml; EAA_{0-12s}: 4.71 ± 4.29 ng·saat/ml), 5 mg/ml timolol uygulaması ile karşılaştırıldığında (C_{maks} : 1.13 ± 0.494 ng/ml; EAA_{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 derecelidir (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 hümede 48 saate kadar görülebilir. Kararlı durumda, timolol AZARGA uygulamasından sonra 12 saate kadar insan plazmasında ölçülebilir.

Biyotransformasyon:

Brinzolamid metabolizmasının metabolik yolları N-dealkilasyonu, O-dealkilasyonu 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 idrarda ölçülür. Eser miktardaki (<%1) N-desmetoksipropil ve O-desmetil metabolitleri 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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum ile ilgili bir veri yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Brinzolamid

Geleneksel güvenlik 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 anne hayvanlarda vücut ağırlığında artışta azalmanın yanı sıra metabolik asidozla ve fetüslerin ağırlıklarında azalmayla sonuçlanmıştır. Oral yoldan brinzolamid alan anne hayvanların yavrularında gözlenen doza bağlı fetal ağırlıkta azalma, 2 mg/kg/gün dozunda hafif (yaklaşık %5-6) ila 18 mg/kg/gün dozunda ise yaklaşık %14 olmuştur. Laktasyon boyunca, yavrularda advers etki gözlenmeme seviyesi 5 mg/kg/gün'dür.

Timolol

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

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/günlük doz) ve tavşanlarda artmış fetal resorpsiyon (günlük klinik dozun 6400 katı veya 90 mg/kg/günlük doz) 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 niteliği ve içeriği

Kutuda, damlalıklı beyaz PP vidalı kapağı olan opak PE şişede 5 ml süspansiyon.

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Kavacık / Beykoz / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/789

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

12.10.2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ