

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**AZARGA<sup>®</sup>; kapi za oči, suspenzija; 5 mg/mL + 10 mg/mL**  
**Pakovanje: boca, plastična, 1 x 5 mL**

**1. ALCON-COUVREUR N.V**

Proizvođač: **2. ALCON CUSI S.A.**

**1. Rijksweg 14, Puurs, Belgija**

Adresa: **2. c/Camil Fabra 58, El Masnou, Barcelona, Španija**

Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO ALCON PHARMACEUTICALS LTD BEOGRAD**

Adresa: **Omladinskih brigada 90a, Novi Beograd - Beograd**

## 1. IME LEKA

**AZARGA®; 5 mg/mL + 10 mg/mL; kapi za oči, suspenzija**

INN: timolol, brinzolamid

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL kapi za oči, suspenzije sadrži 5 mg timolola (u obliku timolol-maleata) i 10 mg brinzolamida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 mL kapi za oči, suspenzije sadrži 0,10 mg benzalkonijum-hlorida.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, suspenzija.

Homogena suspenzija, bele do skoro bele boje.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Smanjenje intraokularnog pritiska (IOP) kod odraslih pacijenata koji imaju glaukom otvorenog ugla ili povišeni očni pritisak kod kojih monoterapija ne pruža dovoljno sniženje intraokularnog pritiska (videti odeljak 5.1).

### 4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Upotreba kod odraslih, uključujući i starije osobe

Doza je jedna kap leka AZARGA u konjunktivalnu kesicu obolelog oka (očiju) dva puta dnevno.

Kada se primenjuje nazolakrimalna okluzija ili zatvaranje kapaka u trajanju od 2 minuta, sistemska resorpcija se smanjuje. To može dovesti do smanjenog ispoljavanja sistemskih neželjenih dejstava i do porasta lokalne aktivnosti (videti odeljak 4.4).

Ukoliko se propusti ukapavanje leka, lečenje treba nastaviti sledećom dozom kako je planirano.

Pojedinačna doza leka ne sme da bude veća od jedne kapi ukapane u obolelo oko (oči) dva puta dnevno.

---

Prilikom prelaska sa primene nekog drugog preparata za lečenje glaukoma na primenu leka AZARGA, najpre se mora prestati sa uzimanjem drugog leka, dok sa primenom leka AZARGA treba započeti dan nakon toga.

### Posebne ciljne grupe

#### *Upotreba kod dece*

Bezbednost i efikasnost leka AZARGA kod dece i adolescenata starosti od 0 do 18 godina nisu još utvrđene. Podaci nisu dostupni.

#### *Upotreba kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega*

Nisu sprovedene studije sa lekom AZARGA ili sa kapima za oči koje sadrže timolol 5 mg/mL kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre ili bubrega. Nije potrebno korigovati dozu leka kod pacijenata sa oštećenjem jetre ili kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega.

Lek AZARGA nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) ni kod pacijenata sa hiperhloremijskom acidozom (videti odeljak 4.3). Pošto se brinzolamid i njegov glavni metabolit izlučuju uglavnom putem bubrega, primena leka AZARGA je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (videti i odeljak 4.3).

Lek AZARGA se mora primenjivati s oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (videti odeljak 4.4).

### Način primene

Za okularnu upotrebu.

Pacijentu je potrebno naglasiti da dobro promućka bocu pre upotrebe. Po skidanju zatvarača, ukoliko je sigurnosni prsten olabavljen, treba ga ukloniti pre nego što se upotrebi lek.

Da bi se sprečila kontaminacija vrha boce i rastvora, voditi računa da pri ukapavanju vrh boce ne dotakne očne kapke, okolna područja ili druge površine. Pacijentu je potrebno naglasiti da bocu drži čvrsto zatvorenu kada je ne koristi.

Ukoliko je potrebno istovremeno primeniti više oftalmoloških lekova sa lokalnim dejstvom, mora se sačekati najmanje 5 minuta između aplikacije dva različita leka. Masti za oči treba staviti poslednje.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivne supstance, ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Preosetljivost na ostale beta-blokatore.
- Preosetljivost na sulfonamide (videti odeljak 4.4)
- Reaktivna bolest disajnih puteva uključujući bronhijalnu astmu, zatim podaci o bronhijalnoj astmi u anamnezi ili teški oblik hronične opstruktivne bolesti pluća.
- Sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusa, sinoatrijalni nodalni blok, atrioventrikularni blok II ili III stepena koji nije kontrolisan pejsmejerom. Srčana insuficijencija, kardiogeni šok.
- Težak oblik alergijskog rinitisa.
- Hiperhloremijska acidoza (videti odeljak 4.2).
- Teško oštećenje bubrega.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Sistemska delovanja

- Brinzolamid i timolol se resorbuju sistemski. S obzirom na to da timolol pripada grupi beta blokatora, mogu da se jave ista neželjena dejstva na kardiovaskularni, respiratorni sistem kao i ostala neželjena dejstva koja se javljaju pri sistemsnoj upotrebi beta-blokatora. Incidenca sistemskih neželjenih reakcija nakon lokalne oftalmološke primene je niža nego pri sistemsnoj primeni. O načinu smanjenja sistemske resorpcije pogledati odeljak 4.2.
- Reakcije preosetljivosti koje su zajedničke za sve derivate sulfonamida se mogu javiti kod pacijenata koji upotrebljavaju lek AZARGA, jer se on sistemski resorbuje.

##### Srčana oboljenja

Kod pacijenata koji pate od kardiovaskularnih oboljenja (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i srčana insuficijencija) i niskog krvnog pritiska, terapiju beta-blokatorima treba kritički oceniti i razmotriti terapiju drugim aktivnim supstancama. Pacijenti koji pate od kardiovaskularnih oboljenja moraju se redovno pratiti kako bi se uočili znaci pogoršanja bolesti i neželjenih reakcija.

Zbog negativnog dejstva na vreme sprovođenja impulsa, beta-blokatore treba primenjivati s oprezom kod pacijenata koji pate od AV bloka prvog stepena.

##### Vaskularni poremećaji

Kod pacijenata sa teškim poremećajima/oboljenjima periferne cirkulacije (tj. teškim formama Rejnoovog (*Raynaud's*) oboljenja ili Rejnoovog sindroma) kapi treba primenjivati s oprezom.

##### Hipertireoidizam

Beta-blokatori mogu da prikriju znake hipertireoidizma.

##### Slabost mišića

Zabeleženi su slučajevi u kojima su lekovi koji sadrže beta-adrenergičke blokatore pogoršavali slabost mišića vezanu za određene mijastenične simptome (npr. diplopija, ptoza i generalizovana slabost).

##### Respiratorna oboljenja

Zabeležene su respiratorne reakcije, uključujući i smrt usled bronhospazma kod pacijenata sa astmom, nakon primene nekih oftalmoloških beta-blokatora. Lek AZARGA treba primenjivati uz oprez, kod pacijenata sa blagom/umerenom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) i samo ako je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika za pacijenta.

##### Hipoglikemija/dijabetes

Beta-blokatore treba obazrivo primenjivati kod pacijenata sa spontanim hipoglikemijama ili kod pacijenata sa slabo regulisanim dijabetesom jer beta-blokatori mogu prikriti znake i simptome akutne hipoglikemije.

---

### Poremećaj acido-bazne ravnoteže

Lek AZARGA sadrži sulfonamid brinzolamid. Pri lokalnoj primeni mogu da se jave ista neželjena dejstva koja su svojstvena sulfonamidima. Prijavljen je poremećaj acido-bazne ravnoteže pri oralnom uzimanju inhibitora karboanhidraze. Ukoliko se jave znaci ozbiljnih reakcija ili preosetljivosti, prekinite upotrebu leka. Ovaj lek treba primenjivati s oprezom kod pacijenata kod kojih postoji povećan rizik od oštećenja bubrega zbog moguće pojave metaboličke acidoze. Ukoliko se jave znaci ozbiljnih reakcija ili preosetljivosti, prekinite upotrebu leka.

### Psihička budnost

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu umanjiti sposobnost vršenja zadataka koji zahtevaju mentalnu budnost i/ili fizičku koordinaciju. Lek AZARGA se resorbuje sistemski, pa stoga može doći do ispoljavanja navedenih efekata tokom lokalne primene.

### Anafilaktičke reakcije

Za vreme uzimanja beta-blokatora, kod pacijenata sa atopijom ili teškim anafilaktičkim reakcijama na različite alergene u istoriji bolesti, pacijent može snažnije reagovati na pomenute alergene, a terapijski odgovor na uobičajene doze adrenalina, koje se koriste u lečenju anafilaktičkih reakcija može izostati.

### Odvajanje sudovnjače

Odvajanje sudovnjače je zabeleženo tokom primene terapije za supresiju stvaranja očne vodice (npr. timololom, acetazolamidom) nakon procedure filtracije.

### Hirurška anestezija

Oftalmološki preparati koji sadrže beta-blokator mogu blokirati sistemsko dejstvo beta-agonista, npr. adrednalina. Ukoliko pacijent prima timolol, o tome treba obavestiti anesteziologa.

### Istovremena terapija sa drugim lekovima

Delovanje na intraokularni pritisak ili poznati efekti sistemske blokade beta-receptora mogu biti pojačani pri davanju timolola pacijentima koji već uzimaju beta-blokator sa sistemskim delovanjem. Reakciju takvih pacijenata treba brižljivo pratiti. Istovremena upotreba dva beta-blokatora sa lokalnim dejstvom ili dva inhibitora karboanhidraze sa lokalnim dejstvom se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Postoji mogućnost aditivnog efekta na poznate sistemske efekte inhibicije karboanhidraze kod pacijenata koji uzimaju i oralne inhibitore karboanhidraze i lek AZARGA. Istovremena primena leka AZARGA i oralnih inhibitora karboanhidraze nije ispitivana, i stoga se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

### Dejstvo na nivou oka

Postoji ograničeno iskustvo primene leka AZARGA u lečenju pacijenata sa pseudoeksfolijativnim glaukomom ili pigmentnim glaukomom. Preporučuje se oprez pri lečenju ovih pacijenata i pažljivo praćenje intraokularnog pritiska.

Lek AZARGA nije ispitivan kod pacijenata sa glaukomom zatvorenog ugla, stoga se upotreba kod tih pacijenata ne preporučuje.

Oftalmološki beta-blokatori mogu izazvati suvoću očiju. Ovaj lek se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oboljenjima rožnjače.

---

Mogući uticaj brinzolamida na funkciju endotela rožnjače nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenom rožnjačom (naročito kod pacijenata sa niskim brojem ćelija u endotelu). Pacijenti koji nose kontaktna sočiva nisu posebno ispitivani, pa je neophodno pažljivo praćenje ovih pacijenata kada se primenjuje brinzolamid, jer inhibitori karboanhidraze mogu da utiču na hidraciju rožnjače, a nošenje kontaktnih sočiva može da poveća rizik za nastanak oštećenja rožnjače. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata kod kojih je rožnjača oštećena, kao što su pacijenti sa dijabetes melitusom ili distrofijom rožnjače.

Lek AZARGA se može koristiti dok se nose kontaktna sočiva uz pažljivo praćenje (videti u nastavku podatke o benzalkonijum-hloridu).

#### Benzalkonijum-hlorid

Lek AZARGA sadrži benzalkonium-hlorid koji može dovesti do iritacije oka, a poznato je i da izaziva diskoloraciju mekih kontaktnih sočiva. Kontakt sa mekim kontaktnim sočivima se mora izbegavati. Pacijentima treba naglasiti da skinu kontaktna sočiva pre primene leka AZARGA i da sačekaju 15 minuta nakon ukapavanja doze, a pre vraćanja sočiva u oči.

Zabeleženo je da benzalkonijum-hlorid, izaziva punktifornu keratopatiju i/ili toksičnu ulcerativnu keratopatiju. Brižljivo praćenje je obavezno u slučaju pacijenata koji često ili produženo koriste lek AZARGA.

#### Oštećenje funkcije jetre

Lek AZARGA treba koristiti s oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena posebna ispitivanja interakcija leka AZARGA sa drugim lekovima.

Lek AZARGA sadrži brinzolamid, inhibitor karboanhidraze koji se resorbuje sistemski i pri lokalnoj primeni. Prijavljeni su poremećaji acidobazne ravnoteže pri oralnoj primeni inhibitora karboanhidraze. Kod pacijenata koji uzimaju lek AZARGA mora se uzeti u obzir mogućnost za nastanak interakcija.

Postoji mogućnost aditivnog efekta na poznate sistemske efekte inhibitora karboanhidraze kod pacijenata koji uzimaju i oralne inhibitore karboanhidraze i kapi za oči koje sadrže brinzolamid. Istovremena primena kapi za oči koje sadrže brinzolamid i oralnih inhibitora karboanhidraze se ne preporučuje.

Citohrom P -450 izoenzimi odgovorni za metabolizam brinzolamida uključuju CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Očekivano je da će inhibitori CYP3A4 kao što su ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir i troleandomicin inhibirati metabolizam brinzolamida preko CYP3A4. Savetuje se oprez ukoliko se inhibitori CYP3A4 daju istovremeno. Međutim, mogućnost akumulacije brinzolamida je malo verovatna jer je glavni put eliminacije preko bubrega. Brinzolamid nije inhibitor citohrom P-450 izoenzima.

Pri istovremenoj primeni kapi za oči koje sadrže beta-blokatore i peroralnim putem primenjenih blokatora kalcijumskih kanala, beta-blokatora, antiaritmika (uključujući amjodaron), glikozida digitalisa ili parasimpatomimetika i gvanetidina, postoji mogućnost aditivnog efekta koji rezultira hipotenzijom i/ili značajnom bradikardijom.

---

Beta-blokatori mogu smanjiti odgovor na adrenalin koji se koristi za lečenje anafilaktičkih reakcija. Neophodan je poseban oprez kod pacijenata sa atopijom ili anafilaksom u anamnezi (videti odeljak 4.4).

Hipertenzivne reakcije usled naglog ukidanja klonidina mogu biti potencirane pri istovremenoj primeni beta-blokatora. Pri istovremenoj upotrebi ovog leka i klonidina preporučuje se oprez.

Prijavljena je pojačana sistemska beta-blokada (npr. smanjena srčana frekvencija, depresija) u toku kombinovane terapije inhibitorima CYP2D6 (npr. hinidin, fluoksetin, paroksetin) i timololom. Preporučuje se oprez.

Beta-blokatori mogu da pojačaju hipoglikemijski efekat antidiijabetika. Beta-blokatori mogu da maskiraju znake i simptome hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Zabeležena je povremena pojava midrijaze usled istovremene primene oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefrina).

#### **4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja**

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o oftalmološkoj primeni brinzolamida i timolola kod trudnica. Studije na životinjama sa brinzolamidom su pokazale reproduktivnu toksičnost nakon sistemske primene (videti odeljak 5.3). Lek AZARGA se ne sme koristiti tokom trudnoće osim ako je to neophodno. O načinu smanjenja sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2.

Epidemiološke studije u kojima su korišćeni sistemski beta-blokatori, nisu ukazale na mogućnost malformacije ploda, ali su ukazale na rizik za intrauterini zastoj rasta kada se beta-blokatori primenjuju peroralno. Dodatno, uočeni su znaci i simptomi beta-blokade (kao što su bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) kod novorođenčadi kada su beta-blokatori primenjivani do porođaja. Ako se lek AZARGA primenjuje do porođaja, novorođenčad treba pažljivo pratiti tokom prvih dana života.

##### Dojenje

Nije poznato da li se brinzolamid prilikom okularne upotrebe izlučuje u majčino mleko. Studije na životinjama su pokazale da se brinzolamid izlučuje u mleko nakon peroralne primene, videti odeljak 5.3.

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mleko. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oči, ne očekuje se postizanje dovoljne koncentracije leka u mleku majke koja bi dovela do pojave kliničkih simptoma beta-blokade kod novorođenčeta/odojčeta. O načinu smanjenja sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2.

Međutim ne može se isključiti rizik za novorođenče/odojče. Mora se doneti odluka o prekidu dojenja ili o prekidu primene leka AZARGA, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za majku.

##### Plodnost

Ne postoje klinički podaci koji bi ukazali na uticaj brinzolamida ili timolola na plodnost kod žena ili muškaraca. Ne očekuje se uticaj na plodnost kod muškaraca ili žena pri primeni leka AZARGA.

#### 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lek AZARGA ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama.

Privremeno zamućenje vida ili drugi poremećaj vida mogu uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanje mašinama. Ukoliko dođe do zamućenja vida pri ukapavanju u oko, pacijent mora da sačeka dok se vid ne popravi pre nego što počne da upravlja motornim vozilom ili rukuje mašinama.

Inhibitori karboanhidraze mogu da umanje sposobnost obavljanja zadataka koji zahtevaju mentalnu budnost i/ili fizičku koordinaciju (videti odeljak 4.4).

#### 4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila:

U kliničkim studijama najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile su zamućenje vida, iritacija oka i bol u oku, koje su se javljale kod približno 2% do 7% pacijenata.

##### Tabelarni sažetak neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene tokom kliničkih studija i postmarketinškog praćenja leka AZARGA i pojedinačnih komponenti brinzolamida i timolola. Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi, neželjene reakcije su razvrstane prema ozbiljnosti, opadajućim redom.

| Klasifikacija sistema organa               | Preporučeni termini prema MedDRA-i  |
|--|---|
| Infekcije i infestacije                    | <u>Nepoznato:</u> nazofaringitis <sup>3</sup> , faringitis <sup>3</sup> , sinuzitis <sup>3</sup> , rinitis <sup>3</sup>   |
| Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema | <u>Nepoznato:</u> smanjen broj crvenih krvnih zrnaca <sup>3</sup> , povećana koncentracija hlorida u krvi <sup>3</sup>  |
| Imunološki poremećaji                      | <u>Nepoznato:</u> anafilaksa <sup>2</sup> , sistemske alergijske reakcije uključujući angioedem <sup>2</sup> , lokalizovani i generalizovani svrab <sup>2</sup> , preosetljivost <sup>1</sup> , urtikarija <sup>2</sup> , pruritus <sup>2</sup>   |
| Poremećaji metabolizma i ishrane           | <u>Nepoznato:</u> hipoglikemija <sup>2</sup>  |
| Psihijatrijski poremećaji                  | <u>Povremeno:</u> insomnija <sup>1</sup><br><u>Nepoznato:</u> 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><br><u>Nepoznato:</u> cerebralna ishemija <sup>2</sup> , cerebrovaskularni akcident <sup>2</sup> , sinkopa <sup>2</sup> , pojačani znaci i simptomi mijastenije gravis <sup>2</sup> , somnolencija <sup>3</sup> , motorna 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 na nivou oka                             | <p>Često: zamućen vid<sup>1</sup>, bol u oku<sup>1</sup>, iritacija oka<sup>1</sup>,</p> <p><u>Povremeno</u>: erozija kornee<sup>1</sup>, punktiformni keratitis<sup>1</sup>, fotofobija<sup>1</sup>, suvoća oka<sup>1</sup>, sekrecija iz oka<sup>1</sup>, svrab oka<sup>1</sup>, osećaj stranog tela u oku<sup>1</sup>, hiperemija oka<sup>1</sup>, hiperemija sklere<sup>1</sup>, pojačano suzenje<sup>1</sup>, pozitivan Tyndall-ov fenomen u prednjoj očnoj komori (<i>anterior chamber flare</i>)<sup>1</sup>, hiperemija konjunktive<sup>1</sup>, eritem očnih kapaka<sup>1</sup></p> <p><u>Nepoznato</u>: povećan odnos ekskavacije i optičkog diska (<i>optic nerve cup/disc ratio</i>)<sup>3</sup>, horoidalno odvajanje nakon filtracione hirurgije<sup>2</sup> (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza), keratitis<sup>2,3</sup>, keratopatija<sup>3</sup>, oštećenje epitela kornee<sup>3</sup>, povišen intraokularni pritisak<sup>3</sup>, depoziti u oku<sup>3</sup>, prebojenost rožnjače<sup>3</sup>, edem kornee<sup>3</sup>, smanjena osetljivost kornee<sup>2</sup>, konjunktivitis<sup>3</sup>, meibomianitis<sup>3</sup>, diplopija<sup>2,3</sup>, zaslepljenost pri jakom svetlu<sup>3</sup>, fotopsija<sup>3</sup>, smanjena oštrina vida<sup>3</sup>, oštećenje vida<sup>1</sup>, pterigijum<sup>3</sup>, osećaj nelagodnosti u oku<sup>3</sup>, <i>keratoconjunctivitis sicca</i><sup>3</sup>, hipoestezija oka<sup>3</sup>, pigmentacija sklere<sup>3</sup>, subkonjunktivalna cista<sup>3</sup>, poremećaj vida<sup>3</sup>, otok oka<sup>3</sup>, alergija oka<sup>3</sup>, madaroz<sup>3</sup>, poremećaj očnih kapaka<sup>3</sup>, edem očnih kapaka<sup>1</sup>, ptoza<sup>2</sup></p> |
| Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu       | <u>Nepoznato</u> : vrtoglavica <sup>3</sup> , tinitus <sup>3</sup>   |
| Kardiološki poremećaji                              | <u>Nepoznato</u> : srčani zastoj <sup>2</sup> , srčana insuficijencija <sup>2</sup> , kongestivna srčana insuficijencija <sup>2</sup> , A-V blok <sup>2</sup> , kardiorespiratorni distres <sup>3</sup> , angina pektoris <sup>3</sup> , bradikardija <sup>2,3</sup> , nepravilan rad srca <sup>3</sup> , aritmija <sup>2,3</sup> , palpitacije <sup>2,3</sup> , tahikardija <sup>3</sup> , ubrzan rad srca <sup>3</sup> , bol u grudima <sup>2</sup> , edem <sup>2</sup>  |
| Vaskularni poremećaji                               | <u>Povremeno</u> : snižen krvni pritisak <sup>1</sup><br><u>Nepoznato</u> : hipotenzija <sup>2</sup> , hipertenzija <sup>3</sup> , povišen krvni pritisak <sup>1</sup> , Rejnoov fenomen <sup>2</sup> , hladne šake i stopala <sup>2</sup>   |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | <u>Povremeno</u> : kašalj <sup>1</sup><br><u>Nepoznato</u> : bronhospazam <sup>2</sup> (uglavnom kod pacijenata koji su i ranije patili od bronhospazama), dispneja <sup>1</sup> , astma <sup>3</sup> , epistaksa <sup>1</sup> , bronhijalna hiperaktivnost <sup>3</sup> , iritacija grla <sup>3</sup> , nazalna kongestija <sup>3</sup> , kongestija gornjeg dela respiratornog trakta <sup>3</sup> , slivanje sekreta iz nosa u grlo <sup>3</sup> , kijanje <sup>3</sup> , suvoća nosa <sup>3</sup>  |

|   |  |
|---|--|
| Gastrointestinalni poremećaji                           | <u>Nepoznato</u> : povraćanje <sup>2,3</sup> , bol u gornjem delu abdomena <sup>1</sup> , bol u abdomenu <sup>2</sup> , dijareja <sup>1</sup> , suvoća usta <sup>1</sup> , mučnina <sup>1</sup> , zapaljenje jednjaka <sup>3</sup> , dispepsija <sup>2,3</sup> , nelagodnost u abdomenu <sup>3</sup> , nelagodnost u želucu <sup>3</sup> , često pražnjenje creva <sup>3</sup> , gastrointestinalni poremećaji <sup>3</sup> , oralna hipoestezija <sup>3</sup> , oralna parestezija <sup>3</sup> , flatulencija <sup>3</sup> |
| Hepatobilijarni poremećaji                              | <u>Nepoznato</u> : Poremećaji u vrednostima funkcionalnih testova jetre <sup>3</sup>   |
| Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva              | <u>Nepoznato</u> : urtikarija <sup>3</sup> , makulo-papularni osip <sup>3</sup> , generalizovani pruritus <sup>3</sup> , zategnutost kože <sup>3</sup> , dermatitis <sup>3</sup> , alopecija <sup>1</sup> , osip u vidu psorijaze ili pogoršanje psorijaze <sup>2</sup> , osip <sup>1</sup> , eritem <sup>1</sup>  |
| Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva | <u>Nepoznato</u> : mialgija <sup>1</sup> , grčevi u mišićima <sup>3</sup> , artralgijska <sup>3</sup> , bol u leđima <sup>3</sup> , bol u ekstremitetima <sup>3</sup>  |
| Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema         | <u>Nepoznato</u> : bol u bubrežima <sup>3</sup> , polakiurija <sup>3</sup>   |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki      | <u>Nepoznato</u> : erektilna disfunkcija <sup>3</sup> , seksualna disfunkcija <sup>2</sup> , smanjenje libida <sup>2</sup>   |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene            | <u>Nepoznato</u> : bol u grudima <sup>1</sup> , bol <sup>3</sup> , zamor <sup>1</sup> , astenija <sup>2,3</sup> , slabost <sup>3</sup> , nelagodnost u grudima <sup>3</sup> , abnormalan osećaj <sup>3</sup> , nervoza <sup>3</sup> , razdražljivost <sup>3</sup> , periferni edem <sup>3</sup> , zaostajanje leka <sup>3</sup>  |
| Laboratorijska ispitivanja                              | <u>Povremena</u> : povišena vrednost kalijuma u krvi <sup>1</sup> , povišena vrednost laktat-dehidrogenaze u krvi <sup>1</sup>   |

1 – neželjene reakcije zabeležene pri primeni leka AZARGA

2 – dodatne neželjene reakcije zabeležene pri monoterapiji timololom

3 – dodatne neželjene reakcije zabeležene pri monoterapiji brinzolamidom

Opis pojedinih neželjenih reakcija:

Disgeuzija (gorak ili neobičan ukus u ustima nakon ukapavanja) je često prijavljivana sistemska neželjena reakcija povezana sa uzimanjem leka AZARGA u toku kliničkih studija. Verovatno je izazvana prolaskom kapi za oči u nazofarinks preko nazolakrimalnog kanala i pripisuje se brinzolamidu. Okluzija nazolakrimalnog kanala ili pažljivo zatvaranje očnog kapka nakon ukapavanja leka mogu da pomognu u smanjenju navedenog efekta (videti odeljak 4.2).

Lek AZARGA sadrži brinzolamid, sulfonamidski inhibitor karboanhidraze sa sistemskom resorpcijom.

Gastrointestinalna, dejstva na nervni sistem, hematološka, bubrežna i metabolička dejstva su uglavnom povezana sa sistemskim inhibitorima karboanhidraze. Ista vrsta neželjenih reakcija koja se može pripisati oralnim inhibitorima karboanhidraze može se javiti prilikom lokalne primene leka.

Timolol se resorbuje u sistemsku cirkulaciju. To može dovesti do sličnih neželjenih reakcija kao kod primene sistemskih beta-blokatora. Navedene neželjene reakcije obuhvataju reakcije zabeležene u klasi oftalmoloških beta-blokatora. Dodatne neželjene reakcije povezane sa upotrebom pojedinačnih komponenti koje se eventualno mogu pojaviti tokom primene leka AZARGA navedene su u gornjoj tabeli. Pojava sistemskih neželjenih reakcija nakon lokalne oftalmološke upotrebe niža je nego u slučaju sistemske primene. O načinu smanjenja sistemske

---

resorpcije, videti odeljak 4.2.

#### Pedijatrijska populacija

Lek AZARGA se ne preporučuje, kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### 4.9. Predoziranje

Ukoliko slučajno progutate kapi, simptomi predoziranja beta blokatorima mogu obuhvatati bradikardiju, hipotenziju, srčanu insuficijenciju i bronhospazam.

Ukoliko dođe do predoziranja kapima za oči AZARGA, lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno. Zbog prisustva brinzolamida se mogu javiti disbalans elektrolita, razvoj acidoze i mogući efekti na centralni nervni sistem. Trebalo bi pratiti koncentracije elektrolita u serumu (posebno kalijum) kao i Ph vrednost krvi. Studije su pokazale da se timolol slabo uklanja dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji deluju na oko; Lekovi u terapiji glaukoma i miotici

**ATC kod:** S01ED51

#### Mehanizam dejstva

Lek AZARGA sadrži dve aktivne supstance: brinzolamid i timolol-maleat. Ove dve aktivne supstance snižavaju povišen intraokularni pritisak prvenstveno smanjenjem sekrecije očne vodice, ali različitim mehanizmima dejstva. Kombinovani efekat ove dve aktivne supstance rezultuje dodatnim smanjenjem IOP u poređenju sa svakom komponentom pojedinačno.

---

Brinzolamid je snažan inhibitor karboanhidraze II (CA-II) koja je preovlađujući izo-enzim u oku. Inhibicija karboanhidraze u cilijarnim procesima oka smanjuje sekreciju očne vodice, verovatno usporavanjem formiranja bikarbonatnih jona i posledičnim smanjenjem transporta natrijuma i tečnosti.

Timolol je neselektivni adrenergički blokator koji nema intrinzično simpatomimetičko dejstvo, nije direktni depresor funkcije srca niti deluje kao stabilizator membrane. Tonografska i fluorofotometrijska ispitivanja kod ljudi pokazuju da je predominantno dejstvo timolola povezano sa smanjenjem stvaranja očne vodice i neznatnim porastom oticanja očne vodice.

### Farmakodinamsko dejstvo

#### *Klinički efekti:*

U kontrolisanoj kliničkoj studiji u kojoj su tokom 12 meseci praćeni pacijenti sa glaukomom otvorenog ugla ili okularnom hipertenzijom, koji po mišljenju istraživača mogu imati korist od kombinovane terapije, i koji su imali početnu srednju vrednost IOP od 25 do 27 mmHg, prosečna vrednost sniženja IOP kapima AZARGA pri doziranju dva puta dnevno je bilo 7 do 9 mmHg. Dokazana je neinferiornost leka AZARGA u poređenju sa dorzolamidom 20 mg/mL + timololom 5 mg/mL u prosečnom smanjenju (sniženju) IOP tokom svih merenja (u svim vremenskim tačkama, pri svim kontrolnim pregledima).

U šestomesečnoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla ili okularnom hipertenzijom sa početnom srednjom vrednošću IOP od 25 do 27 mmHg, prosečno sniženje IOP kapima AZARGA datim dva puta dnevno bilo je 7 do 9 mmHg, a to je do 3 mmHg veće sniženje nego sa 10 mg/ml brinzolamida ukapavanog dva puta dnevno i do 2 mmHg veće nego sa 5 mg/ml timolola datog dva puta dnevno. Statistički značajno prosečno sniženje IOP je uočeno u poređenju i sa brinzolamidom i sa timololom tokom svih merenja u toku studije.

U tri kontrolisane kliničke studije, osećaj nelagodnosti u oku posle ukapavanja leka AZARGA bio je znatno manji nego pri primeni dorzolamida 20 mg/mL + timolola 5 mg/mL.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija:

Posle lokalne okularne primene, brinzolamid i timolol se resorbuju preko rožnjače u sistemsku cirkulaciju. U farmakokinetičkim studijama, zdravi dobrovoljci su primali brinzolamid (1 mg) oralno dva puta dnevno u toku 2 nedelje da bi se skratilo vreme za postizanje ravnotežnog stanja pre početka ukapavanja leka AZARGA. Posle doziranja leka AZARGA dva puta dnevno u toku 13 nedelja, koncentracija brinzolamida u crvenim krvnim zrnima (RBC) iznosila je u proseku  $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$ ,  $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$  i  $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$  u 4., 10. i 15. nedelji, što ukazuje da se održava stanje ravnoteže koncentracija brinzolamida u crvenim krvnim zrnima.

U stanju ravnoteže, nakon ukapavanja leka AZARGA, prosečne vrednosti  $C_{\text{max}}$  i  $\text{PIK}_{0-12\text{h}}$  timolola su 27% i 28% niže ( $C_{\text{max}}$ :  $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/mL}$ ;  $\text{PIK}_{0-12\text{h}}$ :  $4,71 \pm 4,29 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ), u poređenju sa primenom 5 mg/mL timolola ( $C_{\text{max}}$ :  $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/mL}$ ;  $\text{PIK}_{0-12\text{h}}$ :  $6,58 \pm 3,18 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ). Niža sistemska izloženost timololu nakon primene leka AZARGA nije klinički značajna. Nakon primene leka AZARGA prosečna  $C_{\text{max}}$  timolola je postignuta za  $0,79 \pm 0,45$  sati.

### Distribucija:

Vezivanje za proteine plazme je umereno (oko 60%). Brinzolamid se distribuira u crvena krvna zrnca zbog jakog afiniteta za CA-II i manjeg stepena za CA-I. Njegov aktivni metabolit N-desetil takođe se akumulira u eritrocite gde se primarno vezuje za CA-I. Afinitet brinzolamida i metabolita za eritrocite i tkivni CA rezultuje niskim koncentracijama u plazmi. Podaci o distribuciji u okularnom tkivu kod kunića pokazuju da se timolol može meriti u očnoj vodici do 48 sati nakon primene leka AZARGA. U stanju ravnoteže, timolol se detektuje u ljudskoj plazmi i do 12 sati nakon primene leka AZARGA.

#### Biotransformacija

Metabolički putevi u metabolizmu brinzolamida uključuju N-dealkilovanje, O-dealkilovanje i oksidaciju njegovog N-propil bočnog lanca. N-desetil brinzolamid je glavni metabolit brinzolamida koji se stvara kod ljudi, i takođe se vezuje za CA-I u prisustvu brinzolamida i akumulira se u eritrocitima. *In vitro* studije pokazuju da metabolizam brinzolamida uglavnom uključuje CYP3A4 kao i najmanje 4 druga izozima (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9).

Timolol ima dva metabolička puta. Jedan put daje etanolaminski bočni lanac na tiadiazolnom prstenu i drugi koji daje etanolni bočni lanac na azotu morfolina i drugi slični bočni lanac sa karbonilnom grupom vezanom za azot. Metabolizam timolola je posredovan primarno putem CYP2D6.

#### Eliminacija

Brinzolamid se primarno eliminiše renalnom ekskrecijom (približno 60%). Oko 20% doze izluči se urinom u obliku metabolita. Brinzolamid i N-desetil-brinzolamid su preovladavajuće komponente u urinu, uz prisustvo N-desmetoksipiril i O-desmetil metabolita u tragovima (<1%).

Timolol i njegovi metaboliti se primarno izlučuju preko bubrega. Oko 20% doze timolola se izlučuje putem urina u nepromenjenom obliku, a ostatak u obliku metabolita. Vrednost  $t_{1/2}$  za timolol u plazmi je 4,8 sati posle primene leka AZARGA.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

#### Brinzolamid

Preklinički podaci bazirani na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza, ispitivanju genotoksičnosti i karcinogenog potencijala brinzolamida, nisu ukazali da postoji poseban rizik kod ljudi.

Razvojne studije toksičnosti kod kunića sa oralnim dozama brinzolamida do 6 mg/kg/dan (214 puta više od preporučene oftamološke doze u kliničkoj primeni od 28 µg/kg/dan) nisu pokazale bilo kakvo dejstvo na fetalni razvoj uprkos značajnog toksičnog dejstva na majku. Slične studije na pacovima pokazale su blago smanjenu osifikaciju lobanje i sternuma fetusa majki koje su dobijale brinzolamid u dozama od 18 mg/kg/dan (642 puta više od preporučene dnevne kliničke doze), ali ne i pri dozama od 6 mg/kg/dan.

Ovi nalazi zabeleženi su pri dozama koje su izazivale metaboličku acidozu sa smanjenom telesnom masom kod majki i smanjenom telesnom masom fetusa. Smanjenje telesne mase fetusa povezano sa dozom zabeleženo je kod okota majki koje su oralno dobijale brinzolamid, u rasponu od blagog smanjenja (oko 5-6%) pri dozi od 2 mg/kg/dan, do skoro 14% pri dozama od 18 mg/kg/dan. U toku laktacije, doza koja nije dovela do nastanka neželjenih dejstava kod potomstva iznosila je 5 mg/kg/dan.

---

### Timolol

Pretklinički podaci bazirani na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza, ispitivanju genotoksičnosti i karcinogenog potencijala timolola, nisu ukazali da postoji poseban rizik kod ljudi. Ispitivanje reproduktivne toksičnosti sa timololom ukazuje na usporenu fetalnu osifikaciju kod pacova, iako nije bilo neželjenih dejstava na postnatalni razvoj (pri dozi 50 mg/kg/dan ili 3500 puta većim dozama od dnevne kliničke doze od 14 µg/kg/dan), kao i povećanu fetalnu resorpciju kod kunića (pri 90 mg/kg/dan ili dozama 6400 puta većim od dnevne kliničke doze).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

benzalkonijum-hlorid;  
manitol (E421);  
karbopol 974P;  
tiloksapol;  
dinatrijum-edetat;  
natrijum-hlorid;  
hlorovodonična kiselina i/ili natrijum-hidroksid (za korekciju pH);  
voda, prečišćena.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 2 godine.  
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 4 nedelje.

### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje je neprovidna boca od polietilena niske gustine sa kapaljkom, zatvorena polipropilenskim zatvaračem sa navojem.  
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bocu (5 mL kapi za oči, suspenzije) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga**

---

---

**uputstva za rukovanje lekom)**

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal odložiti u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO ALCON PHARMACEUTICALS LTD BEOGRAD, Omladinskih brigada 90a, Novi Beograd - Beograd

**8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

4458/2010/12

*Broj poslednje obnove dozvole:*

515-01-02413-15-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

07.10.2010.

*Datum poslednje obnove dozvole:*

01.02.2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktobar, 2015.