

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml suspensie bevat 10 mg brinzolamide en 5 mg timolol (als timololmaleaat).

Hulpstof met bekend effect

Eén ml suspensie bevat 0,10 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie (oogdruppels)

Witte tot gebroken witte egale suspensie, pH 7.2 (bij benadering).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van de intraoculaire druk (IOD) bij volwassenen met open-kamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie waarbij monotherapie onvoldoende daling van de intraoculaire druk geeft (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen, inclusief ouderen

De dosis is één druppel AZARGA in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen) tweemaal daags.

De systemische absorptie wordt verminderd wanneer nasolacrimale occlusie wordt toegepast of wanneer het ooglid wordt gesloten. Hierdoor kunnen systemische bijwerkingen verminderen en kan de lokale werkzaamheid toenemen (zie rubriek 4.4).

Als een dosis wordt vergeten, dient de behandeling volgens schema voortgezet te worden met de volgende dosis. De dosis mag niet hoger zijn dan tweemaal daags één druppel in het (de) aangedane oog (ogen).

Wanneer een ander oftalmisch geneesmiddel tegen glaucoom wordt vervangen door AZARGA, moet het gebruik van het andere geneesmiddel worden stopgezet en de volgende dag met AZARGA worden begonnen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van AZARGA bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Lever- en nierfunctiestoornissen

Er is geen onderzoek verricht met AZARGA of timolol 5 mg/ml oogdruppels bij patiënten met lever-of nierfunctiestoornissen. Een dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met leverfunctiestoornissen of bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen.

AZARGA is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten met hyperchloremische acidose (zie rubriek 4.3). Aangezien brinzolamide en zijn belangrijkste metabolieten voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, is AZARGA gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden als AZARGA wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Patiënten moeten de instructie krijgen het flesje vóór gebruik goed te schudden. Na verwijdering van de dop, moet de veiligheidsring, als deze los is, worden verwijderd voor gebruik van het geneesmiddel.

Om besmetting van de druppelteller en de suspensie te voorkomen, moet er op gelet worden dat de druppelteller niet in contact komt met de oogleden, het omringende gedeelte of andere oppervlakken. Instrueer patiënten het flesje goed te sluiten wanneer het niet wordt gebruikt.

Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen met een tussenperiode van minimaal 5 minuten worden toegediend. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Overgevoeligheid voor andere bètablokkers.
- Overgevoeligheid voor sulfonamiden (zie rubriek 4.4).
- Reactieve luchtwegaandoeningen waaronder astma bronchiale of een anamnese van astma bronchiale, of ernstige chronische obstructieve longziekte.
- Sinus bradycardie, sick-sinus syndroom, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok niet gereguleerd door een pacemaker. Manifest hartfalen, cardiogene shock.
- Ernstige allergische rhinitis
- Hyperchloremische acidose (zie rubriek 4.2).
- Ernstige nierfunctiestoornissen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten

- Brinzolamide en timolol worden systemisch geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge blokkerende component, timolol, kunnen dezelfde cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als bij systemische bèta-adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan na systemische toediening. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.
- Gezien de systemische absorptie kunnen patiënten die AZARGA gebruiken overgevoelighedsreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale

necrolyse (TEN), vertonen die met sulfonamidederivaten worden gezien. Op het moment van het voorschrijven moeten patiënten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Indien tekenen van ernstige reacties of overgevoeligheid voorkomen, moet het gebruik van AZARGA onmiddellijk worden stopgezet.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (zoals coronaire hartziekte, Prinzmetal angina pectoris en hartfalen) en hypotensie moet kritisch worden nagegaan of behandeling met bètablokkers aangewezen is en behandeling met andere werkzame bestanddelen moet overwogen worden. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen of bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd, moeten bètablokkers met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Bloedvataandoeningen

Patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/aandoeningen (te weten ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Hyperthyreoïdie

Bètablokkers kunnen de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren.

Spierzwakte

Er is gemeld dat bèta-adrenerge blokkerende geneesmiddelen de spierzwakte kunnen versterken bij bepaalde myasthenie symptomen (vb. diplopie, ptose en algemene zwakte).

Ademhalingsstelselaandoeningen

Ademhalingsstelselreacties, met inbegrip van overlijden door bronchospasmen bij patiënten met astma, zijn waargenomen na toediening van sommige oftalmische bètablokkers. AZARGA moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een lichte/matige chronische obstructieve pulmonaire aandoening (COPD) en alleen wanneer de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Hypoglykemie/diabetes

Bètablokkers moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met spontane hypoglykemieën of aan patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Zuur/base-balansverstoringen

AZARGA bevat brinzolamide, een sulfonamide. Dezelfde bijwerkingen die toegeschreven worden aan sulfonamiden kunnen optreden na topische toediening. Verstoringen van de zuur/base-balans zijn gemeld met orale koolzuuranhydraseremmers. Aangezien dit geneesmiddel metabole acidose kan veroorzaken, is voorzichtigheid geboden als het gebruikt wordt bij patiënten met een risico op een nierfunctiestoornis. Het gebruik van dit geneesmiddel dient gestaakt te worden wanneer tekenen van ernstige reacties of overgevoeligheid zich voordoen.

Mentale oplettendheid

Orale koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen verminderen om taken uit te voeren die mentale oplettendheid en/of fysieke coördinatie vereisen. AZARGA wordt systemisch geabsorbeerd en daarom zou dit kunnen voorkomen bij topische toediening.

Anafylactische reacties

Patiënten met een anamnese van atopie of van ernstige anafylactische reacties op uiteenlopende allergenen kunnen tijdens het gebruik van bètablokkers gevoeliger zijn voor herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en kunnen niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline gebruikt voor de behandeling van anafylactische reacties.

Choroïdloslating

Choroïdloslating is gerapporteerd na toediening van geneesmiddelen die kamerwater verminderen (zoals timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Anesthesie tijdens chirurgie

Oftalmische bètablokkerende middelen kunnen de systemische bèta-agonistische effecten van bijvoorbeeld adrenaline blokkeren. De anaesthesist moet geïnformeerd worden wanneer de patiënt timolol gebruikt.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen worden versterkt als timolol aan patiënten wordt gegeven die reeds een systemische bèta-blokker gebruiken. De reactie van deze patiënten moet nauwlettend in de gaten worden gehouden. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers of twee lokale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Er is kans op een additief effect op de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremmers bij patiënten die orale koolzuuranhydraseremmers en AZARGA gebruiken. De gelijktijdige toediening van AZARGA en orale koolzuuranhydraseremmers is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Oculaire effecten

Er is beperkte ervaring met AZARGA bij de behandeling van patiënten met pseudoexfoliatief glaucoom of pigmentglaucoom. Dergelijke patiënten dienen met de nodige voorzichtigheid te worden behandeld en nauwlettende controle van de IOD wordt aanbevolen.

AZARGA is niet onderzocht bij patiënten met nauwe-kamerhoekglaucoom en het gebruik wordt niet aanbevolen bij deze patiënten.

Oftalmische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Patiënten met een aandoening van de cornea moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

De mogelijke rol van brinzolamide op de corneale endotheelfunctie werd niet onderzocht bij patiënten met gecompromitteerde corneae (voornamelijk in patiënten met een laag aantal endotheelcellen). In het bijzonder patiënten die contactlenzen dragen werden niet bestudeerd en zorgvuldige controle van deze patiënten bij gebruik van brinzolamide wordt aanbevolen, aangezien koolzuuranhydraseremmers de corneale hydratatie kunnen beïnvloeden. Dit kan leiden tot een corneadecompensatie en oedeem en het dragen van contactlenzen kan het risico voor de corneae vergroten. Zorgvuldige controle van patiënten met gecompromitteerde corneae, zoals patiënten met diabetes mellitus of corneale dystrofie, wordt aanbevolen.

Patiënten die contactlenzen dragen, mogen AZARGA gebruiken als ze zorgvuldig gecontroleerd worden (zie verder onder ‘benzalkoniumchloride’).

Benzalkoniumchloride

AZARGA bevat benzalkoniumchloride, dat het oog kan irriteren en waarvan bekend is dat het zachte contactlenzen kan verkleuren. Contact met zachte contactlenzen dient te worden vermeden.

De patiënten moeten geïnstrueerd worden vóór toediening van AZARGA hun contactlenzen te verwijderen en 15 minuten te wachten na indruppeling van de dosis voordat zij hun contactlenzen weer inzetten.

Er werd ook gerapporteerd dat benzalkoniumchloride keratitis punctata en/of toxische ulceratieve keratopathie veroorzaakt. Nauwlettend toezicht is vereist bij frequent of langdurig gebruik.

Leverfunctiestoornissen

Voorzichtigheid is geboden als AZARGA wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar specifieke geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met AZARGA.

AZARGA bevat brinzolamide, een koolzuuranhydraseremmer, en alhoewel het topisch wordt toegediend, wordt het systemisch geabsorbeerd. Verstoringen van de zuur-base balans werden gerapporteerd bij orale koolzuuranhydraseremmers. Er moet rekening worden gehouden met de kans op interacties bij patiënten die AZARGA krijgen toegediend.

Bij patiënten die een orale koolzuuranhydraseremmer krijgen met brinzolamide oogdruppels, bestaat de mogelijkheid op een additief effect van de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremming. Gelijktijdige toediening van oogdruppels die brinzolamide bevatten en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

De cytochroom P-450 iso-enzymen verantwoordelijk voor het metabolisme van brinzolamide omvatten CYP3A4 (hoofdzakelijk), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9. Het is te verwachten dat CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir en troleandomycine het metabolisme van brinzolamide via CYP3A4 zullen remmen. Voorzichtigheid is aangewezen wanneer gelijktijdig CYP3A4-remmers worden toegediend. Accumulatie van brinzolamide is echter niet waarschijnlijk omdat renale eliminatie de belangrijkste route is. Brinzolamide is geen remmer van de cytochrome P-450 iso-enzymen.

Er bestaat een kans op additieve effecten die leiden tot hypotensie en/of duidelijke bradycardie wanneer een oftalmische oplossing met een bètablokker gelijktijdig wordt gebruikt met orale calciumkanaalblockers, bèta-adrenerge blokkerende middelen, anti-arrhythmica (inclusief amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphicomimetica, guanethidine.

Bètablokkers kunnen de respons verlagen op adrenaline die wordt gebruikt om anafylactische reacties te behandelen. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of anafylaxie is extra voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

De hypertensieve reactie na plotseling stoppen van clonidine kan worden versterkt bij gebruik van bètablokkers. Voorzichtigheid is geboden als dit geneesmiddel samen met clonidine wordt gebruikt.

Bij gelijktijdige behandeling met CYP2D6-remmers (zoals kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol is een krachtigere systemische bètablokkade (zoals vertraagde hartslag, depressie) waargenomen. Voorzichtigheid is geboden.

Bètablokkers kunnen het hypoglykemisch effect van antidiabetica verhogen en de tekenen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie rubriek 4.4).

Mydriasis als gevolg van het gelijktijdig gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine) werd af en toe gerapporteerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van oftalmisch brinzolamide en timolol bij zwangere vrouwen. Dierstudies met brinzolamide hebben reproductietoxiciteit aangetoond na systemische toediening, zie rubriek 5.3. AZARGA mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Epidemiologisch onderzoek toonde geen misvormende effecten aan. Wanneer bètablokkers oraal worden toegediend is echter een risico op remming van de intra-uteriene groei waargenomen. Bovendien zijn tekenen en symptomen van bètablokkade (zoals bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) bij de neonat waargenomen wanneer bètablokkers werden toegediend tot aan de bevalling. Als AZARGA wordt toegediend tot aan de bevalling moet de neonat tijdens zijn/haar eerste levensdagen nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of oftalmisch brinzolamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Dierstudies hebben aangetoond dat brinzolamide in de moedermelk wordt uitgescheiden na orale toediening, zie rubriek 5.3.

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses timolol in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat de hoeveelheid in de moedermelk voldoende is om klinische symptomen van bètablokkade bij het kind te veroorzaken. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Toch kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met AZARGA moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek uitgevoerd om de effecten van topisch oculaire toediening van Azarga op de vruchtbaarheid bij de mens te beoordelen.

Niet-klinische gegevens tonen van zowel brinzolamide als timolol geen effecten aan op de vruchtbaarheid van de man of vrouw na orale toediening. Er worden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid verwacht bij gebruik van AZARGA.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

AZARGA heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Als de patiënt na het indruppelen wazig ziet, moet hij/zij wachten tot het gezichtsvermogen weer is hersteld alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

Koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen verminderen om taken uit te voeren die mentale oplettendheid en/of fysische coördinatie vereisen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies waren de meest gerapporteerde bijwerkingen wazig zicht, oogirritatie en oogpijn, die optraden bij ongeveer 2 tot 7% van de patiënten.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische studies en postmarkeringcontrole met AZARGA en de afzonderlijke bestanddelen brinzolamide en timolol. Ze zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	MedDRA voorkeursterm (v. 18.0)
Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Niet bekend</u> : nasofaryngitis ³ , faryngitis ³ , sinusitis ³ , rinitis ³
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Soms</u> : verlaagde witte bloedceltelling ¹ <u>Niet bekend</u> : verminderde hoeveelheid rode bloedcellen ³ , verhoogde hoeveelheid chloride in het bloed ³
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Niet bekend</u> : anafylaxie ² , anafylactische shock ¹ , systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem ² , gelokaliseerde en gegeneraliseerde uitslag ² , overgevoeligheid ¹ , urticaria ² , pruritus ²
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Niet bekend</u> : hypoglykemie ²
Psychische stoornissen	<u>Zelden</u> : insomnia ¹ <u>Niet bekend</u> : hallucinaties ² , depressie ¹ , geheugenverlies ² , apathie ³ , depressieve stemming ³ , verminderd libido ³ , nachtmerries ^{2,3} , nervositeit ³
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Vaak</u> : dysgeusie ¹ <u>Niet bekend</u> : cerebrale ischemie ² , cerebrovasculair accident ² , syncope ² , verergering van de tekenen en symptomen van myasthenia gravis ² , slaperigheid ³ , motorische disfunctie ³ , amnesie ³ , geheugenstoornis ³ , paresthesie ^{2,3} , tremor ³ , hypo-esthesie ³ , ageusie ³ , duizeligheid ¹ , hoofdpijn ¹
Oogaandoeningen	<u>Vaak</u> : keratitis punctata ¹ , wazig zicht ¹ , oogpijn ¹ , oogirritatie ¹ <u>Soms</u> : keratitis ^{1,2,3} , droog oog ¹ , fluoresceïne hoornvlieskleuring aanwezig ¹ , oogafscheiding ¹ , pruritus aan het oog ¹ , gevoel dat er iets in het oog zit ¹ , oculaire hyperemie ¹ , conjunctivale hyperemie ¹ <u>Zelden</u> : corneale erosie ¹ , flare in de voorste oogkamer ¹ , fotofobie ¹ , meer traanvorming ¹ , sclerale hyperemie ¹ , erytheem aan het ooglid ¹ , schilferige ooglidrand ¹ <u>Niet bekend</u> : verhoogde cup/disc-ratio van de oogzenuw ³ , choroïdale loslating na filtratiechirurgie ² (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), keratopathie ³ , defect van het cornea-epitheel ³ , aandoening van het cornea-epitheel ³ , verhoogde intra-oculaire druk ³ , afzetting op het oog ³ , verkleuring van de cornea ³ , cornea-oedeem ³ , verminderde corneagevoeligheid ² , conjunctivitis ³ , meibomianitis ³ , diplopie ^{2,3} , glare ³ , fotopsie ³ , verminderde gezichtsscherpte ³ , verminderd zicht ¹ , pterygium ³ , oculair ongemak ³ , keratoconjunctivitis sicca ³ , hypo-esthesie van het oog ³ , sclerale pigmentatie ³ , subconjunctivale cyste ³ , visuele stoornissen ³ , zwelling van het oog ³ , oogallergie ³ , madarose ³ , ooglidstoornis ³ , oedeem van het ooglid ¹ , ptose ²

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<u>Niet bekend</u> : vertigo ³ , tinnitus ³
Hartaandoeningen	<u>Vaak</u> : hartfrequentie verlaagd ¹ <u>Niet bekend</u> : hartstilstand ² , hartfalen ² , congestief hartfalen ² , atrioventriculair blok ² , cardiorespiratoire uitputting ³ , angina pectoris ³ , bradycardie ^{2,3} , onregelmatige hartslag ³ , aritmie ^{2,3} , palpaties ^{2,3} , tachycardie ³ , versnelde hartslag ³ , pijn op de borst ² , oedeem ²
Bloedvataandoeningen	<u>Soms</u> : verlaagde bloeddruk ¹ <u>Niet bekend</u> : hypotensie ² , hypertensie ³ , verhoogde bloeddruk ¹ , fenomeen van Raynaud ² , koude handen en voeten ²
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Soms</u> : hoesten ¹ <u>Zelden</u> : orofaryngeale pijn ¹ , rhinorroe ¹ <u>Niet bekend</u> : bronchospasmen ² (voornamelijk bij patiënten met een bestaande bronchospastische aandoening), dyspneu ¹ , astma ³ , epistaxis ¹ , bronchiale hyperactiviteit ³ , irritatie van de keel ³ , nasale congestie ³ , congestie van de bovenste luchtwegen ³ , postnasale drip ³ , niezen ³ , nasale droogte ³
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Niet bekend</u> : braken ^{2,3} , hoge buikpijn ¹ , buikpijn ² , diarree ¹ , droge mond ¹ , misselijkheid ¹ , oesofagitis ³ , dyspepsie ^{2,3} , abdominaal ongemak ³ , maagklachten ³ , frequente ontlasting ³ , gastro-intestinale aandoening ³ , orale hypo-esthesie ³ , orale paraesthesie ³ , flatulentie ³
Lever- en galaandoeningen	<u>Niet bekend</u> : abnormale leverwaarden ³
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Niet bekend</u> : Stevens-Johnson-syndroom (SJS) / toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4), urticaria ³ , maculo-papulaire uitslag ³ , generaliseerde pruritus ³ , strakke huid ³ , dermatitis ³ , alopecia ¹ , psoriasisachtige huiduitslag of verergering van psoriasis ² , huiduitslag ¹ , erytheem ¹
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<u>Niet bekend</u> : myalgie ¹ , spierspasmen ³ , artralgie ³ , rugpijn ³ , pijn in een extremitet ³
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>Soms</u> : bloed aanwezig in urine ¹ <u>Niet bekend</u> : nierpijn ³ , pollakiurie ³
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<u>Niet bekend</u> : erectiele disfunctie ³ , seksuele disfunctie ² , verminderd libido ²
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Soms</u> : malaise ^{1,3} <u>Niet bekend</u> : pijn op de borst ¹ , pijn ³ , vermoeidheid ¹ , asthenie ^{2,3} , ongemak ter hoogte van de borst ³ , zich zenuwachtig voelen ³ , prikkelbaarheid ³ , perifeer oedeem ³ , medicatieresidu ³
Onderzoeken	<u>Soms</u> : kalium in het bloed verhoogd ¹ , lactaatdehydrogenase in het bloed verhoogd ¹

¹ bijwerking waargenomen met Azarga

² bijkomende bijwerkingen waargenomen met monotherapie met timolol

³ bijkomende bijwerkingen waargenomen met monotherapie met brinzolamide

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dysgeusie (bittere of vreemde smaak in de mond na indruppeling) was een frequent gerapporteerde systemische bijwerking die in verband werd gebracht met het gebruik van AZARGA tijdens klinische studies. Het wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de passage van de oogdruppels in de nasofarynx via het nasolacrimale kanaal en is toe te schrijven aan brinzolamide. Nasolacrimale occlusie of het zachtjes sluiten van het ooglid na indruppeling kan helpen om de incidentie van dit effect te beperken (zie rubriek 4.2).

AZARGA bevat brinzolamide, een sulfonamideremmer van koolzuuranhydrase, die systemisch wordt geabsorbeerd. Effecten op het maagdarmsstelsel, op het zenuwstelsel en hematologische, renale en metabole effecten worden gewoonlijk in verband gebracht met systemische

koolzuuranhydraseremmers. Gelijksortige bijwerkingen als die worden toegeschreven aan orale koolzuuranhydraseremmers kunnen voorkomen bij topische toediening.

Timolol wordt systemisch geabsorbeerd. Hierdoor kunnen vergelijkbare bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. De bijwerkingen die hieronder genoemd worden, bevatten de reacties waargenomen binnen de klasse van oftalmische bètablokkers. Bijkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van de individuele bestanddelen die mogelijk kunnen voorkomen met AZARGA zijn vermeld in bovenstaande tabel. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan na systemische toediening. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Pediatrie patiënten

AZARGA wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij een accidentele inname zijn de mogelijke symptomen van overdosering door de bètablokkade bradycardie, hypotensie, hartfalen en bronchospasme.

In geval er zich een overdosering met AZARGA oogdruppels voordoet, moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. Brinzolamide kan verstoring van de elektrolytenbalans, ontwikkeling van acidose en mogelijke effecten op het zenuwstelsel veroorzaken. De elektrolytenconcentraties in het serum (in het bijzonder van kalium) en pH-waarden in het bloed moeten worden gecontroleerd. Studies hebben aangetoond dat timolol niet gemakkelijk door middel van dialyse kan worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oogmiddelen, antiglaucompreparaten en miotica, ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

AZARGA bevat twee actieve bestanddelen: brinzolamide en timololmaleaat. Deze twee bestanddelen verlagen een verhoogde IOD hoofdzakelijk door de secretie van kamerwater te reduceren. Zij doen dit echter via een verschillend werkingsmechanisme. Het gecombineerde effect van de twee actieve bestanddelen zorgt voor een additionele IOD-verlaging vergeleken met ieder bestanddeel afzonderlijk.

Brinzolamide is een krachtige remmer van humaan koolzuuranhydrase II (CA-II), het meest voorkomende iso-enzym in het oog. De inhibitie van koolzuuranhydrase in de ciliaire processen van het oog, vermindert de afscheiding van kamerwater, waarschijnlijk door de vorming van bicarbonaationen te vertragen, met een vermindering van natrium-en vloeistoftransport als gevolg.

Timolol is een niet-selectieve adrenerge blokker die geen intrinsiek sympathicomimetisch, direct myocardonderdrukkend of membraanstabilerend effect heeft. Uit tonografisch en fluorofotometrisch

onderzoek bij de mens blijkt dat de belangrijkste werking is gerelateerd aan verminderde kamerwaterproductie en een lichte toename van de uitstroom.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

In een 12 maanden durende gecontroleerde klinische studie bij patiënten met open-kamerglaucoom of oculaire hypertensie, die volgens de onderzoeker voordeel zouden kunnen hebben bij een combinatietherapie en een gemiddelde IOD-uitgangswaarde hadden van 25 tot 27 mmHg, was het gemiddelde IOD-verlagend effect van een tweemaal daagse dosis AZARGA 7 tot 9 mmHg. Bij alle meetpunten gedurende alle onderzoeksdagen werd de non-inferioriteit op de gemiddelde IOD-reductie van AZARGA ten opzichte van dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml aangetoond.

In een 6 maanden durende gecontroleerde klinische studie bij patiënten met open-kamerglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde IOD-uitgangswaarde van 25 tot 27 mmHg, was het gemiddelde IOD-verlagend effect bij een tweemaal daagse dosis AZARGA, 8 tot 9 mmHg. Dit was tot 3 mmHg hoger dan een tweemaal daagse dosis brinzolamide van 10 mg/ml en tot 2 mmHg hoger dan een tweemaal daagse dosis timolol van 5 mg/ml. Een statistisch superieure reductie in gemiddelde IOD ten opzichte van zowel brinzolamide als timolol werd waargenomen op alle meetpunten en onderzoeksdagen tijdens de studie.

In drie gecontroleerde klinische studies was het oculair ongemak na indruppeling van AZARGA significant lager dan dat van dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na topische oculaire toediening worden brinzolamide en timolol geabsorbeerd door de cornea en komen terecht in de systemische circulatie. In een farmacokinetische studie, ontvingen gezonde proefpersonen voordat gestart werd met de toediening van AZARGA, oraal tweemaal daags brinzolamide (1 mg) gedurende 2 weken om de tijd te reduceren die nodig is om steady-state te bereiken. Na een tweemaal daagse dosering van AZARGA gedurende 13 weken, was de gemiddelde concentratie brinzolamide in rode bloedcellen (RBC) $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ en $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ na respectievelijk 4, 10 en 15 weken. Dit toont aan dat de steady state RBC concentratie van brinzolamide gehandhaafd bleef.

Na toediening van AZARGA gedurende steady state, was de gemiddelde C_{max} in plasma en de $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ van timolol 27% respectievelijk 28% lager (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$) in vergelijking met de toediening van 5 mg/ml timolol (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). De lagere systemische blootstelling aan timolol na toediening van AZARGA is klinisch niet relevant. Na toediening van AZARGA werd de gemiddelde C_{max} van timolol bereikt na $0,79 \pm 0,45$ uur.

Distributie

De eiwitbinding van brinzolamide in plasma is matig (ongeveer 60%). Brinzolamide accumuleert in RBCs vanwege zijn hoge affiniteit aan CA-II en in mindere mate aan CA-I te binden. De actieve N-desethyl metaboliet accumuleert ook in RBCs, waar het voornamelijk bindt aan CA-I. De affiniteit van brinzolamide en zijn metaboliet voor RBC en CA in weefsel resulteert in lage plasma-concentraties.

Distributiegegevens in oogweefsel van konijnen tonen aan dat timolol in kamerwater gemeten kan worden tot 48 uur na toediening van AZARGA. Bij steady-state concentraties kan timolol tot 12 uur na toediening van AZARGA gemeten worden in humaan plasma.

Biotransformatie

Bij de metabolisatie-routes voor het metaboliseren van brinzolamide zijn N-dealkylatie, O-dealkylatie en oxidatie van de N-propyl zijketen betrokken. N-desethyl brinzolamide is de voornaamste metaboliet van brinzolamide die in de mens gevormd wordt. In aanwezigheid van brinzolamide bindt N-desethyl brinzolamide ook aan CA-I en accumuleert in RBCs. *In vitro* studies tonen aan dat bij de metabolisatie van brinzolamide hoofdzakelijk CYP3A4 betrokken is alsmede ten minste vier andere isoenzymen (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9).

Timolol wordt via twee routes gemetaboliseerd. Eén route geeft een ethanolaminezijketen op de thiadiazolring en de andere geeft een ethanolzijketen op de morfolinestikstof en een tweede vergelijkbare zijketen met een carbonylgroep naast de stikstof. De metabolisatie van timolol wordt voornamelijk verzorgd door CYP2D6.

Eliminatie

Brinzolamide wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden (ongeveer 60%). Ongeveer 20% van de dosis werd in de urine teruggevonden als metaboliet. Brinzolamide en N-desethyl-brinzolamide zijn de voornaamste bestanddelen die in de urine gevonden worden, samen met sporenconcentraties van (< 1%) N-desmethoxypropyl en O-desmethyl metabolieten.

Timolol en zijn metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Ongeveer 20% van een dosis timolol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De rest wordt in de urine uitgescheiden in de vorm van metabolieten. De plasmahalfwaardetijd van timolol is 4,8 uur na toediening van AZARGA.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Brinzolamide

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen voor brinzolamide. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, en oogirritatie na topische toediening.

Ontwikkelingstoxiciteitsstudies bij konijnen met een orale doses brinzolamide tot 6 mg/kg/dag (214 keer de aanbevolen dagelijkse klinische dosis van 28 µg/kg/dag) lieten geen effect zien op de foetale ontwikkeling, ondanks significante maternale toxiciteit. Vergelijkbare studies bij ratten resulteerden in een geringe vermindering in ossificatie van de schedel en sternebrae van foetussen van moederdieren bij brinzolamide doses van 18 mg/kg/dag (642 keer de aanbevolen dagelijkse klinische dosis), maar niet bij doses van 6 mg/kg/dag. Deze bevindingen werden gezien bij doses die metabole acidose veroorzaakten met een afname in de groei van het lichaamsgewicht van het moederdier en een afname van het gewicht van de foetus. Dosis-gerelateerde afnamen in het gewicht van de foetus werden geobserveerd in jongen van moederdieren die brinzolamide oraal kregen toegediend, variërend van een lichte afname (ongeveer 5-6%) bij 2 mg/kg/dag tot bijna 14% bij 18 mg/kg/dag. Tijdens lactatie was de maximale dosering waarbij geen bijwerkingen optraden bij de jongen 5 mg/kg/dag.

Timolol

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen voor timolol. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, en oogirritatie na topische toediening. In reproductietoxiciteitsstudies met timolol werd een vertraagde foetale ossificatie bij ratten aangetoond, echter zonder bijwerkingen op de postnatale ontwikkeling (bij 50 mg/kg/dag of 3.500 keer de dagelijkse klinische dosis van 14 µg/kg/dag) en een toegenomen foetale resorptie bij konijnen (bij 90 mg/kg/dag of 6.400 keer de dagelijkse klinische dosis).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Mannitol (E421)
Carbopol 974P
Tyloxapol
Dinatriumedetaat
Natriumchloride
Zoutzuur en/of natriumhydroxide (voor het instellen van de pH)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rond flesje van 5 ml uit ondoorzichtig polyethyleen van lage dichtheid met een druppelteller en een witte polypropyleen schroefdop met 5 ml suspensie

Kartonnen doosje met 1 of 3 flesjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/482/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 november 2008

Datum van laatste verlenging: 26 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11 oktober 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).