

AZARGA

M R F

Novartis

Ögondroppar, suspension 10 mg/ml + 5 mg/ml
(Vit till benvit homogen suspension, pH cirka 7,2)

Medel mot glaukom

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Brinzolamid

Timolol

ATC-kod:

S01ED51

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-10-11.

Indikationer

Sänkning av intraokulärt tryck (IOP) hos vuxna patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension då monoterapi ej gett en tillräcklig sänkning av det intraokulära trycket (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Överkänslighet mot andra betablockerare.
- Överkänslighet mot sulfonamider (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Reaktiv luftvägssjukdom, inklusive bronkialastma, bronkialastma i anamnesen eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuka sinus-syndromet, sinoatriellt block, atrioventrikulärt block av grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker. Icke kompenserad hjärtinsufficiens och kardiogen chock.
- Svår allergisk rinit.
- Hyperkloremisk acidosis (se avsnitt Dosering).
- Gravyt nedsatt njurfunktion.

Dosering

Dosering

Vuxna och äldre

Dosen är en droppe Azarga i konjunktivalsäcken i det (de) påverkade ögat (ögonen) två gånger dagligen.

Vid användning av nasolakrimal ocklusion eller slutning av ögonlocken reduceras den systemiska absorptionen. Detta kan

leda till en minskning av de systemiska biverkningarna och en ökad lokal verkan (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Om en dos glöms bort bör behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat. Dosen bör inte överstiga en droppe två gånger dagligen i det påverkade ögat (ögonen).

När Azarga ersätter ett annat glaukomläkemedel, bör det första läkemedlet utsättas och behandling med Azarga insättas dagen därpå.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Azarga för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Inga studier med Azarga eller timolol ögondroppar 5 mg/ml har utförts på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion eller för patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning.

Azarga har inte studerats på patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eller på patienter med hyperkloremisk acidosis (se avsnitt Kontraindikationer). Eftersom brinzolamid och dess huvudmetabolit huvudsakligen utsöndras via njurarna, är Azarga därför kontraindicerat för patienter med grav njurfunktionsnedsättning (se avsnitt Kontraindikationer).

Azarga skall användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Administreringssätt

För okulär användning.

Patienter skall instrueras att skaka flaskan noga före användning. Om säkerhetskragen är lös när hatten avlägsnats, ska kragen tas bort innan produkten används.

För att förhindra kontamination av droppspetsen och suspensionen skall försiktighet iakttas, så att droppspetsen inte kommer i kontakt med ögonlocken, kringliggande områden eller andra ytor. Instruera patienten att förvara flaskan väl tillsluten då den inte används.

Om fler än ett ögonläkemedel används skall läkemedlen tillföras med åtminstone 5 minuters mellanrum.

Ögonsalvor skall tillföras sist.

Varningar och försiktighet

Systemeffekter

- Brinzolamid och timolol absorberas systemiskt. Beroende på den betaadrenerga blockerande komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära, pulmonella och andra biverkningar som ses med systemiska betablockerare uppträda. Incidensen av systemiska biverkningar efter topikal administrering i ögat är lägre än vid systemisk administrering. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt Dosering.

- Överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) som har rapporterats för sulfonamidderivat kan uppkomma hos patienter som får Azarga eftersom det absorberas systemiskt. Vid förskrivningstillfället bör patienterna informeras om tecken och symtom samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppkommer ska Azarga omedelbart sättas ut.

Hjärtsjukdomar

Hos patienter med hjärt-kärlsjukdomar (t.ex. kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni bör behandling med betablockerare bedömas kritiskt och behandling med andra aktiva substanser övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar bör observeras avseende tecken på förvärrande av dessa sjukdomar och biverkningar.

På grund av dess negativa effekt på överledningstiden bör betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med första gradens hjärtblock.

Kärlsjukdomar

Patienter med svåra perifera cirkulationsstörningar/sjukdomar (dvs. svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

Hypertyreoidism

Betablockerare kan även maskera tecknen på hypertyreoidism.

Muskelsvaghet

Läkemedel med betaadrenerg blockerande effekt har rapporterats förstärka muskelsvaghet som är förenlig med vissa myastenisymtom (t.ex. diplopi, ptos och generaliserad svaghet).

Respiratoriska sjukdomar

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkialspasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare.

Azarga bör användas med försiktighet till patienter med lindrig/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om nyttan uppväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter som drabbas av spontan hypoglykemi eller patienter med labil diabetes, eftersom betablockerare kan maskera tecknen och symtomen på akut hypoglykemi.

Syra-/basstörningar

Azarga innehåller brinzolamid, en sulfonamid. Samma biverkningar som sulfonamider ger upphov till kan förekomma även efter lokal tillförsel. Syra-basrubbingar har rapporterats med orala karbanhydrashämmare. Detta läkemedel skall användas med försiktighet till patienter med risk för nedsatt njurfunktion på grund

av den möjliga risken för metabol acidosis. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder skall detta läkemedel utsättas.

Mental vakenhet

Perorala karbanhydrashämmare kan försämra förmågan att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination. Azarga absorberas systemiskt och därför kan detta uppkomma vid topikal administration.

Anafylaktiska reaktioner

Patienter med atopi eller svåra anafylaktiska reaktioner (mot en rad allergener) i anamnesen som behandlas med betablockerare kan reagera starkare på upprepade provokationer med sådana allergener och svarar eventuellt inte på den normaldos av adrenalin som används vid behandling av anafylaktiska reaktioner.

Koroidal avlossning

Koroidal avlossning har rapporterats vid administrering av medel som minskar inflödet av kammarvatten (t.ex. timolol och acetazolamid) efter filteringsprocedurer.

Kirurgisk anestesi

Betablockerande ögonpreparat kan blockera systemiska betaagonisteffekter, t.ex. av adrenalin. Narkosläkaren måste informeras när patienter får timolol.

Samtidig behandling

Effekten på det intraokulära trycket eller de kända effekterna av systemisk betablockad kan potentieras när timolol ges till patienter som redan behandlas med en systemisk betablockerare.

Behandlingseffekten hos dessa patienter bör observeras noga. Samtidig användning av två topikala betareceptorblockerare eller två lokala karbanhydrashämmare rekommenderas ej (se avsnitt Interaktioner).

Det finns risk för en additiv effekt på de kända systemiska effekterna av karbanhydrashämning hos patienter som får en peroral karbanhydrashämmare och Azarga. Den samtidiga administreringen av Azarga och perorala karbanhydrashämmare har inte undersökts och rekommenderas ej (se avsnitt Interaktioner).

Ögoneffekter

Erfarenheten av behandling med Azarga till patienter med pseudoexfoliativt glaukom och pigmentglaukom är begränsad. Vid behandling av dessa patienter bör försiktighet iakttas och patienternas ögontryck bör kontrolleras noggrant.

Azarga har inte studerats på patienter med trångvinkelglaukom och användning vid denna indikation rekommenderas inte.

Oftalmiska betablockerare kan ge torra ögon. Patienter med hornhinnesjukdomar bör behandlas med försiktighet.

Den eventuella påverkan av brinzolamid på korneal endotelfunktion har inte studerats på patienter med skadad kornea (speciellt patienter med lågt antal endotelceller). Patienter som

använder kontaktlinser har inte studerats specifikt, och dessa patienter bör därför följas noggrant under behandling med brinzolamid, eftersom karbanhydrashämmare kan påverka korneal hydrering. Detta kan leda till korneal dekomensation och kornealt ödem och användning av kontaktlinser kan öka risken för kornea. Patienter med skadad kornea, som t. ex. patienter med diabetes mellitus eller korneal dystrofi, bör följas noga.

Azarga kan användas under kontaktlinsanvändning förutsatt noggranna kontroller (se nedan under "Bensalkoniumklorid").

Bensalkoniumklorid

Azarga innehåller bensalkoniumklorid, som kan orsaka irritation och missfärgning av mjuka kontaktlinser. Kontakt med mjuka kontaktlinser bör därför undvikas. Patienterna måste instrueras att ta ut kontaktlinserna före användning av Azarga och att vänta 15 minuter efter instillationen innan kontaktlinserna sätts in igen. Bensalkoniumklorid har även rapporterats orsaka punktuell keratopati och/eller toxisk ulcerös keratopati. Det krävs noggranna kontroller vid frekvent eller långvarigt bruk.

Nedsatt leverfunktion

Azarga skall användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion .

Interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Azarga.

Azarga innehåller brinzolamid, en karbanhydrashämmare som absorberas systemiskt även om den tillförs lokalt.

Syra-basförändringar har rapporterats efter behandling med perorala karbanhydrashämmare. Risken för interaktioner skall beaktas hos patienter som erhåller Azarga.

Det finns risk för en additiv effekt på de kända systemiska effekterna av karbanhydrashämning hos patienter som får en peroral karbanhydrashämmare och brinzolamidögondroppar. Samtidig administrering av ögondroppar som innehåller brinzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas ej.

De cytokrom P-450 isoenzymer som ansvarar för metabolismen av brinzolamid innefattar CYP3A4 (huvudsakligen), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C9. Det kan förväntas att CYP3A4-inhibitorer som ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir och troleandomycin hämmar metabolismen av brinzolamid via CYP3A4. Om CYP3A4-inhibitorer ges samtidigt som brinzolamid bör försiktighet iakttas.

Ackumulation av brinzolamid är dock osannolik då brinzolamid huvudsakligen utsöndras renalt. Brinzolamid hämmar inte cytokrom P-450 isoenzymer.

Det föreligger en risk för additiva effekter resulterande i hypotension och/eller uttalad bradykardi när oftalmisk betablockerande lösning används tillsammans med orala kalciumantagonister, betablockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanetidin.

Betablockerare kan minska reaktionen på adrenalin som används för att behandla anafylaktiska reaktioner. Särskild försiktighet bör iakttas när det gäller patienter med atopi eller anafylaxi i anamnesen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Den hypertensiva reaktionen på plötsligt utsättande av klonidin kan förstärkas av betablockerare. Försiktighet rekommenderas när detta läkemedel används samtidigt med klonidin.

Förstärkt systemisk betablockad (t.ex. minskad hjärtfrekvens och depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin och paroxetin) och timolol. Försiktighet rekommenderas.

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av antidiabetika. Betablockerare kan maskera tecken och symptom på hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Mydriasis på grund av samtidig användning av oftalmiska betablockerare och adrenalin (epinefrin) har rapporterats i vissa fall.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med oftalmiskt brinzolamid och timolol saknas. Djurstudier med brinzolamid har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk tillförsel, se avsnitt Prekliniska uppgifter. Azarga skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt Dosering.

Epidemiologiska studier har inte tytt på någon fosterskadande effekt, men visar en risk för intrauterin tillväxtretardation när

betablockerare administreras peroralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Om Azarga administreras fram till förlossningen måste det nyfödda barnet övervakas noga under de första levnadsdagarna.

Amning

Det är okänt om oftalmiskt brinzolamid utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att brinzolamid utsöndras i mjölk efter oral tillförsel, se avsnitt Prekliniska uppgifter.

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock osannolikt att det skulle finnas tillräckliga mängder i bröstmjölken för att framkalla kliniska symtom på betablockad hos spädbarnet. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt Dosering.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Azarga efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga studier har genomförts för att utvärdera effekten av topikal okulär administrering av Azarga på fertiliteten hos människa.

Icke-kliniska data visar inga effekter av vare sig brinzolamid eller timolol på manlig eller kvinnlig fertilitet efter oral dosering. Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet förutses på grund av användningen av Azarga.

Trafik

Azarga har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Övergående dimsyn eller andra synstörningar kan uppstå, vilka kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som får dimsyn vid tillförseln måste vänta tills synen klarnat innan de kör bil eller använder maskiner.

Karbanhydrashämmare kan försämra förmågan att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar var de vanligaste biverkningarna dimsyn, ögonirritation och ögonsmärta, vilka uppkom hos cirka 2 % till 7 % av patienterna.

Biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier och övervakning efter godkännandet för försäljning av Azarga och de enskilda komponenterna brinzolamid och timolol. De klassificeras i enlighet med följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga

($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Av MedDRA rekommenderad term (v. 18.0)
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens: nasofaryngit ³ , faryngit ³ , sinuit ³ , rinit ³
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: minskat antal vita blodkroppar ¹ Ingen känd frekvens: minskat antal röda blodceller ³ , förhöjd mängd klorid i blodet ³
Immunsystemet	Ingen känd frekvens: anafylaxi ² , anafylaktisk chock ¹ , systemiska allergiska reaktioner inklusive angioödem, ² lokaliserat och generaliserat utslag ² , överkänslighet ¹ , urtikaria ² , prurit ²
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens: hypoglykemi ²
Psykiska störningar	Sällsynta: insomni ¹ Ingen känd frekvens: hallucinationer ² , depression ¹ , minnesförlust ² , apati ³ , sänkt

	stämningssläge ³ , nedsatt libido ³ , mardrömmar ^{2,3} , nervositet ³
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: dysgeusi ¹ Ingen känd frekvens: cerebral isc hemi ² , cerebrovaskulär skada ² , s ynkope ² , förvärrade tecken och symtom på myasthenia gravis ² , s omnolens ³ , motorisk dysfunktion ³ , amnesi ³ , nedsatt minne ³ , pare stesi ^{2,3} , tremor ³ , hypoestesi ³ , ag eusi ³ , yrsel ¹ , huvudvärk ¹
Ögon	Vanliga: punktuell keratit ¹ , dimsyn ¹ , ögonsmärta ¹ , ögonirritation ¹ Mindre vanliga: keratit ^{1,2,3} , torra ögon ¹ , färgning av kornea ¹ , ögo nsekretion ¹ , ögonklåda ¹ , främmandekroppskänsla i ögonen ¹ , okulär hyperemi ¹ , konj unktival hyperemi ¹ Sällsynta: korneal erosion ¹ , "flar e" i främre kammaren ¹ , ljuskänslighet ¹ , ökat tårflöde ¹ , skleral hyperemi ¹ , ögonlockserytem ¹ , skorpbildning i ögonlockskanten ¹

	Ingen känd frekvens: ökat cup/disk-förhållande i synnerven³, koroidal avlossning efter filtrationskirurgi² (se avsnitt Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet), keratopati³, korneal epiteldefekt³, korneal epitelstörning³, förhöjt intraokulärt tryck³, precipitat i ögat³, korneal färgning³, kornealt ödem³, nedsatt korneal känslighet², konjunktivit³, meibomianit³, diplopi^{2, 3}, bländning³, fotopsi³, nedsatt synskärpa³, synnedsättning¹, pterygium³, obehag i ögat³, keratoconjunctivitis sicca³, hypoestesi i ögat³, skleral pigmentering³, subkonjunktival cysta³, synstörning³, ögonsvullnad³, ögonallergi³, madaros³, ögonlocksstörning³, ögonlocksödem¹, ptos²
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens: vertigo ³ , tinnitus ³
Hjärtat	

	Vanliga: långsammare hjärtfrekvens¹ Ingen känd frekvens: hjärtstillestånd², hjärtsvikt², kongestiv hjärtsvikt², atrioventrikulärt block², kardiorespiratorisk svikt³, angina pectoris³, bradykardi^{2,3}, oregelbunden hjärtfrekvens³, arytm^{2,3}, palpitationer^{2,3}, takykardi³, förhöjd hjärtfrekvens³, bröstsmärta², ödem²
Blodkärl	Mindre vanliga: sänkt blodtryck¹ Ingen känd frekvens: hypotoni², hypertoni³, förhöjt blodtryck¹, Raynauds fenomen², kalla händer och fötter²
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga: hosta¹ Sällsynta: orofaryngeal smärta¹, rinorré¹ Ingen känd frekvens: bronkialspasm² (främst hos patienter med befintlig bronkospastisk sjukdom), dyspné¹, astma³, näsblod¹, bronkial hyperaktivitet³, svalgirritation³, nästäppa³, täppta övre luftvägar

	³ , postnasalt dropp ³ , nysning ³ , torrhet i näsan ³
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens: kräkning ^{2,3} , smärta i övre delen av buken ¹ , buksmärta ² , diarré ¹ , muntorrhet ¹ , illamående ¹ , esofagit ³ , dyspepsi ^{2,3} , magbesvär ³ , magobehag ³ , täta tarmtömningar ³ , gastrointestinal störning ³ , oral hypoestesi ³ , oral parestesi ³ , flatulens ³
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens: avvikande resultat på leverfunktionstest ³
Hud och subkutan vävnad	<u>Ingen känd frekvens</u> : Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt Varningar och försiktighet), urtikaria ³ , makulopapulärt utslag ³ , generaliserad klåda ³ , stramande hud ³ , dermatit ³ , alopeci ¹ , psoriasisliknande utslag eller exacerbation av psoriasis ² , utslag ¹ , erytem ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	

	Ingen känd frekvens: myalgi ¹ , muskelspasmer ³ , artralgi ³ , ryggsmärta ³ , smärta i extremitet ³
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga: blod i urinen ¹ Ingen känd frekvens: njursmärta ³ , pollakiuri ³
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens: erektil dysfunktion ³ , sexuell dysfunktion ² , nedsatt libido ²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga: allmän sjukdomskänsla ^{1,3} Ingen känd frekvens: bröstsmärta ¹ , smärta ³ , utmattning ¹ , asteni ^{2,3} , obehag i bröstet ³ , nervositet ³ , irritabilitet ³ , perifert ödem ³ , läkemedelsrester ³
Undersökningar	Mindre vanliga: förhöjt blodkalium ¹ , förhöjt blodlaktatdehydrogenas ¹

¹ biverkningar som observerats för Azarga

² ytterligare biverkningar som observerats med timololmonoterapi

³ ytterligare biverkningar som observerats med brinzolamidmonoterapi

Beskrivning av vissa biverkningar

Dysgeusi (bitter eller ovanlig smak i munnen efter tillförseln) var en vanligt förekommande systembiverkan förknippad med behandling med Azarga under de kliniska studierna. Förändringen orsakas troligen av passage av ögondropparna till nasofarynx via den nasolakrimala kanalen och anses bero på brinzolamid.

Nasolakrimal ocklusion eller försiktigt slutande av ögonlocket efter instillationen kan minska incidensen av denna biverkan (se också avsnitt Dosering).

Azarga innehåller brinzolamid, som är en sulfonamidhämmare av karbanhydras, vilken absorberas systemiskt. Gastrointestinala, centralnervösa, hematologiska, renala och metabola effekter förknippas vanligen med systemiska karbanhydrashämmare. Samma typ av biverkningar som hänförs till perorala karbanhydrashämmare kan förekomma även vid topikal tillförsel.

Timolol absorberas i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka biverkningar som är likartade med de som ses vid användningen av systemiska betablockerare. Biverkningarna i listan innefattar reaktioner som setts inom klassen oftalmiska betablockerare. Ytterligare biverkningar som förknippas med användning av de individuella komponenterna kan även förekomma med Azarga och innefattas i nedanstående tabell. Incidensen av systemiska biverkningar efter topikal administrering i ögat är lägre än vid systemisk administrering. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt Dosering.

Pediatrisk population

Azarga rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år då data avseende säkerhet och effekt saknas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Vid oavsiktligt intag kan symtom på överdosering på grund av betablockeringen innefatta bradykardi, hypotoni, hjärtsvikt och bronkialspasm.

Behandling av överdosering av Azarga bör vara symptomatisk och understödande. På grundav brinzolamid kan elektrolytobalans, utveckling av acidosis och möjligen effekter på centrala nervsystemet kan förekomma. Serumelektrolytnivåer (särskilt kalium) och pH-nivån i blod skall mätas. Studier har visat att timolol är svårt att dialysera.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Azarga innehåller två aktiva substanser - brinzolamid och timololmaleat. Dessa två beståndsdelar sänker ökat intraokulärt tryck huvudsakligen genom att minska sekretionen av kammarvatten, men gör detta på olika sätt. Den kombinerade effekten av dessa två medel ger en ytterligare sänkning av det intraokulära trycket jämfört med medlen var för sig.

Brinzolamid är en potent hämmare av humant karbanhydras II (C-II), det dominerande iso-enzymet i ögat. Hämning av karbanhydras i de ciliära processerna i ögat minskar utflödet av kammarvatten, troligen genom att försena bildningen av bikarbonatjoner med följd att transporten av natrium och vätska minskar.

Timolol är en icke-selektiv betareceptorblockerare utan signifikant egen sympatomimetisk, direkt myokardiell depressiv eller membranstabiliserande effekt. Tonografi- och fluorofotometristudier på människa visar att dess huvudsakliga effekt är relaterad till minskad bildning av kammarvatten och en liten ökning av dess utflöde.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska effekter

Azarga studerades i en 12 månaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension, vilka enligt studieläkaren kunde dra nytta av kombinationsterapi. Patienterna hade ingångsögontryck mellan 25 och 27 mmHg och den genomsnittliga trycksänkningen av Azarga doserat två gånger dagligen var 7-9 mmHg. Azarga gav inte vid något måttillfälle sämre genomsnittlig tryckreduktion än dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

Azarga studerades i en 6 månaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension. Patienterna hade ingångsögontryck mellan 25 och 27 mmHg och den genomsnittliga trycksänkningen av Azarga doserat två gånger dagligen var 8 -9 mmHg, vilket var upp till 3 mmHg större än effekten av brinzolamid 10 mg/ml doserat två gånger dagligen och upp till 2 mmHg större än för timolol 5 mg/ml doserat två gånger dagligen. En statistiskt större sänkning i medeltryck visades i jämförelse med både brinzolamid och timolol vid alla tidpunkter och besök under hela studien.

I tre kontrollerade kliniska prövningar var ögonobehagen vid tillförsel av Azarga signifikant lägre än för dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

Farmakokinetik

Absorption

Efter topikal tillförsel i ögat absorberas brinzolamid och timolol genom kornea och in i den systemiska cirkulationen. I en farmakokinetisk studie erhöll friska frivilliga oralt brinzolamid (1 mg) två gånger dagligen i två veckor för att förkorta tiden till steady-state innan Azarga tillfördes. Efter tillförsel av Azarga två gånger dagligen i 13 veckor var koncentrationen av brinzolamid i röda blodkroppar i medeltal $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ och $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ veckorna 4, 10 respektive 15, vilket tyder på att steady-state-koncentration i röda blodkroppar uppnåts.

Vid steady-state efter tillförsel av Azarga var genomsnittligt plasma C_{max} och $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ för timolol 27% respektive 28% lägre (C_{max} :

0,824 ± 0,453 ng/ml; AUC_{0-12h}: 4,71 ± 4,29 ng h/ml) i jämförelse med tillförsel av timolol 5 mg/ml (C_{max}: 1,13 ± 0,494 ng/ml; AUC_{0-12h}: 6,58 ± 3,18 ng h/ml). Den lägre systemexponeringen för timolol efter tillförsel av Azarga är inte kliniskt relevant. Efter tillförsel av Azarga uppnåddes genomsnittligt C_{max} för timolol vid 0,79 ± 0,45 timmar.

Distribution

Plasmaproteinbindning av brinzolamid är måttlig (cirka 60%). Brinzolamid är isolerat i röda blodkroppar beroende på dess höga affinitet för CA-II och i mindre grad för CA-I. Dess aktiva N-desetylmetabolit ackumuleras också i röda blodkroppar där den binds främst till CA-I. Affiniteten för brinzolamid och metaboliten till röda blodkroppar och CA i vävnad medför låga plasmakoncentrationer.

Distributionen i ögonvävnad hos kanin visade att timolol kan uppmätas i kammarvatten upp till 48 timmar efter tillförsel av Azarga. Vid steady-state kan timolol uppmätas i human plasma upp till 12 timmar efter tillförsel av Azarga.

Metabolism

Brinzolamid metaboliseras genom N-dealkylering, O-dealkylering och oxidation av dess N-propyl-sidokedja. N-desetylbrinzolamid är en huvudsaklig metabolit till brinzolamid hos människa; den binds till CA-I i närvaro av brinzolamid och ackumuleras i röda blodkroppar. *In vitro*-studier visar att metaboliseringen av brinzolamid huvudsakligen inbegriper CYP3A4 tillsammans med minst fyra andra isozymer (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9).

Timolol metaboliseras på två sätt. En väg leder till en sidokedja med etanolamin på tiadiazol-ringen och den andra ger en etanolsidokedja på morfolinkvävet och en andra liknande kedja med en karbonylgrupp bredvid kvävet. Metaboliseringen av timolol sker huvudsakligen med hjälp av CYP2D6.

Eliminering

Brinzolamid utsöndras huvudsakligen renalt (ungefär 60%). Cirka 20% av dosen har kunnat upptäckas i urin i form av metaboliter. Brinzolamid och N-desetyl-brinzolamid är de viktigaste komponenterna som hittas i urin tillsammans med spårmängder (<1%) av N-desmetoxypropyl- och O-desmetyl-metaboliter.

Timolol och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ungefär 20% av en timololdos utsöndras oförändrad i urinen och resten utsöndras i urinen som metaboliter. Halveringstiden för timolol i plasma är 4,8 timmar efter tillförsel av Azarga.

Prekliniska uppgifter

Brinzolamid

Gångse studier avseende toxicitet vid enkel och upprepad dosering , gentoxicitet, karcinogenicitet, och topikala studier av ögonirritation visade inte några särskilda risker för människa.

Studier av utvecklingstoxicitet på kanin med orala doser av brinzolamid upp till 6 mg/kg/dag (214 gånger den rekommenderade dagliga kliniska dosen 28 µg/kg/dag) visade inga effekter på fosterutveckling trots signifikanta toxiska effekter på

mödrarna. Liknande studier på råtta medförde en lätt försämrad benbildning i skalle och bröstbenssegment hos foster till mödrar som erhöll brinzolamid 18 mg/kg/dag (642 gånger den rekommenderade dagliga kliniska dosen), men inte vid 6 mg/kg/dag. Dessa fynd uppträdde vid doser som medförde metabol acidosis med sänkt viktökningstakt hos mödrarna och minskad fostervikt. Dosrelaterad minskning av fostervikterna sågs hos ungar till mödrar som gavs brinzolamid oralt i form av en lätt minskning (cirka 5-6%) vid 2 mg/kg/dag till nästan 14% vid 18 mg/kg/dag. Den dos under laktationen där inga bieffekter förekom hos avkomman var 5 mg/kg/dag.

Timolol

Gängse studier avseende toxicitet vid enkel och upprepad dosering, gentoxicitet, karcinogenicitet och topikala studier av ögonirritation visade inte några särskilda risker för människa. Studier avseende reproduktionstoxicitet med timolol visade försenad benbildning hos råtta men inga bieffekter på postnatal utveckling (50 mg/kg/dag eller 3500 gånger den dagliga kliniska dosen på 14 µg/kg/dag) och ökat antal fosterresorptioner hos kanin (90 mg/kg/dag eller 6400 gånger den dagliga kliniska dosen).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml suspension innehåller 10 mg brinzolamid och 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjälpämne(n) med känd effekt

1 ml suspension innehåller 0,10 mg bensalkoniumklorid.

Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid

Mannitol (E421)

Karbopol 974P

Tyloxapol

Dinatriumedetat

Natriumklorid

Saltsyra och/eller natriumhydroxid (för att justera pH)

Renat vatten

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Brinzolamid

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av brinzolamid kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att brinzolamid är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Brinzolamid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 23.7 \cdot 100 = 0.0032 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 23.6637 kg brinzolamide (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae: no data available

Crustacean (Daphnia magna): no data available

Fish: no data available

Other ecotoxicity data: No data available

PNEC derivation:

No PNEC can be calculated since there is no environmental toxicity data available

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Calculation of a risk ratio is not possible, due to the lack of environmental toxicity data. Therefore, the following phrase is used: "Risk of environmental impact of brinzolamide cannot be ruled out as ecotoxicological data are missing."

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of brinzolamide is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) at the time of registration was below the action limit 0.01 µg/L.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: no data available

Justification of chosen degradation phrase:

As no data on biological degradation is available the following phrase is used: 'The potential for persistence of brinzolamide cannot be excluded, due to lack of data.'

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log K_{ow} = 0.817$ (method unknown) (Alcon Technical Report No. 136:60:0900)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As $\log K_{ow} < 4$, the following statement is used for Brinzolamide: 'Brinzolamide has low potential for bioaccumulation.'

Excretion (metabolism)

Following topical or systemic administration, brinzolamide undergoes metabolic reactions that include N-dealkylation, O-dealkylation and oxidation of the N-propyl side chain, all CYP-450 catalyzed reactions. N-desethyl brinzolamide is the major metabolite of brinzolamide in primates and human whole blood and is the only quantifiable metabolite in human whole blood. (Alcon Technical Report No. 025:38570:0596, Alcon Technical Report No.

027:38570:0596, Alcon Technical Report No. 029:38570:0596, Alcon Technical Report No. 037:38570:0796) Studies with radioactive ^{14}C -brinzolamide revealed that after 24 hours following an IV does, that approximately 50-60% of brinzolamide was excreted unchanged from the body and that approximately 42% remained in the blood and the carcass. (Alcon Technical Report No. 014:38570:0496)

PBT/vPvB assessment

Based on screening information, brinzolamide cannot be considered a potential PBT substance as the octanol-water partition coefficient remains significantly below the trigger level for a bioaccumulative substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- EMA 2006, European Medicines Agency. European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00).
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/gui>
- Alcon Technical Report No. 136:60:0900
- Alcon Technical Report No. 025:38570:0596
- Alcon Technical Report No. 027:38570:0596
- Alcon Technical Report No. 029:38570:0596
- Alcon Technical Report No. 037:38570:0796
- Alcon Technical Report No. 014:38570:0496

Timolol

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av timolol kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att timolol är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Timolol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 2.4 \text{ kg} \cdot 100 = 0.004142 \mu\text{g/L} = 4.1423 \text{ ng/L}$$

Where:

A = 30.2354 kg (sum of 7.1842 kg timolol and 31.5077 kg timolol maleat, equaling 23.0512 kg timolol) (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008).

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae: no data available

Crustacean (Daphnia magna): no data available

Fish: no data available

Other ecotoxicity data: No data available

PNEC derivation:

No PNEC can be calculated since there is no environmental toxicity data available

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Calculation of a risk ratio is not possible, due to the lack of environmental toxicity data. Therefore, the following phrase is used: "Risk of environmental impact of timolol cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: no data available

Justification of chosen degradation phrase:

As no data on biological degradation is available the following phrase is used: The potential for persistence of timolol cannot be excluded, due to lack of data.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log K_{ow} = 1.8$ (method unknown) (Clarkes's Analysis of Drugs and Poisons, 2017)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As the logKow remains below the trigger level for a bioaccumulative substance ($\log K_{ow} < 4.0$), the following statement is used for timolol: Timolol has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Approximately 80% of timolol is metabolized in the liver to inactive metabolites. The unchanged drug and its metabolites are excreted in urine. Only small amounts of the drug are removed by hemodialysis. (AHFS Drug Information, 2017).

PBT/vPvB assessment

Based on screening information, timolol cannot be considered a potential PBT substance as the octanol-water partition coefficient remains below the trigger level for a bioaccumulative substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2017. Medicines Complete. Pharmaceutical Press.
<https://www.medicinescomplete.com/mc/clarke/current/CLK1616.1>
- AHFS Drug Information, 2017. Medicines Complete.
Pharmaceutical Press.
<https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a384029.hti>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Kasseras 4 veckor efter öppnandet.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Ögondroppar, suspension (ögondroppar)

Vit till benvit homogen suspension, pH cirka 7,2.

Förpackningsinformation

Ögondroppar, suspension 10 mg/ml + 5 mg/ml Vit till benvit
homogen suspension, pH cirka 7,2

3 x 5 milliliter flaska, 440:94, F

5 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Ögondroppar, suspension 10 mg/ml + 5 mg/ml