

פברואר 2019

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

AZARGA: הנדון:

אזרגה

ברצוננו להודיעכם על עדכונים בעלונים לרופא לצרכן.

התכשיר רשום בישראל להתוויה הבאה:

Decrease of intra-ocular pressure (IOP) in adult patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension for whom monotherapy provides insufficient IOP reduction.

המרכיבים הפעילים:

BRINZOLAMIDE 10 MG/ML

TIMOLOL (AS MALEATE) 5 MG/ML

ברצוננו להודיעכם על עדכונים בעלון לרופא והעלון לצרכן של התכשירים בנדון.

העלונים מתבססים על עלוני EU, אנו מצרפים את העלונים המלאים לעיונכם עם סימון שינויים אשר מהווים החמרה (מסומנים עם רקע צהוב – ההחמרות הם בעלון לצרכן בלבד). שינויים אחרים לא מסומנים בעלונים המצורפים.

העלונים לרופא ולצרכן בגרסתם המלאה נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,

דבי מיכאלי
רוקחת ממונה

נוברטיס ישראל בע"מ.

רח' שחם 36 קריית מטלון פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 4951729

טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

Novartis Israel Ltd.

36 Shaham St., Kiryat Matalon, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 4951729, Israel

Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

אזרגה טיפות עיניים (תרחיף)

חומרים פעילים: כל 1 מ"ל מכיל: טימולול 5 מ"ג 5 mg timolol (as timolol maleate), ברינזולאמיד 10 מ"ג 10 mg brinzolamide

החומרים הבלתי פעילים מופיעים בסעיף 6 – "מידע נוסף".
ראה גם "מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה" בסעיף 2.

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.
תרופה זו נרשמה עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.
התרופה מיועדת לחולים מבוגרים מגיל 18 ומעלה.

1. למה מיועדת התרופה?

אזרגה מיועדת להורדת לחץ תוך-עיני גבוה במבוגרים במצבים של גלאוקומה פתוחת זווית וביתר לחץ תוך-עיני, אשר אינם מגיבים באופן מלא לטיפול בתרופה אחת ביתר לחץ תוך-עיני.

קבוצה תרפויטית: ברינזולאמיד- מעכבי האנזים קרבוניק אנהידראז, להורדת לחץ תוך-עיני.
טימולול- חוסמי בטא, להורדת לחץ תוך-עיני.

2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- ידועה לך רגישות לברינזולאמיד, לסולפונאמידים (כגון: תרופות לטיפול בסוכרת, בזיהומים, תרופות משתנות), לטימולול, לחוסמי בטא (תרופות להפחתת לחץ דם או לטיפול במחלות לב) או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6 "מידע נוסף").
- הנך סובל או סבלת בעבר מבעיית נשימה כגון: אסתמה, ברונכיטיס חסימתית חמורה מתמשכת (בעיה חמורה בריאות העלולה לגרום לצפצופים, קשיי נשימה ו/או שיעול ממושך) או בעיות אחרות בנשימה.
- הנך סובל מקדחת השחת חמורה.
- הנך סובל מקצב לב איטי, אי ספיקת לב או הפרעות בקצב הלב (דופק לב לא סדיר).
- הנך סובל מחומציות יתר של הדם (hyperchloraemic acidosis).
- הנך סובל מבעיות חמורות בכליות.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

- יש להשתמש באזרגה לטפטוף בעיניים בלבד.
- אם מופיעים סימנים רציניים של תגובות אלרגיות או רגישות יתר, הפסק את השימוש בתרופה זו ופנה לרופא המטפל.

לפני הטיפול באזרגה ספר לרופא אם הנך סובל או סבלת בעבר מ:

- מחלת לב כלילית (תסמינים כגון: כאבים או לחץ בחזה, קוצר נשימה או חנק), אי ספיקת לב, לחץ דם נמוך.
- הפרעות בקצב הלב כגון: קצב לב איטי.
- בעיות בנשימה, אסתמה או מחלת ריאות חסימתית כרונית.
- זרימת דם לקויה (כגון: מחלת או תסמונת Raynaud).
- סוכרת, מכיוון שטימולול עלול למסך סימנים ותסמינים של רמות נמוכות של סוכר בדם.
- פעילות יתר של בלוטת התריס (תירואיד), מכיוון שטימולול עלול למסך סימנים ותסמינים של מחלת תירואיד.
- חולשה בשרירים (myasthenia gravis).
- ספר לרופא שהנך משתמש באזרגה, לפני שאתה עובר ניתוח, מכיוון שטימולול עלול לשנות השפעת תרופות מסוימות הניתנות לצורך ההרדמה.

- אם סבלת בעבר מאטופיה (נטייה לפתח תגובה אלרגית) ומתגובות אלרגיות חמורות, אתה עלול להיות רגיש יותר לפתח תגובה אלרגית במשך השימוש באזרנה, ואדרנלין עלול להיות פחות יעיל כטיפול בתגובה אלרגית. לפני שאתה מקבל כל טיפול אחר/ נוסף, יש לציין בפני הרופא או האחיות שהנך מקבל אזרנה.
- בעיות בכבד.
- יובש בעיניים או בעיות בקרנית.
- בעיות בכליות.

ילדים ומתבגרים:

אזרנה אינה מיועדת לשימוש עבור ילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.

אינטראקציות/ תגובות בין תרופתיות:

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, או מתכוון לקחת, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח או מתכוון לקחת:

- טיפות עיניים אחרות לטיפול בגלאוקומה.
- תרופות להפחתת לחץ הדם כגון: תרופות פארסימפטומימטיות וגואנתידין.
- תרופות ללב כגון: כינידין (לטיפול במחלות הלב ובחלק מסוגי המלריה), אמיודארון או תרופות אחרות לטיפול בהפרעות קצב לב, גליקוזידים לטיפול באי ספיקת הלב.
- תרופות לטיפול בסוכרת.
- תרופות לטיפול בכיבי קיבה.
- תכשירים אנטי פטרייתיים, תרופות אנטי ויראליות או אנטיביוטיקות.
- תרופות נגד דיכאון, כגון: פלואוקסטין, פארוקסטין.
- מעכב נוסף של האנזים קרבוניק אנהידראז (carbonic anhydrase inhibitors) כגון: אצטאזולאמיד או דורזולמיד.

לעתים דווח על הרחבת אישונים בזמן שימוש בו זמנית באזרנה ובאדרנלין (אפינפריין).

היריון והנקה:

היריון: **א** להשתמש באזרנה אם הנך בהיריון או אם ייתכן שאת בהיריון, אלא אם הרופא רואה שהשימוש הוא הכרחי. יש להימנע ברופא לפני השימוש באזרנה.
הנקה: אין להשתמש באזרנה אם הנך מיניקה. טימולול עלול לעבור לחלב האם. היועצי ברופא לפני נטילת תרופה כלשהי בתקופת הנקה.

נהיגה ושימוש במכונות:

ייתכן שתבחין שראייתך מטושטשת לזמן מה לאחר השימוש באזרנה. אין לנהוג או להפעיל מכונות עד להתבהרות הראייה.

אחד מהרכיבים הפעילים עלול לפגוע ביכולת לבצע מטלות הדורשות ערנות מנטלית ו/ או קואורדינציה. אם הבחנת בתופעה זו יש לנקוט בזהירות בנוגע לנהיגה או הפעלת מכונות.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:

התרופה מכילה 3.34 מיקרוגרם בנזלקוניום כלוריד בכל טיפה (= 1 מנה) השקול ל- 0.01% או 0.1 מ"ג/מ"ל.

אזרנה מכילה חומר משמר (בנזלקוניום כלוריד), העלול להיספג על ידי עדשות מגע רכות ולשנות את צבען. יש להסיר את עדשות המגע לפני השימוש בתרופה ולהחזירן לעיניים כעבור 15 דקות. בנזלקוניום כלוריד עלול גם לגרום לגירוי בעין, במיוחד אם אתה סובל מיובש בעיניים או הפרעות בקרנית (השכבה הצלולה בקדמת העין).
אם יש לך תחושה לא רגילה בעיניים, עקצוץ או כאב בעין לאחר השימוש בתרופה, פנה לרופא.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר.

אם הנך מחליף מטיפות עיניים אחרות לטיפול בגלאוקומה לאזרנה, יש להפסיק את השימוש בתרופה האחרת ולהתחיל להשתמש באזרנה ביום שלמחרת. בדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.

כדי להימנע מזיהום של קצה הבקבוק ושל התרחיף, אין לתת לקצה הבקבוק לגעת בעפעפיים, באזורים מסביב או במשטחים אחרים. יש לשמור על הבקבוק סגור היטב כאשר אינו בשימוש.

הפעולה הבאה חשובה על מנת להגביל את כמות התרופה העוברת לדם לאחר שימוש בטיפות עיניים:
שומר על העפעף סגור, ובו זמנית לחץ בעדינות על פינת העין בסמוך לאף בעזרת אצבע למשך 2 דקות לפחות.

ייתכן שבקבוק הטיפות אינו מלא; הדבר נועד לאפשר שליטה טובה יותר על קצב הטפטוף.

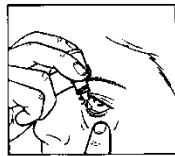
המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא טיפה אחת בעין המטופלת (או עיניים מטופלות), פעמיים ביום. השתמש בשתי העיניים רק אם הרופא הורה על כך. השתמש בתרופה למשך הזמן שהרופא הורה לך.

אין לעבור על המנה המומלצת.

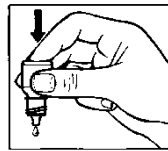
אין לבלוע. תרופה זו מיועדת לשימוש בעיניים בלבד.
יש לנער היטב את הבקבוק לפני השימוש.

כיצד להשתמש בטיפות: רחץ את ידיך. הטה את הראש לאחור. קרב את קצה הבקבוק לעין. השתמש במראה אם זה עוזר. בעזרת האצבע המורה, משוך כלפי מטה את העפעף התחתון, ליצירת מעין "כיס" (איור 1). יש לטפטף את התרופה אל תוך ה"כיס" שנוצר. עצום עינייך בעדינות. אין למצמץ. השאר בעיניים עצומות למשך 2 דקות לפחות.

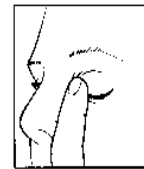
אין לסחוט את הבקבוק, לחיצה עדינה על בסיס הבקבוק מספיקה להוצאת הטיפה (איור 2). בנוסף להוראות שניתנו לעיל – מיד לאחר טפטוף הטיפה אל העין, לחץ באמצעות האצבע האמצעית על הפינה הפנימית של העין. יש להמשיך בלחץ 2 דקות לפחות לאחר הטפטוף אל העין. פעולה זו עוזרת להימנע מספיגת התרופה אל תוך הגוף ובכך עוזרת למנוע תופעות לוואי (איור 3).



1



2



3

חזור על הפעולות הנזכרות לעיל בעין השנייה, אם הרופא הורה על טיפול בשתי העיניים.
סגור את הבקבוק היטב.

לאחר השימוש בתרופה, שטוף היטב את ידיך בכדי לנקותן משאריות של תרופה.

כדי להימנע מהפצת זיהום, אין להשתמש באותו בקבוק של תרופה ליותר מאדם אחד.

אם טיפה החמיצה את העין, נסה שוב.

יש להמתין 5 דקות לפחות בין מתן תרופה זו לבין מתן טיפות עיניים אחרות או משחות עיניים. משחות עיניים ימרחו בסוף.

אם השתמשת במנה יותר גדולה מהדרוש, שטוף את העין באמצעות מים פושרים. אין לטפטף טיפות נוספות עד שיגיע המועד למנה הבאה.

אתה עלול לחוות ירידה בקצב הלב, ירידה בלחץ הדם, אי ספיקת לב, קשיי נשימה וכן עלולה להיות השפעה גם על מערכת העצבים.

אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך.

יש להשתמש בתרופה זו בזמנים קצובים כפי שנקבע על-ידי הרופא המטפל.

אם שכחת ליטול תרופה בזמן הדרוש, קח את המנה הבאה כפי שתוכנן. אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על זו שנשכחה. אין לעבור את המינון של טיפה אחת פעמיים ביום בעין המטופלת/ עיניים מטופלות.
יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא או הרוקח. הדבר עלול להביא לעלייה לא מבוקרת בלחץ התוך-עיני שעלול לגרום לאיבוד הראייה.

אין ליטול תרופות בחושך! יש לבדוק התווית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הינך זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש באזרגה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן.

יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא אם הנך מפתח פריחה בעור, תגובה עורית חמורה או אודם חמור וגרד בעיניים. אלה יכולים להיות סימנים של תגובה אלרגית (שכיחותה לא ידועה).

בדרך כלל אפשר להמשיך בשימוש בטיפות, אלא אם תופעות הלוואי חמורות. אם אתה מודאג, פנה לרופא או לרוקח. אל תפסיק את השימוש באזרגה ללא התייעצות עם הרופא.

תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100

- **עיניים:** דלקת בפני שטח העין, טשטוש בראייה, סימנים ותסמינים של גירוי בעין (כגון: תחושת צריבה, **עקצוץ**, גרד, דמעות, אדמומיות), כאבי עיניים.
- **תופעות לוואי כלליות:** ירידה בקצב הלב, הפרעות בטעם.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1,000

- **עיניים:** שחיקת הקרנית (נזק לחלק הקדמי של גלגל העין), דלקת עם פגיעה בפני שטח העין, דלקת בתוך העין, הכתמה בקרנית, תחושה חריגה בעיניים, הפרשה מהעין, יובש בעין, עיניים עייפות, עין מגרדת, אדמומיות בעין, אדמומיות בעפעף.
- **תופעות לוואי כלליות:** ירידה בספירת כדוריות דם לבנות, לחץ דם נמוך, שיעול, דם בשתן, חולשה בגוף.

תופעות לוואי נדירות (rare) תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 10,000

- **עיניים:** הפרעה בקרנית, רגישות לאור, ייצור מוגבר של דמעות, הופעת קרום על העפעף.
- **תופעות לוואי כלליות:** קשיי שינה (נדודי שינה), כאבי גרון, נזלת.

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

- **עיניים:** אלרגיה בעיניים, הפרעות בראייה, פגיעה בעצב הראייה, לחץ מוגבר בעין, משקעים על פני שטח העין, ירידה בתחושת העין, דלקת או זיהום בלחמית (לובן העין), ראייה לא תקינה (ראייה כפולה או ירידה בראייה), פיגמנטציה מוגברת של העין, צמיחה על פני שטח העין, נפיחות בעיניים, רגישות לאור, ירידה בצמיחת או במספר הריסים, צניחת העפעפיים העליונים (כך שהעיניים סגורות למחצה), דלקת בעפעפיים ובבלוטות של העפעפיים, דלקת הקרנית וניתוק השכבה מתחת לרשתית שמכילה כלי דם עקב ניתוח סינון העלול לגרום להפרעות בראייה, ירידה ברגישות הקרנית.
- **לב ומחזור הדם:** שינוי בקצב הלב, קצב לב איטי, דפיקות לב חזקות, סוג של הפרעה בקצב הלב, עלייה לא רגילה בקצב הלב, כאב בחזה, ירידה בתפקוד הלב, התקף לב, עלייה בלחץ דם, ירידה באספקת הדם למח, שבץ, בצקת (אגירת נוזלים), אי ספיקת לב (מחלת לב המלווה בקוצר נשימה ונפיחות של כפות רגליים ורגליים עקב אגירת נוזלים), נפיחות בגפיים, לחץ דם נמוך, שינוי בצבע האצבעות, הבהונות ולעתים באזורים אחרים בגוף (Raynaud's phenomenon), ידדים ורגליים קרות.
- **נשימה:** היצרות של דרכי הנשימה בריאות (בעיקר אצל אנשים עם מחלות קיימות), קוצר נשימה או קושי בנשימה, תסמיני צינון, גודש בחזה, דלקת בסינוסים, התעטשות, אף סתום, יובש באף, דימום באף, אסתמה, גירוי בגרון.
- **מערכת עצבים ומחלות כלליות:** דיכאון, סיוטים, אובדן זיכרון, כאבי ראש, עצבנות, חוסר שקט, עייפות, רעד, תחושה כללית חריגה, התעלפות, סחרחורת, נמנום, חולשה כללית או חולשה חמורה, תחושת יוצאות דופן כמו 'סיכות ומחטים'.
- **מערכת העיכול:** בחילות, הקאות, שלשול, גזים במעיים או אי נוחות בבטן, דלקת בגרון, יובש או תחושה חריגה בפה, קלקול קיבה, כאבי בטן.
- **דם:** ערכי תפקודי כבד לא תקינים, עלייה ברמת הכלור בדם, או ירידה בספירת תאי דם אדומים הנצפים בבדיקת דם.
- **אלרגיה:** עלייה בתסמיני אלרגיה, תגובות אלרגיות כלליות לרבות נפיחות מתחת לעור שעלולה לקרות באזורים כגון: פנים וגפיים ועלולה לחסום את דרכי הנשימה. הדבר עלול לגרום לקושי בבליעה או בנשימה, חרלת (מחלת עור), פריחה מקומית וכללית, גירוד, תגובה אלרגית חמורה פתאומית ומסכנת חיים.
- **אוזניים:** צלצולים באוזניים, תחושת סחרור או סחרחורת.
- **עור:** פריחה, אדמומיות או דלקת בעור, ירידה בתחושתיות העור או תחושה מוזרה, נשירת שיער, פריחה עם מראה בצבע כסוף לבן (psoriasiform rash) או החמרה של פסוריאזיס.
- **שרירים:** כאבים ממושטים של הגב, מפרקים או שרירים שלא נגרמו מפעילות גופנית, התכווצות שרירים,

כאב בגפיים, חולשה/עייפות בשרירים, עלייה בתסמינים וסימנים של מחלת השרירים מיאסתניה גרביס (חולשת שרירים).

- **כליות:** כאב כליות כגון כאב בגב התחתון, הטלת שתן תכופה.
- **רבייה:** בעיות בתפקוד מיני, ירידה בחשק המיני, קושי בתפקוד המיני בקרב גברים.
- **חילוף חומרים:** רמת סוכר נמוכה בדם.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

דיווח על תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או על ידי כניסה לקישור:

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

5. כיצד לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי הקרטון/ תווית. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- **תנאי אחסון:** אין לאחסן מעל 30°C.
- לאחר הפתיחה הראשונה ניתן להשתמש במשך 4 שבועות, על מנת למנוע זיהום. לאחר 4 שבועות יש לזרוק את הבקבוק הישן ולהשתמש בבקבוק חדש. רשום את תאריך הפתיחה על גבי הקרטון.

6. מידע נוסף

נוסף על החומרים הפעילים התרופה מכילה גם: Mannitol, carbomer (974P), sodium chloride, tyloxapol, benzalkonium chloride, disodium edetate, sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (to adjust PH), purified water.

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:
בקבוק פלסטיק המכיל 5 מ"ל נוזל (תרחיף) אחיד בצבע לבן/שמנת.

בעל הרישום: נוברטיס ישראל בע"מ, רח' שחם 36, פתח-תקווה.

יצרן: אלקון קוברור, פורס, בלגיה.

ALCON COUVREUR N.V., RIJKSWEWEG 14, 2870 PUURS, BELGIUM

מס' רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות: 145 12 32030

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך: אוגוסט 2017 ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך ינואר 2019

AZARGA - Prescribing Information

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AZARGA

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One ml of suspension contains 10 mg brinzolamide and 5 mg timolol (as timolol maleate).

Excipient with known effect:

One ml of suspension contains 0.10 mg benzalkonium chloride.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Ophthalmic suspension (eye drops)

White to off-white uniform suspension, pH 7.2 (approximately).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Decrease of intraocular pressure (IOP) in adult patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension for whom monotherapy provides insufficient IOP reduction. (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Use in adults, including the elderly

The dose is one drop of AZARGA in the conjunctival sac of the affected eye(s) twice daily.

When using nasolacrimal occlusion or closing the eyelids, the systemic absorption is reduced. This may result in a decrease in systemic side effects and an increase in local activity (see section 4.4).

If a dose is missed, treatment should be continued with the next dose as planned. The dose should not exceed one drop in the affected eye (s) twice daily.

When substituting another ophthalmic antiglaucoma medicinal product with AZARGA, the other medicinal product should be discontinued and AZARGA should be started the following day.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of AZARGA in children and adolescents aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.

Hepatic and renal impairment

No studies have been conducted with AZARGA or with timolol 5 mg/ml eye drops in patients with hepatic or renal impairment.

No dosage adjustment is necessary in patients with hepatic impairment or in patients with mild to moderate renal impairment.

AZARGA has not been studied in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min) or in patients with hyperchloraemic acidosis (see section 4.3). Since

brinzolamide and its main metabolite are excreted predominantly by the kidney, AZARGA is therefore contraindicated in patients with severe renal impairment (see section 4.3).

AZARGA should be used with caution in patients with severe hepatic impairment (see section 4.4).

Method of administration

For ocular use.

Patients should be instructed to shake the bottle well before use. After cap is removed, if tamper evident snap collar is loose, remove before using product.

To prevent contamination of the dropper tip and the suspension, care must be taken not to touch the eyelids, surrounding areas or other surfaces with the dropper tip of the bottle. Instruct patients to keep the bottle tightly closed when not in use.

If more than one topical ophthalmic medicinal product is being used, the medicinal products must be administered at least 5 minutes apart. Eye ointments should be administered last.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substances, or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Hypersensitivity to other beta blockers.
- Hypersensitivity to sulphonamides (see section 4.4).
- Reactive airway disease including bronchial asthma or a history of bronchial asthma, or severe chronic obstructive pulmonary disease.
- Sinus bradycardia, sick sinus syndrome, sino-atrial block, second or third degree atrioventricular block not controlled with pace-maker. Overt cardiac failure, cardiogenic shock.
- Severe allergic rhinitis.
- Hyperchloraemic acidosis (see section 4.2).
- Severe renal impairment.

4.4 Special warnings and precautions for use

Systemic effects

- Brinzolamide and timolol are absorbed systemically. Due to the beta-adrenergic blocking component, timolol, the same types of cardiovascular, pulmonary and other adverse reactions seen with systemic beta-adrenergic blocking agents may occur. The incidence of systemic adverse reactions after topical ophthalmic administration is lower than for systemic administration. To reduce the systemic absorption, see section 4.2.
- Hypersensitivity reactions common to all sulphonamide derivatives can occur in patients receiving AZARGA as it is absorbed systemically.

Cardiac disorders

In patients with cardiovascular diseases (e.g. coronary heart disease, Prinzmetal's angina and cardiac failure) and hypotension, therapy with beta-blockers should be critically assessed and the therapy with other active substances should be considered. Patients with cardiovascular diseases should be watched for signs of deterioration of these diseases and of adverse reactions.

Due to its negative effect on conduction time, beta-blockers should only be given with caution to patients with first degree heart block.

Vascular disorders

Patients with severe peripheral circulatory disturbance/disorders (i.e. severe forms of Raynaud's disease or Raynaud's syndrome) should be treated with caution.

Hyperthyroidism

Beta-blockers may also mask the signs of hyperthyroidism.

Muscle weakness

Beta-adrenergic blocking medicinal products have been reported to potentiate muscle weakness consistent with certain myasthenic symptoms (e.g. diplopia, ptosis and generalised weakness).

Respiratory disorders

Respiratory reactions, including death due to bronchospasm in patients with asthma have been reported following administration of some ophthalmic beta-blockers. AZARGA should be used with caution, in patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and only if the potential benefit outweighs the potential risk.

Hypoglycaemia/diabetes

Beta-blockers should be administered with caution in patients subject to spontaneous hypoglycaemia or to patients with labile diabetes, as beta-blockers may mask the signs and symptoms of acute hypoglycaemia.

Acid/base disturbances

AZARGA contains brinzolamide, a sulphonamide. The same types of adverse reactions that are attributable to sulphonamides may occur with topical administration. Acid-base disturbances have been reported with oral carbonic anhydrase inhibitors. This medicinal product should be used with caution in patients with risk of renal impairment because of the possible risk of metabolic acidosis. If signs of serious reactions or hypersensitivity occur, discontinue the use of this medicinal product.

Mental alertness

Oral carbonic anhydrase inhibitors may impair the ability to perform tasks requiring mental alertness and/or physical coordination. AZARGA is absorbed systemically and therefore this may occur with topical administration.

Anaphylactic reactions

While taking beta-blockers, patients with a history of atopy or a history of severe anaphylactic reaction to a variety of allergens may be more reactive to repeated challenge with such allergens and unresponsive to the usual doses of adrenaline used to treat anaphylactic reactions.

Choroidal detachment

Choroidal detachment has been reported with administration of aqueous suppressant therapy (e.g. timolol, acetazolamide) after filtration procedures.

Surgical anaesthesia

Beta-blocking ophthalmological preparations may block systemic beta-agonist effects e.g. of adrenaline. The anaesthesiologist should be informed when the patient is receiving timolol.

Concomitant therapy

The effect on intra-ocular pressure or the known effects of systemic beta blockade may be potentiated when timolol is given to the patients already receiving a systemic beta blocking agent. The response of these patients should be closely observed. The use of two topical beta adrenergic blocking agents or two local carbonic anhydrase inhibitors is not recommended (see section 4.5).

There is potential for an additive effect on the known systemic effects of carbonic anhydrase inhibition in patients receiving an oral carbonic anhydrase inhibitor and AZARGA. The concomitant administration of AZARGA and oral carbonic anhydrase inhibitors has not been studied and is not recommended (see section 4.5).

Ocular effects

There is limited experience with AZARGA in the treatment of patients with pseudoexfoliative glaucoma or pigmentary glaucoma. Caution should be utilised in treating these patients and close monitoring of IOP is recommended.

AZARGA has not been studied in patients with narrow-angle glaucoma and its use is not recommended in these patients.

Ophthalmic beta-blockers may induce dryness of eyes. Patients with corneal diseases should be treated with caution.

The possible role of brinzolamide on corneal endothelial function has not been investigated in patients with compromised corneas (particularly in patients with low endothelial cell count). Specifically, patients wearing contact lenses have not been studied and careful monitoring of these patients when using brinzolamide is recommended, since carbonic anhydrase inhibitors may affect corneal hydration. This may lead to a corneal decompensation and oedema and wearing contact lenses might increase the risk for the cornea. Careful monitoring of patients with compromised corneas, such as patients with diabetes mellitus or corneal dystrophies, is recommended.

AZARGA may be used while wearing contact lenses with careful monitoring (see below under 'Benzalkonium chloride').

Benzalkonium chloride

AZARGA contains benzalkonium chloride which may cause eye irritation and is known to discolour soft contact lenses. Contact with soft contact lenses should be avoided. Patients must be instructed to remove contact lenses prior to the application of AZARGA and wait 15 minutes after instillation of the dose before reinsertion.

Benzalkonium chloride has also been reported to cause punctate keratopathy and/or toxic ulcerative keratopathy. Close monitoring is required with frequent or prolonged use.

Hepatic impairment

AZARGA should be used with caution in patients with severe hepatic impairment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific drug interaction studies have been performed with AZARGA.

AZARGA contains brinzolamide, a carbonic anhydrase inhibitor and, although administered topically, is absorbed systemically. Acid-base disturbances have been reported with oral carbonic anhydrase inhibitors. The potential for interactions must be considered in patients receiving AZARGA.

There is a potential for an additive effect on the known systemic effects of carbonic anhydrase inhibition in patients receiving an oral carbonic anhydrase inhibitor and brinzolamide eye drops. The concomitant administration of eye drops containing brinzolamide and oral carbonic anhydrase inhibitors is not recommended.

The cytochrome P-450 isozymes responsible for metabolism of brinzolamide include CYP3A4 (main), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C9. It is expected that inhibitors of CYP3A4 such as ketoconazole, itraconazole, clotrimazole, ritonavir and troleandomycin will inhibit the metabolism of brinzolamide by CYP3A4. Caution is advised if CYP3A4 inhibitors are given concomitantly. However, accumulation of brinzolamide is unlikely as renal elimination is the major route. Brinzolamide is not an inhibitor of cytochrome P-450 isozymes.

There is a potential for additive effects resulting in hypotension and/or marked bradycardia when an ophthalmic beta-blocker solution is administered concomitantly with oral calcium channel blockers, beta-adrenergic blocking agents, antiarrhythmics (including amiodarone), digitalis glycosides, parasymphomimetics, guanethidine.

Beta blockers can decrease the response to adrenaline used to treat anaphylactic reactions. Special caution should be exercised in patients with a history of atopy or anaphylaxis (see section 4.4).

The hypertensive reaction to sudden withdrawal of clonidine can be potentiated when taking beta-blockers. Caution is recommended in the concomitant use of this medicinal product with clonidine.

Potentiated systemic beta-blockade (e.g. decreased heart rate, depression) has been reported during combined treatment with CYP2D6 inhibitors (e.g. quinidine, fluoxetine, paroxetine) and timolol. Caution is recommended.

Beta-blockers may increase the hypoglycaemic effect of antidiabetic agents. Beta-blockers can mask the signs and symptoms of hypoglycaemia (see section 4.4).

Mydriasis resulting from concomitant use of ophthalmic beta-blockers and adrenaline (epinephrine) has been reported occasionally.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data regarding the use of ophthalmic brinzolamide and timolol in pregnant women. Studies in animals with brinzolamide have shown reproductive toxicity following systemic administration, see section 5.3. AZARGA should not be used during pregnancy unless clearly necessary. To reduce the systemic absorption, see section 4.2.

Epidemiological studies have not revealed malformative effects but show a risk for intra uterine growth retardation when beta-blockers are administered by the oral route. In addition, signs and symptoms of beta-blockade (e.g. bradycardia, hypotension, respiratory distress and hypoglycaemia) have been observed in the neonate when beta-blockers have been administered until delivery. If AZARGA is administered until delivery, the neonate should be carefully monitored during the first days of life.

Breast-feeding

It is not known whether ophthalmic brinzolamide is excreted in human breast milk. Studies in animals have shown that following oral administration brinzolamide is excreted in breast milk, see section 5.3.

Beta-blockers are excreted in breast milk. However, at therapeutic doses of timolol in eye drops it is not likely that sufficient amounts would be present in breast milk to produce clinical symptoms of beta-blockade in the infant. To reduce the systemic absorption, see section 4.2.

However, a risk to the suckling child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from AZARGA therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman

Fertility

Studies have not been performed to evaluate the effect of topical ocular administration of AZARGA on human fertility.

Non clinical data do not show any effects of either brinzolamide or timolol on male or female fertility, following oral dosing. No effects on male or female fertility are anticipated from the use of AZARGA.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

AZARGA has minor influence on the ability to drive and use machines.

Temporary blurred vision or other visual disturbances may affect the ability to drive or use machines. If blurred vision occurs at instillation, the patient must wait until the vision clears before driving or using machines.

Carbonic anhydrase inhibitors may impair the ability to perform tasks requiring mental alertness and/or physical coordination (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical trials, the most common adverse reactions were blurred vision, eye irritation and eye pain, occurring in approximately 2% to 7% of patients.

Tabulated summary of adverse reactions

The following adverse reactions have been reported during clinical studies and post-marketing surveillance with AZARGA and the individual components brinzolamide and timolol. They are classified according to the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), or not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Classification	MedDRA Preferred Term (v. 18.0)
Infections and infestations	<u>Not known</u> : nasopharyngitis ³ , pharyngitis ³ , sinusitis ³ , rhinitis ³
Blood and lymphatic system disorders	<u>Uncommon</u> : white blood cell count decreased ¹ <u>Not known</u> : decreased red blood cell count ³ , increased blood chloride ³
Immune system disorders	<u>Not known</u> : anaphylaxis ² , anaphylactic shock ¹ , systemic allergic reactions including angioedema, ² localised and generalised rash ² , hypersensitivity ¹ , urticaria ² , pruritus ²
Metabolism and nutrition disorders	<u>Not known</u> : hypoglycaemia ²
Psychiatric disorders	<u>Rare</u> : insomnia ¹ <u>Not known</u> : depression ¹ , memory loss ² , apathy ³ , depressed mood ³ , decreased libido ³ , nightmare ^{2,3} , nervousness ³
Nervous system disorders	<u>Common</u> : dysgeusia ¹ <u>Not known</u> : cerebral ischaemia ² , cerebrovascular accident ² , syncope ² , increases in the signs and symptoms of myasthenia gravis ² , somnolence ³ , motor dysfunction ³ , amnesia ³ , memory impairment ³ , paraesthesia ^{2,3} , tremor ³ , hypoaesthesia ³ , ageusia ³ , dizziness ¹ , headache ¹
Eye disorders	<u>Common</u> : punctate keratitis ¹ , blurred vision ¹ , eye pain ¹ , eye irritation ¹ <u>Uncommon</u> : keratitis ^{1,2,3} , dry eye ¹ , vital dye staining cornea present ¹ , eye discharge ¹ , eye pruritus ¹ , foreign body sensation in eyes ¹ , ocular hyperaemia ¹ , conjunctival hyperaemia ¹ <u>Rare</u> : corneal erosion ¹ , anterior chamber flare ¹ , photophobia ¹ , lacrimation increased ¹ , scleral hyperaemia ¹ , erythema of eyelid ¹ , eyelid margin crusting ¹ . <u>Not known</u> : increased optic nerve cup/disc ratio ³ , choroidal detachment following filtration surgery ² (see section 4.4 Special warnings and precautions for use), keratopathy ³ , corneal epithelium defect ³ , corneal epithelium disorder ³ , increased intraocular pressure ³ , eye deposit ³ , corneal staining ³ , corneal oedema ³ , decreased corneal sensitivity ² , conjunctivitis ³ , meibomianitis ³ , diplopia ^{2,3} , glare ³ , photopsia ³ , reduced visual acuity ³ , visual impairment ¹ , pterygium ³ , ocular discomfort ³ , keratoconjunctivitis sicca ³ , hypoaesthesia of the eye ³ , scleral pigmentation ³ , subconjunctival cyst ³ , visual disturbance ³ , eye swelling ³ , eye allergy ³ , madarosis ³ , eyelid disorder ³ , eyelid oedema ¹ , ptosis ² .
Ear and labyrinth disorders	<u>Not known</u> : vertigo ³ , tinnitus ³
Cardiac disorders	<u>Common</u> : heart rate decreased ¹ <u>Not known</u> : cardiac arrest ² , cardiac failure ² , congestive heart failure ² , atrioventricular block ² , cardio-respiratory

	distress ³ , angina pectoris ³ , bradycardia ^{2,3} , irregular heart rate ³ , arrhythmia ^{2,3} , palpitations ^{2,3} , tachycardia ³ , increased heart rate ³ , chest pain ² , oedema ²
Vascular disorders	<u>Uncommon</u> : decreased blood pressure ¹ <u>Not known</u> : hypotension ² , hypertension ³ , blood pressure increased ¹ , Raynaud's phenomenon ² , cold hands and feet ²
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<u>Uncommon</u> : cough ¹ <u>Rare</u> : oropharyngeal pain ¹ , rhinorrhoea ¹ <u>Not known</u> : bronchospasm ² (predominantly in patients with pre-existing bronchospastic disease), dyspnoea ¹ , asthma ³ , epistaxis ¹ , bronchial hyperactivity ³ , throat irritation ³ , nasal congestion ³ , upper respiratory tract congestion ³ , postnasal drip ³ , sneezing ³ , nasal dryness ³
Gastrointestinal disorders	<u>Not known</u> : vomiting ^{2,3} , abdominal pain upper ¹ , abdominal pain ² , diarrhoea ¹ , dry mouth ¹ , nausea ¹ , oesophagitis ³ , dyspepsia ^{2,3} , abdominal discomfort ³ , stomach discomfort ³ , frequent bowel movements ³ , gastrointestinal disorder ³ , oral hypoaesthesia ³ , oral paraesthesia ³ , flatulence ³
Hepatobiliary disorders	<u>Not known</u> : abnormal liver function test ³
Skin and subcutaneous tissue disorders	<u>Not known</u> : urticaria ³ , maculo-papular rash ³ , generalised pruritus ³ , skin tightness ³ , dermatitis ³ , alopecia ¹ , psoriasisiform rash or exacerbation of psoriasis ² , rash ¹ , erythema ¹
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<u>Not known</u> : myalgia ¹ , muscle spasms ³ , arthralgia ³ , back pain ³ , pain in extremity ³
Renal and urinary disorders	<u>Uncommon</u> : blood urine present ¹ <u>Not known</u> : renal pain ³ , pollakiuria ³
Reproductive system and breast disorders	<u>Not known</u> : erectile dysfunction ³ , sexual dysfunction ² , decreased libido ²
General disorders and administration site conditions	<u>Uncommon</u> : malaise ^{1,3} <u>Not known</u> : chest pain ¹ , pain ³ , fatigue ¹ , asthenia ^{2,3} , chest discomfort ³ , feeling jittery ³ , irritability ³ , peripheral oedema ³ , medication residue ³
Investigations	<u>Uncommon</u> : blood potassium increase ¹ , blood lactate dehydrogenase increased ¹

¹ adverse reactions observed for AZARGA

² additional adverse reactions observed with timolol monotherapy

³ additional adverse reactions observed with brinzolamide monotherapy

Description of selected adverse reactions

Dysgeusia (bitter or unusual taste in the mouth following instillation) was a frequently reported systemic adverse reaction associated with the use of AZARGA during clinical trials. It is likely to be caused by passage of the eye drops in the nasopharynx via the nasolacrimal canal and is attributable to brinzolamide. Nasolacrimal occlusion or gently closing the eyelid after instillation may help reduce the occurrence of this effect (see section 4.2).

AZARGA contains brinzolamide which is a sulphonamide inhibitor of carbonic anhydrase with systemic absorption. Gastrointestinal, nervous system, haematological, renal and metabolic effects are generally associated with systemic carbonic anhydrase inhibitors. The same type of adverse reactions attributable to oral carbonic anhydrase inhibitors may occur with topical administration.

Timolol is absorbed into the systemic circulation. This may cause similar adverse reactions as seen with systemic beta-blocking medicinal products. Listed adverse reactions include reactions seen within the class of ophthalmic beta-blockers. Additional adverse reactions associated with the use of the

individual components that may potentially occur with AZARGA are included in the table above. The incidence of systemic adverse reactions after topical ophthalmic administration is lower than for systemic administration. To reduce the systemic absorption, see section 4.2.

Paediatric population

AZARGA is not recommended for use in children and adolescents below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

4.9 Overdose

In case of accidental ingestion, symptoms of overdose from beta blockade may include bradycardia, hypotension, cardiac failure and bronchospasm.

If overdose with AZARGA eye drops occurs, treatment should be symptomatic and supportive. Due to brinzolamide electrolyte imbalance, development of an acidotic state, and possibly central nervous system effects may occur. Serum electrolyte levels (particularly potassium) and blood pH levels should be monitored. Studies have shown that timolol does not dialyse readily.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Ophthalmologicals, Antiglaucoma preparation and miotics
ATC code: S01ED51.

Mechanism of action

AZARGA contains two active substances: brinzolamide and timolol maleate. These two components decrease elevated IOP primarily by reducing aqueous humour secretion, but do so by different mechanisms of action. The combined effect of these two active substances results in additional IOP reduction compared to either compound alone.

Brinzolamide is a potent inhibitor of human carbonic anhydrase II (CA-II), the predominant iso-enzyme in the eye. Inhibition of carbonic anhydrase in the ciliary processes of the eye decreases aqueous humour secretion, presumably by slowing the formation of bicarbonate ions with subsequent reduction in sodium and fluid transport.

Timolol is a non-selective adrenergic-blocking agent that has no intrinsic sympathomimetic, direct myocardial depressant or membrane-stabilising activity. Tonography and fluorophotometry studies in man suggest that its predominant action is related to reduced aqueous humour formation and a slight increase in outflow facility.

Pharmacodynamic effects

Clinical effects:

In a twelve-month, controlled clinical trial in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who, in the investigator's opinion could benefit from a combination therapy, and who had baseline mean IOP of 25 to 27 mmHg, the mean IOP-lowering effect of AZARGA dosed twice daily was 7 to 9 mmHg. The non-inferiority of AZARGA as compared to dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml in the mean IOP reduction was demonstrated across all time-points at all visits.

In a six-month, controlled clinical study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension and baseline mean IOP of 25 to 27 mmHg, the mean IOP-lowering effect of AZARGA dosed twice daily was 7 to 9 mmHg, and was up to 3 mmHg greater than that of brinzolamide 10 mg/ml dosed twice daily and up to 2 mmHg greater than that of timolol 5 mg/ml dosed twice daily. A statistically

superior reduction in mean IOP was observed compared to both brinzolamide and timolol at all time-points and visits throughout the study.

In three controlled clinical trials, the ocular discomfort upon instillation of AZARGA[®], was significantly lower than that of dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following topical ocular administration, brinzolamide and timolol are absorbed through the cornea and into the systemic circulation. In a pharmacokinetic study, healthy subjects received oral brinzolamide (1 mg) twice daily for 2 weeks to shorten the time to reach steady-state prior to starting AZARGA administration. Following twice daily dosing of AZARGA[®] for 13 weeks, red blood cell (RBC) concentrations of brinzolamide averaged $18.8 \pm 3.29 \mu\text{M}$, $18.1 \pm 2.68 \mu\text{M}$ and $18.4 \pm 3.01 \mu\text{M}$ at weeks 4, 10 and 15, respectively, indicating that steady-state RBC concentrations of brinzolamide were maintained

At steady state, following administration of AZARGA[®], the mean plasma C_{max} and $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ of timolol were 27% and 28% lower (C_{max} : $0.824 \pm 0.453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4.71 \pm 4.29 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$), respectively, in comparison to the administration of timolol 5 mg/ml (C_{max} : $1.13 \pm 0.494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6.58 \pm 3.18 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$). The lower systemic exposure to timolol following AZARGA administration is not clinically relevant. Following administration of AZARGA[®], mean C_{max} of timolol was reached at 0.79 ± 0.45 hours.

Distribution

Plasma protein binding of brinzolamide is moderate (about 60%). Brinzolamide is sequestered in RBCs due to its high affinity binding to CA-II and to a lesser extent to CA-I. Its active N-desethyl metabolite also accumulates in RBCs where it binds primarily to CA-I. The affinity of brinzolamide and metabolite to RBC and tissue CA results in low plasma concentrations.

Ocular tissue distribution data in rabbits showed that timolol can be measured in aqueous humour up to 48 hours after administration of AZARGA[®]. At steady-state, timolol is detected in human plasma for up to 12 hours after administration of AZARGA[®].

Biotransformation

The metabolic pathways for the metabolism of brinzolamide involve N-dealkylation, O-dealkylation and oxidation of its N-propyl side chain. N-desethyl brinzolamide is a major metabolite of brinzolamide formed in humans, which also binds to CA-I in the presence of brinzolamide and accumulates in RBCs. *In vitro* studies show that the metabolism of brinzolamide mainly involves CYP3A4 as well as at least four other isozymes (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C9).

Timolol is metabolised by two pathways. One route yields an ethanolamine side chain on the thiadiazole ring and the other giving an ethanolic side chain on the morpholine nitrogen and a second similar side chain with a carbonyl group adjacent to the nitrogen. Timolol metabolism is mediated primarily by CYP2D6.

Elimination

Brinzolamide is eliminated primarily by renal excretion (approximately 60%). About 20% of the dose has been accounted for in urine as metabolite. Brinzolamide and N-desethyl-brinzolamide are the predominant components found in the urine along with trace levels (<1%) of the N-desmethoxypropyl and O-desmethyl metabolites.

Timolol and its metabolites are primarily excreted by the kidneys. Approximately 20% of a timolol dose is excreted in the urine unchanged and the remainder excreted in urine as metabolites. The plasma $t_{1/2}$ of timolol is 4.8 hours after administration of AZARGA[®].

5.3 Preclinical safety data

Brinzolamide

Non-clinical data reveal no special hazard for humans with brinzolamide based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential.

Developmental toxicity studies in rabbits with oral doses of brinzolamide of up to 6 mg/kg/day (214 times the recommended daily clinical dose of 28 µg/kg/day) revealed no effect on foetal development despite significant maternal toxicity. Similar studies in rats resulted in slightly reduced ossification of skull and sternbrae of foetuses of dams receiving brinzolamide at doses of 18 mg/kg/day (642 times the recommended daily clinical dose), but not 6 mg/kg/day. These findings occurred at doses that caused metabolic acidosis with decreased body weight gain in dams and decreased foetal weights. Dose-related decreases in foetal weights were observed in pups of dams receiving brinzolamide orally ranging from a slight decrease (about 5-6%) at 2 mg/kg/day to nearly 14% at 18 mg/kg/day. During lactation, the no adverse effect level in the offspring was 5 mg/kg/day.

Timolol

Non-clinical data reveal no special hazard for humans with timolol based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential. Reproduction toxicity studies with timolol showed delayed foetal ossification in rats with no adverse effects on postnatal development (at 50 mg/kg/day or 3,500 times the daily clinical dose of 14 µg/kg/day) and increased foetal resorptions in rabbits (at 90 mg/kg/day or 6,400 times the daily clinical dose).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Carbomer 974P,
Sodium chloride
Tyloxapol,
Benzalkonium chloride,
Disodium edetate,
,
Hydrochloric acid and/or sodium hydroxide (for pH adjustment),
Purified water.

Commented [Gs1]: סדר כמותי יורד

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.
Discard 4 weeks after first opening.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

5 ml white and opaque low density polyethylene bottles with a dispensing plug and polypropylene screw cap (DROP-TAINER) containing 5 ml suspension.

Commented [MD2]: As per the quality certificate.

Carton containing 1 bottle.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7 Manufacturer

Alcon-Couvreur N.V., Puurs, Belgium

8 Registration holder

Novartis Israel Ltd., 36 Shacham st., Petach Tikva

The content of this leaflet was approved by the Ministry of Health in 08/17 and updated according to the guidelines of the Ministry of Health in 01/19