

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colirio en suspensión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un ml de suspensión contiene 10 mg de brinzolamida y 5 mg de timolol (como maleato de timolol).

### Excipiente con efecto conocido

Un ml de suspensión contiene 0,10 mg cloruro de benzalconio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Colirio en suspensión (colirio).

Suspensión uniforme de color entre blanco y blanquecino, pH 7,2 (aproximadamente).

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en los que la monoterapia produce una reducción insuficiente de la PIO (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

##### Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

La dosis es de una gota de AZARGA dos veces al día en el saco conjuntival del ojo (s) afectado (s).

La absorción sistémica se reduce cuando se ocluye el conducto nasolagrimal o se cierran los ojos. Esto puede producir una disminución de las reacciones adversas sistémicas y un aumento de la actividad local (ver sección 4.4).

Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota dos veces al día en el ojo (s) afectado(s).

Cuando AZARGA vaya a sustituir a otro medicamento antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciar la administración de AZARGA al día siguiente.

## Poblaciones especiales

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de AZARGA en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

### *Insuficiencia hepática y renal*

No se han realizado estudios con AZARGA ni con timolol 5 mg/ml colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

No se ha estudiado el tratamiento con AZARGA en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica (ver sección 4.3). Como la brinzolamida y su principal metabolito se excretan predominantemente por vía renal, AZARGA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

AZARGA se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

## Forma de administración

Vía oftálmica.

Se debe indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes de utilizarlo. Después de quitar el tapón, se debe retirar el anillo del precinto de seguridad si está suelto antes de utilizar este medicamento.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la suspensión, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otros betabloqueantes.
- Hipersensibilidad a sulfonamidas (ver sección 4.4).
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo asma bronquial o historial de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado por marcapasos. Insuficiencia cardíaca evidente, shock cardiogénico.
- Rinitis alérgica grave.
- Acidosis hiperclorémica (ver sección 4.2).
- Insuficiencia renal grave.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Efectos sistémicos

- Brinzolamida y timolol se absorben sistémicamente. Debido al componente bloqueante beta adrenérgico, timolol, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que se observan con los agentes betabloqueantes adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de administración oftálmica es inferior a la de administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.
- Pacientes tratados con AZARGA pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) notificadas con los derivados de sulfonamidas, ya que se absorbe sistémicamente. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes sobre los signos y los síntomas y monitorizar estrechamente las reacciones en la piel. En caso de que aparezcan signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, AZARGA debe suspenderse inmediatamente.

##### Trastornos cardíacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej. cardiopatía coronaria, angina Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, se debe valorar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y se debe considerar un tratamiento con otros principios activos. En pacientes con enfermedades cardiovasculares se deben vigilar los signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes solo deben administrarse con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

##### Trastornos vasculares

Se deben tratar con precaución los pacientes con trastornos/alteraciones circulatorias periféricas graves (p.ej. formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

##### Hipertiroidismo

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

##### Debilidad muscular

Se ha notificado que los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente en determinados síntomas miasténicos (p.ej. diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

##### Trastornos respiratorios

En pacientes asmáticos se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo, después de la administración de algún betabloqueante oftálmico. AZARGA se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y únicamente si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

##### Hipoglucemia/diabetes

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

### Trastornos ácido/base

AZARGA contiene brinzolamida, una sulfonamida. Con la administración tópica pueden aparecer las mismas reacciones adversas que se atribuyen a sulfonamidas. Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de este medicamento.

### Estado de alerta mental

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que necesiten alerta mental y/o coordinación física. Puesto que AZARGA se absorbe sistémicamente, estos efectos pueden presentarse tras su administración oftálmica.

### Reacciones anafilácticas

Mientras siguen un tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con historial de atopia o reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos, pueden ser más reactivos a exposiciones repetidas con estos alérgenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

### Desprendimiento coroidal

Se ha notificado desprendimiento coroidal con administración de terapia supresiva acuosa (p.ej. timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración.

### Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftálmicas de betabloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, p.ej. los de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente está utilizando timolol.

### Tratamiento concomitante

Cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un fármaco betabloqueante sistémico, se puede potenciar el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de betabloqueo. Se debe controlar estrechamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos o de dos inhibidores de la anhidrasa carbónica local (ver sección 4.5).

En pacientes que están recibiendo un inhibidor de anhidrasa carbónica oral y AZARGA, existe potencial de un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de inhibición de la anhidrasa carbónica. No se ha estudiado y no se recomienda la administración concomitante de AZARGA con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica (ver sección 4.5).

### Efectos oculares

La experiencia con AZARGA en el tratamiento de pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario es limitada. En estos pacientes se recomienda precaución y estrecha monitorización de la PIO.

No se ha estudiado la administración de AZARGA en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes.

Los betabloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad de los ojos. Los pacientes con trastornos corneales se deben tratar con precaución.

No se ha investigado el posible papel de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con recuento de células endoteliales bajo). Específicamente, no se han estudiado pacientes portadores de lentes de contacto por lo que se recomienda un seguimiento cuidadoso de estos pacientes cuando utilicen brinzolamida, ya que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal. Esto puede llevar a una descompensación de la córnea y edema, el uso de lentes de contacto podría aumentar el riesgo para la córnea. Se recomienda monitorización estricta en pacientes con córneas alteradas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.

Con una monitorización estricta, se puede utilizar AZARGA mientras se utilicen lentes de contacto (ver debajo de “Cloruro de benzalconio”).

#### Cloruro de benzalconio

AZARGA contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de AZARGA y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto.

También se ha notificado que el cloruro de benzalconio produce queratopatía punteada y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se recomienda monitorización estrecha si se utiliza con frecuencia o durante periodos prolongados.

#### Insuficiencia hepática

AZARGA se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios fármaco específicos de interacciones con AZARGA.

AZARGA contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Se han notificado alteraciones ácido-base con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones en los pacientes tratados con AZARGA.

En pacientes tratados con un inhibidor oral de la anhidrasa carbónica y un colirio de brinzolamida, existe un potencial de efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica. No se recomienda la administración concomitante de colirios que contienen brinzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

Los isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de brinzolamida son CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Es de esperar que inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhiban el metabolismo de brinzolamida debido al CYP3A4. Se aconseja precaución si se administran inhibidores del CYP3A4 de forma concomitante. Sin embargo, dado que la principal vía de eliminación es la renal, no es probable que se produzca acumulación de brinzolamida. Brinzolamida no es un inhibidor de los isoenzimas del citocromo P-450.

Existe un potencial de efectos aditivos que provoca hipotensión y/o marcada bradicardia cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina.

Los betabloqueantes pueden disminuir la respuesta a la adrenalina utilizada para tratar reacciones anafilácticas. Debe tenerse especial precaución en pacientes con antecedentes de atopia o anafilaxia (ver sección 4.4).

El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retirada súbita de clonidina. Se recomienda precaución cuando se utilice concomitantemente este medicamento con clonidina.

Se ha notificado la potenciación del betabloqueo sistémico (ej. disminución de frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol. Se recomienda precaución.

Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los fármacos antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Se ha notificado ocasionalmente midriasis producida por el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se dispone de datos adecuados relativos al uso de brinzolamida y timolol oftálmicos en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con brinzolamida han mostrado toxicidad para la reproducción tras administración sistémica, ver sección 5.3. No debe utilizarse AZARGA durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación, aunque muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en neonatos signos y síntomas de betabloqueo (p.ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Se debe monitorizar rigurosamente al neonato durante los primeros días de vida, si se administra AZARGA hasta el parto.

##### Lactancia

Se desconoce si brinzolamida oftálmica es excretada en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado que tras administración oral de brinzolamida se excreta en la leche materna, ver sección 5.3.

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de timolol colirio no es probable que se pueda presentar una cantidad suficiente en la leche materna que pueda causar síntomas clínicos de betabloqueo en niños lactantes. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Sin embargo, no se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con AZARGA tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

No se han realizado estudios que evalúen el efecto de la administración oftálmica de Azarga sobre la fertilidad humana.

Datos no clínicos no muestran ningún efecto de la brinzolamida ni del timolol sobre la fertilidad masculina o femenina tras dosis orales. No se prevén efectos sobre la fertilidad masculina o femenina con el uso de AZARGA.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de AZARGA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física (ver sección 4.4).

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos fueron visión borrosa, irritación ocular y dolor ocular, que ocurrieron aproximadamente del 2% al 7% de los pacientes.

##### Tabla resumen de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante ensayos clínicos y vigilancia poscomercialización con AZARGA y con los componentes individuales brinzolamida y timolol. Se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

| <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>     | <b>Término preferente MedDRA (v.18.0)</b>   |
|---|---|
| Infecciones e infestaciones                     | <u>Frecuencia no conocida</u> : nasofaringitis <sup>3</sup> , faringitis <sup>3</sup> , sinusitis <sup>3</sup> , rinitis <sup>3</sup>   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <u>Poco frecuentes</u> : recuento disminuido de leucocitos <sup>1</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : recuento disminuido de hematíes <sup>3</sup> , cloruro elevado en sangre <sup>3</sup>  |
| Trastornos del sistema inmunológico             | <u>Frecuencia no conocida</u> : anafilaxia <sup>2</sup> , shock anafiláctico <sup>1</sup> , reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema <sup>2</sup> , erupción generalizada y localizada <sup>2</sup> , hipersensibilidad <sup>1</sup> , urticaria <sup>2</sup> , prurito <sup>2</sup>   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    | <u>Frecuencia no conocida</u> : hipoglucemia <sup>2</sup>   |
| Trastornos psiquiátricos                        | <u>Raras</u> : insomnio <sup>1</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : alucinaciones <sup>2</sup> , depresión <sup>1</sup> , pérdida de memoria <sup>2</sup> , apatía <sup>3</sup> , estado de ánimo deprimido <sup>3</sup> , libido disminuida <sup>3</sup> , pesadilla <sup>2,3</sup> , nerviosismo <sup>3</sup>   |
| Trastornos del sistema nervioso                 | <u>Frecuentes</u> : disgeusia <sup>1</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : isquemia cerebral <sup>2</sup> , accidente cerebrovascular <sup>2</sup> , síncope <sup>2</sup> , incremento de los signos y síntomas de miastenia gravis <sup>2</sup> , somnolencia <sup>3</sup> , disfunción motora <sup>3</sup> , amnesia <sup>3</sup> , alteración de la memoria <sup>3</sup> , parestesia <sup>2,3</sup> , temblor <sup>3</sup> , hipoestesia <sup>3</sup> , ageusia <sup>3</sup> , mareo <sup>1</sup> , cefalea <sup>1</sup> |

|   |  |
|---|--|
| Trastornos oculares                                 | <p><u>Frecuentes</u>: queratitis puntiforme<sup>1</sup>, visión borrosa<sup>1</sup>, dolor ocular<sup>1</sup>, irritación ocular<sup>1</sup></p> <p><u>Poco frecuentes</u>: queratitis<sup>1,2,3</sup>, ojo seco<sup>1</sup>, presencia de tinción de la córnea con tinte vital<sup>1</sup>, secreción ocular<sup>1</sup>, prurito en el ojo<sup>1</sup>, sensación de cuerpo extraño en los ojos<sup>1</sup>, hiperemia ocular<sup>1</sup>, hiperemia de la conjuntiva<sup>1</sup>.</p> <p><u>Raras</u>: erosión corneal<sup>1</sup>, brote de cámara anterior<sup>1</sup>, fotofobia<sup>1</sup>, lagrimeo aumentado<sup>1</sup>, hiperemia escleral<sup>1</sup>, eritema del párpado<sup>1</sup>, costra en margen de párpado<sup>1</sup>.</p> <p><u>Frecuencia no conocida</u>: relación fovea/papila del nervio óptico aumentada<sup>3</sup>, desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración<sup>2</sup> (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), queratopatía<sup>3</sup>, defecto del epitelio corneal<sup>3</sup>, trastorno del epitelio corneal<sup>3</sup>, presión intraocular aumentada<sup>3</sup>, depósito en el ojo<sup>3</sup>, manchas corneales<sup>3</sup>, edema corneal<sup>3</sup>, sensibilidad corneal disminuida<sup>2</sup>, conjuntivitis<sup>3</sup>, meibomitis<sup>3</sup>, diplopía<sup>2,3</sup>, deslumbramiento<sup>3</sup>, fotopsia<sup>3</sup>, agudeza visual disminuida<sup>3</sup>, alteración visual<sup>1</sup>, pterigión<sup>3</sup>, molestia ocular<sup>3</sup>, queratoconjuntivitis seca<sup>3</sup>, hipoestesia del ojo<sup>3</sup>, pigmentación de esclerótica<sup>3</sup>, quiste subconjuntival<sup>3</sup>, deterioro visual<sup>3</sup>, hinchazón ocular<sup>3</sup>, alergia ocular<sup>3</sup>, madarosis<sup>3</sup>, trastorno del párpado<sup>3</sup>, edema palpebral<sup>1</sup>, ptosis<sup>2</sup></p> |
| Trastornos del oído y del laberinto                 | <p><u>Frecuencia no conocida</u>: vértigo<sup>3</sup>, acúfenos<sup>3</sup></p>  |
| Trastornos cardíacos                                | <p><u>Frecuentes</u>: frecuencia cardíaca disminuida<sup>1</sup></p> <p><u>Frecuencia no conocida</u>: parada cardíaca<sup>2</sup>, insuficiencia cardíaca<sup>2</sup>, insuficiencia cardíaca congestiva<sup>2</sup>, bloqueo auriculoventricular<sup>2</sup>, sufrimiento cardiorrespiratorio<sup>3</sup>, angina de pecho<sup>3</sup>, bradicardia<sup>2,3</sup>, frecuencia cardíaca irregular<sup>3</sup>, arritmia<sup>2,3</sup>, palpitaciones<sup>2,3</sup>, taquicardia<sup>3</sup>, frecuencia cardíaca aumentada<sup>3</sup>, dolor torácico<sup>2</sup>, edema<sup>2</sup></p>   |
| Trastornos vasculares                               | <p><u>Poco frecuentes</u>: presión arterial disminuida<sup>1</sup></p> <p><u>Frecuencia no conocida</u>: hipotensión<sup>2</sup>, hipertensión<sup>3</sup>, presión arterial aumentada<sup>1</sup>, fenómeno de Raynaud<sup>2</sup>, frío en pies y manos<sup>2</sup></p>  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <p><u>Poco frecuentes</u>: tos<sup>1</sup></p> <p><u>Raras</u>: dolor orofaríngeo<sup>1</sup>, rinorrea<sup>1</sup></p> <p><u>Frecuencia no conocida</u>: broncoespasmo<sup>2</sup> (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), disnea<sup>1</sup>, asma<sup>3</sup>, epistaxis<sup>1</sup>, hiperactividad bronquial<sup>3</sup>, irritación de garganta<sup>3</sup>, congestión nasal<sup>3</sup>, congestión del tracto respiratorio alto<sup>3</sup>, goteo postnasal<sup>3</sup>, estornudos<sup>3</sup>, sequedad nasal<sup>3</sup></p>  |

|   |  |
|---|--|
| Trastornos gastrointestinales                                     | <u>Frecuencia no conocida</u> : vómitos <sup>2,3</sup> , dolor en la zona superior del abdomen <sup>1</sup> , dolor abdominal <sup>2</sup> , diarrea <sup>1</sup> , boca seca <sup>1</sup> , náuseas <sup>1</sup> , esofagitis <sup>3</sup> , dispepsia <sup>2,3</sup> , molestia abdominal <sup>3</sup> , molestia en el estómago <sup>3</sup> , movimientos intestinales frecuentes <sup>3</sup> , trastorno gastrointestinal <sup>3</sup> , hipoestesia oral <sup>3</sup> , parestesia oral <sup>3</sup> , flatulencia <sup>3</sup> |
| Trastornos hepatobiliares   | <u>Frecuencia no conocida</u> : anomalías en las pruebas de la función hepática <sup>3</sup>   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | <u>Frecuencia no conocida</u> : síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4), urticaria <sup>3</sup> , erupción maculopapular <sup>3</sup> , prurito generalizado <sup>3</sup> , tirantez de piel <sup>3</sup> , dermatitis <sup>3</sup> , alopecia <sup>1</sup> , rash psoriasiforme o exacerbación de psoriasis <sup>2</sup> , erupción <sup>1</sup> , eritema <sup>1</sup>   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | <u>Frecuencia no conocida</u> : mialgia <sup>1</sup> , espasmos musculares <sup>3</sup> , artralgia <sup>3</sup> , dolor de espalda <sup>3</sup> , dolor en una extremidad <sup>3</sup>  |
| Trastornos renales y urinarios                                    | <u>Poco frecuentes</u> : presencia de hematuria <sup>1</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : dolor renal <sup>3</sup> , polaquiuria <sup>3</sup>  |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   | <u>Frecuencia no conocida</u> : disfunción eréctil <sup>3</sup> , disfunción sexual <sup>2</sup> , libido disminuida <sup>2</sup>  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <u>Poco frecuentes</u> : malestar general <sup>3</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : dolor torácico <sup>1</sup> , dolor <sup>3</sup> , fatiga <sup>1</sup> , astenia <sup>2,3</sup> , malestar torácico <sup>3</sup> , sensación de inquietud <sup>3</sup> , irritabilidad <sup>3</sup> , edema periférico <sup>3</sup> , residuo de medicamento <sup>3</sup>  |
| Exploraciones complementarias                                     | <u>Poco frecuentes</u> : potasio elevado en sangre <sup>1</sup> , lactatodeshidrogenasa elevada en sangre <sup>1</sup>   |

<sup>1</sup> reacciones adversas observadas con Azarga

<sup>2</sup> reacciones adversas adicionales observadas con monoterapia de timolol

<sup>3</sup> reacciones adversas adicionales observadas con monoterapia de brinzolamida

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Una reacción adversa sistémica notificada con frecuencia durante los ensayos clínicos y asociada al uso con AZARGA fue disgeusia (sabor amargo o extraño en la boca después de la instilación). Posiblemente está causada por el paso del colirio a la nasofaringe a través del conducto nasolagrimal y se atribuye a la brinzolamida. La incidencia de este efecto puede reducirse con la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos suavemente (ver sección 4.2).

AZARGA contiene brinzolamida que es una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los inhibidores sistémicos de la anhidrasa carbónica generalmente se asocian a efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos. Tras la administración oftálmica, pueden producirse el mismo tipo de reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las observadas con medicamentos betabloqueantes sistémicos. El listado de reacciones adversas incluye las reacciones observadas dentro de la clase de betabloqueantes oftálmicos. Las reacciones adversas adicionales relacionadas con el uso individual de los componentes que pueden ocurrir con AZARGA están incluidas en la tabla anterior. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de administración oftálmica es inferior a la de administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

## Población pediátrica

AZARGA no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Los síntomas que se podrían esperar en caso de sobredosis por ingestión accidental de betabloqueantes son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

Si se produce una sobredosis con AZARGA colirio, el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Debido al desequilibrio electrolítico de la brinzolamida, puede producirse desarrollo de un estado acidótico, y posiblemente efectos sobre el sistema nervioso central. Deben monitorizarse los niveles séricos de electrolitos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo. Según estudios realizados, timolol no se dializa fácilmente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, Preparados antiglaucoma y mióticos, código ATC: S01ED51

#### Mecanismo de acción

AZARGA contiene dos principios activos: brinzolamida y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada principalmente por reducción de secreción de humor acuoso, pero lo hacen por diferentes mecanismos de acción. El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.

Brinzolamida, es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II (AC-II), isoenzima predominante en el ojo. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente por reducción de la formación de iones bicarbonato lo que conlleva una reducción del transporte de sodio y fluido.

Timolol es un fármaco bloqueante adrenérgico no selectivo que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora directa del miocardio o actividad estabilizadora de membrana. Los estudios en humanos con tonografía y fluorofotometría sugieren que su acción predominante se relaciona con reducción de la formación de humor acuoso y con un leve incremento del flujo de salida.

#### Efectos farmacodinámicos

##### Efectos clínicos

En un ensayo clínico controlado de 12 meses de duración, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular quienes en opinión del investigador podrían beneficiarse del tratamiento combinado y que presentan PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de AZARGA administrado dos veces al día fue de 7 a 9 mmHg. La no inferioridad de AZARGA frente a dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml respecto a la reducción media de la PIO se demostró en todas las visitas a través de todos los controles a distintos tiempos.

En un estudio clínico controlado de 6 meses en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de AZARGA administrado dos veces al día fue de 8 a 9 mmHg, y fue hasta 3 mmHg superior al de brinzolamida 10 mg/ml administrado dos veces al día y hasta 2 mmHg superior al de timolol 5 mg/ml administrado dos veces al día. Se observó una reducción estadísticamente superior en la PIO media en comparación con ambos brinzolamida y timolol en todos los tiempos y en todas las visitas a lo largo del ensayo.

En tres ensayos clínicos controlados, la molestia ocular tras instilación de AZARGA fue significativamente más baja que la de dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de la administración oftálmica, brinzolamida y timolol se absorben a través de la córnea y pasan a la circulación sistémica. En un estudio farmacocinético, sujetos sanos recibieron brinzolamida vía oral (1 mg) dos veces al día durante 2 semanas para acortar el tiempo en alcanzar el estado estacionario antes de comenzar la administración de AZARGA. Después de administrar AZARGA dos veces al día durante 13 semanas, el promedio de las concentraciones de brinzolamida en eritrocitos (RBC) fue  $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$ ,  $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$  y  $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$  a las 4, 10 y 15 semanas, respectivamente, indicando que se mantenían las concentraciones de brinzolamida en eritrocitos del estado estacionario.

En estado estacionario, después de la administración de AZARGA, los valores de  $C_{\text{max}}$  plasmática media y  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  de timolol fueron un 27% y 28% inferiores ( $C_{\text{max}}$ :  $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $4,71 \pm 4,29 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ ), respectivamente, en comparación con la administración de timolol 5 mg/ml ( $C_{\text{max}}$ :  $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$ ;  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ :  $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$ ). La menor exposición sistémica a timolol después de la administración de AZARGA no es clínicamente significativa. Después de la administración de AZARGA, la  $C_{\text{max}}$  media de timolol se alcanzó a las  $0,79 \pm 0,45$  horas.

### Distribución

La brinzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 60%). Se acumula en los eritrocitos debido a su elevada afinidad de unión a la AC-II y en menor grado a la AC-I. Su metabolito activo, el N-desetil también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a AC-I. La afinidad de brinzolamida y del metabolito por los eritrocitos y tejido AC produce concentraciones plasmáticas bajas.

Los datos de distribución en tejido ocular de conejos mostraron que el timolol puede determinarse en humor acuoso hasta 48 horas después de la administración de AZARGA. En estado estacionario, el timolol puede detectarse en plasma humano durante hasta 12 horas después de la administración de AZARGA.

### Biotransformación

Las vías de metabolización de brinzolamida son N-desalquilación, O-desalquilación y la oxidación de su cadena lateral N-propil. El N-desetil brinzolamida es el metabolito principal de brinzolamida en humanos, el cuál también se une a AC-I en presencia de brinzolamida y se acumula en los eritrocitos. Estudios *in vitro* muestran que el metabolito de brinzolamida implica principalmente al CYP3A4 así como al menos otros cuatro isoenzimas (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9).

Timolol se metaboliza por dos vías. En una ruta se forma una cadena lateral de etanolamina en el anillo de tiadiazol y en la otra una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico y una segunda cadena lateral similar con un grupo carbonilo adyacente al nitrógeno. El metabolismo del timolol es mediado principalmente por CYP2D6.

## Eliminación

La brinzolamida se elimina principalmente por excreción renal (aproximadamente 60%). Aproximadamente un 20% de la dosis se elimina en forma de metabolito en la orina. En orina, los componentes predominantes son brinzolamida y N-desetil-brinzolamida junto con trazas (<1%) de los metabolitos N-desmetoxipropil y O-desmetil.

El timolol y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 20% de una dosis de timolol se excreta inalterado por la orina y el resto en forma de metabolitos. La  $t_{1/2}$  plasmática de timolol es de 4,8 horas después de la administración de AZARGA.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Brinzolamida

Los datos de los estudios preclínicos con brinzolamida no muestran riesgos especiales para los seres humanos según la toxicidad a dosis única, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y estudios de irritación ocular.

En estudios de toxicidad durante el desarrollo de conejos a dosis orales de brinzolamida de hasta 6 mg/kg/día (214 veces la dosis clínica diaria recomendada de 28 µg/kg/día) no se evidenció ningún efecto sobre el desarrollo fetal, a pesar de que se produjo toxicidad maternal significativa. Estudios similares en ratas mostraron una leve reducción de la osificación del cráneo y esternebras de fetos de hembras que recibieron dosis de brinzolamida de 18 mg/kg/día (642 veces la dosis clínica diaria recomendada), pero no en las de 6 mg/kg/día. Estos hallazgos se observaron con dosis que causaron acidosis metabólica con disminución de la ganancia de peso corporal en las madres y reducción del peso fetal. En las crías de madres que recibieron brinzolamida por vía oral se observaron disminuciones del peso fetal dependientes de la dosis oral de brinzolamida administrada, que oscilaron desde un descenso leve (aproximadamente 5-6%) con 2 mg/kg/día a cerca del 14% con 18 mg/kg/día. Durante el periodo de lactancia, la concentración que no presentó efectos adversos en las crías fue de 5 mg/kg/día.

#### Timolol

Los datos de los estudios preclínicos con timolol no muestran riesgos especiales para los seres humanos según la toxicidad a dosis única, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y estudios de irritación ocular. Estudios de toxicidad para la reproducción con timolol mostraron osificación fetal retardada en ratas sin efectos adversos en el desarrollo postnatal (a 50 mg/kg/día o 3 500 veces la dosis clínica diaria de 14 µg/kg/día) y un incremento de resorción fetal en conejos (a 90 mg/kg/día o 6 400 veces la dosis clínica diaria).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de benzalconio  
Manitol (E421)  
Carbómero 974P  
Tiloxapol  
Edetato de disodio  
Cloruro de sodio  
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH)  
Agua purificada

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años.

4 semanas después de la primera apertura del envase.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos redondos de polietileno de baja densidad opacos con un gotero dispensador y tapón de rosca blanco de polipropileno que contiene 5 ml de suspensión.

Envase que contiene 1 o 3 frascos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/482/001-002

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 25 noviembre 2008

Fecha de la última renovación: 26 agosto 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA  
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA  
UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Alemania

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Bélgica

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
España

Siegfried El Masnou, S.A.  
Camil Fabra 58  
El Masnou  
08320 Barcelona  
España

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE UN FRASCO 5 ml + CAJA PARA 3 FRASCOS DE 5 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colirio en suspensión  
brinzolamida/timolol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml de suspensión contiene 10 mg brinzolamida y 5 mg timolol (como maleato de timolol)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene: cloruro de benzalconio, manitol (E421), carbómero 974P, tiloxapol, edetato de disodio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH), agua purificada.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Colirio en suspensión

1 x 5 ml

3 x 5 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agitar bien antes de usar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oftálmica

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

Fecha de apertura:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

|                 |          |
|-----------------|----------|
| EU/1/08/482/001 | 1 x 5 ml |
| EU/1/08/482/002 | 3 x 5 ml |

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

azarga

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colirio  
brinzolamida/timolol  
Vía oftálmica

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.  
Fecha de apertura:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 ml

**6 OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colirio en suspensión brinzolamida/timolol**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es AZARGA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar AZARGA
3. Cómo usar AZARGA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AZARGA
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es AZARGA y para qué se utiliza**

AZARGA contiene dos principios activos, brinzolamida y timolol, que actúan juntos para reducir la presión en el interior del ojo.

AZARGA se utiliza para tratar la presión elevada en los ojos, también llamada glaucoma o hipertensión ocular, en pacientes adultos mayores de 18 años de edad y en aquellos que no puede controlarse eficazmente la presión elevada en los ojos con un único medicamento.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar AZARGA**

##### **No use AZARGA**

- Si es alérgico a brinzolamida, medicamentos llamados sulfonamidas (incluidos como ejemplo medicamentos utilizados para tratar diabetes e infecciones, también diuréticos (comprimidos para orinar), timolol, betabloqueantes (medicamentos utilizados para disminuir la presión sanguínea o para tratar enfermedades cardíacas) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si actualmente padece o ha padecido en el pasado problemas respiratorios como asma, bronquitis obstructiva grave de larga duración (afección del pulmón grave que puede causar sibilancias, dificultad para respirar y/o tos persistente) u otro tipo de problemas respiratorios.
- Si padece fiebre del heno grave.
- Si padece un ritmo cardíaco lento, insuficiencia cardíaca o trastornos del ritmo cardíaco (latidos irregulares del corazón).
- Si tiene demasiada acidez en sangre (una enfermedad llamada acidosis hiperclorémica).
- Si padece problemas graves de riñón.

## **Advertencias y precauciones**

Solo utilice AZARGA en su(s) ojo(s).

Si tiene signos de hipersensibilidad o reacciones graves, interrumpa el uso de este medicamento y consulte con su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar AZARGA si padece o ha padecido en el pasado:

- enfermedad cardiaca coronaria (los síntomas pueden incluir opresión o dolor en el pecho, falta de aliento o ahogo), insuficiencia cardiaca, tensión arterial baja,
- alteraciones del ritmo cardiaco tales como latido lento del corazón.
- problemas respiratorios, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- enfermedad debida a mala circulación sanguínea (tales como enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud)
- diabetes ya que timolol puede enmascarar los signos y síntomas de azúcar bajo en sangre
- hiperactividad de la glándula del tiroides ya que timolol puede enmascarar los signos y síntomas de enfermedad del tiroides
- debilidad muscular (miastenia gravis)
- si está a punto de someterse a una operación, informe a su médico que está utilizando AZARGA ya que timolol puede cambiar los efectos de algunos medicamentos que se utilizan durante la anestesia.
- Si tiene antecedentes de atopia (tendencia a desarrollar una reacción alérgica) y reacciones alérgicas graves, puede ser más sensible a sufrir una reacción alérgica mientras está utilizando AZARGA, y la adrenalina puede no ser tan efectiva para tratar una reacción alérgica. Cuando reciba cualquier otro tratamiento, comuníquese al médico o enfermero que está utilizando AZARGA.
- si tiene problemas de hígado.
- si tiene los ojos secos o problemas de córnea.
- si tiene problemas de riñón.
- si alguna vez ha desarrollado una erupción en la piel grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de usar AZARGA u otros medicamentos relacionados.

Tenga especial cuidado con AZARGA:

Se han notificado reacciones de la piel graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el tratamiento de brinzolamida. Deje de usar AZARGA y busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de los síntomas relacionados con estas reacciones graves de la piel descritas en la sección 4.

## **Niños y adolescentes**

No se recomienda AZARGA en niños y adolescentes menores de 18 años.

## **Otros medicamentos y AZARGA**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

AZARGA puede afectar, o puede ser afectado por, otros medicamentos que usted esté utilizando, incluyendo otros colirios para el tratamiento del glaucoma. Consulte a su médico si está utilizando o piensa utilizar medicamentos para disminuir la presión sanguínea tales como parasimpaticomiméticos y guanetidina, u otros medicamentos para el corazón incluyendo quinidina (utilizado para tratar afecciones del corazón y algunos tipos de malaria), amiodarona u otros medicamentos para tratar trastornos del ritmo cardiaco y glucósidos para tratar insuficiencia cardiaca. Consulte también a su médico si está utilizando o piensa utilizar medicamentos para tratar la diabetes o para tratar úlceras gástricas, medicamentos antifúngicos, antivirales o antibióticos, o antidepresivos tales como fluoxetina y paroxetina.

Consulte a su médico si está utilizando otro inhibidor de la anhidrasa carbónica (acetazolamida o dorzolamida).

Se ha notificado de forma ocasional aumento en el tamaño de la pupila cuando se usa Azarga junto con adrenalina (epinefrina).

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, no debe usar AZARGA a menos que su médico lo considere necesario. Consulte a su médico antes de utilizar AZARGA.

No utilice AZARGA durante la lactancia, timolol puede pasar a la leche materna.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento durante la lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca ni utilice máquinas hasta que su visión sea clara. Inmediatamente después de la aplicación de AZARGA puede notar que su visión se vuelve borrosa durante un tiempo.

Uno de los componentes activos puede empeorar la capacidad de realizar tareas que requieran agudeza mental y/o coordinación física. Si nota estos efectos, tenga cuidado cuando conduzca o utilice máquinas.

### **AZARGA contiene cloruro de benzalconio**

Este medicamento contiene 3,34 µg de cloruro de benzalconio por gota (= 1 dosis), equivalente a 0,01% o 0,1 mg/ml.

AZARGA contiene un conservante (cloruro de benzalconio) que se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, especialmente si padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea (capa transparente de la zona frontal del ojo). Consulte a su médico si siente una sensación extraña, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento.

## **3. Cómo usar AZARGA**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

En el caso de que AZARGA sustituya a un colirio anteriormente utilizado para el tratamiento del glaucoma, interrumpa el uso del medicamento anterior y empiece a utilizar AZARGA al día siguiente. En caso de duda, consulte con su médico o farmacéutico.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y la suspensión, se debe tener la precaución de no tocar los párpados, alrededor de los mismos ni otras superficies con el cuentagotas. Debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

La instrucción siguiente es útil para reducir la cantidad de medicamento que pasa a sangre después de aplicarse el colirio:

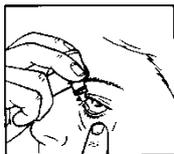
- Mantenga el párpado cerrado al mismo tiempo que presiona con el dedo el borde del ojo junto a la nariz durante al menos 2 minutos.

### **La dosis recomendada es**

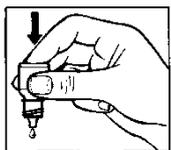
Una gota en el ojo u ojos afectado(s), dos veces al día.

Sólo debe aplicarse AZARGA en los dos ojos si su médico así se lo ha recomendado. Siga el tratamiento durante todo el período de tiempo indicado por su médico.

## Cómo usar



1



2



3

- Coja el frasco de AZARGA y sitúese delante de un espejo.
- Lávese las manos.
- Agite bien antes de usar.
- Desenrosque el tapón. Después de quitar el tapón, se debe retirar el anillo del precinto de seguridad si está suelto antes de utilizar este medicamento.
- Sostenga el frasco, boca abajo, entre los dedos pulgar y corazón.
- Incline la cabeza hacia atrás. Separe suavemente el párpado del ojo con un dedo, hasta que se forme una bolsa, en la que deberá de caer la gota (Figura 1).
- Acerque la punta del frasco al ojo. Puede ayudarse con el espejo.
- No toque el ojo, el párpado, zonas próximas ni otras superficies con el cuentagotas porque las gotas podrían contaminarse.
- Presione suavemente la base del frasco para que caiga una gota de AZARGA cada vez.
- No apriete el frasco: está diseñado para que una suave presión sobre la base sea suficiente (Figura 2).
- Después de utilizar AZARGA, presione con el dedo el borde del ojo, junto a la nariz durante 2 minutos (Figura 3). Esto ayuda a evitar que AZARGA pase al resto del cuerpo.
- Si se aplica gotas en ambos ojos, repita todos los pasos anteriores con el otro ojo.
- Cierre bien el frasco inmediatamente después de utilizar el producto.
- Utilice un solo frasco antes de abrir el siguiente.

Si una gota cae fuera del ojo, inténtelo de nuevo.

Si está utilizando otro colirio o pomada oftálmica, espere al menos 5 minutos entre la aplicación de cada medicamento. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

**Si usa más AZARGA del que debe**, puede eliminarlo lavando los ojos con agua templada. No se aplique más gotas hasta que sea la hora de la siguiente dosis.

Podría experimentar una disminución del ritmo cardiaco, disminución de la presión sanguínea, insuficiencia cardiaca, dificultad para respirar y afectación del sistema nervioso.

**Si olvidó usar AZARGA**, continúe con la siguiente dosis que estaba prevista. No se aplique una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No se aplique más de una gota dos veces al día en el ojo(s) afectado(s).

**Si interrumpe el tratamiento con AZARGA** sin consultar con su médico, la presión en su ojo no estará controlada lo que le podría provocar pérdida de visión.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de usar AZARGA y busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes síntomas:

- enrojecimiento grave y picor en el ojo, manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones en la piel graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

A menos que los efectos sean graves, siga normalmente con el tratamiento. Si estos efectos le preocupan, consulte a su médico o farmacéutico. No deje de aplicarse Azarga sin consultar antes con su médico.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- **Efectos en el ojo:** inflamación de la superficie del ojo, visión borrosa, signos y síntomas de irritación ocular (p.ej. quemazón, punzada, picor, lagrimeo, enrojecimiento), dolor ocular.
- **Otros efectos adversos:** disminución frecuencia cardiaca, alteraciones del sabor.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- **Efectos en el ojo:** erosión de la córnea (daño de la capa anterior del globo ocular), inflamación de la superficie del ojo con la superficie dañada, inflamación dentro del ojo, manchas corneales, sensación anormal en los ojos, secreción del ojo, ojo seco, vista cansada, picor de ojos, ojo rojo, enrojecimiento del párpado.
- **Otros efectos adversos:** recuento disminuido de leucocitos, descenso de la tensión arterial, tos, sangre en orina presente, debilidad corporal.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- **Efectos en el ojo:** trastorno de la córnea, sensibilidad a la luz, aumento de la producción de lágrimas, crostas en el párpado.
- **Otros efectos adversos:** dificultad para dormir (insomnio), dolor de garganta, moqueo.

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- **Efectos en el ojo:** alergia ocular, alteraciones de la visión, daño del nervio óptico, aumento de la presión ocular, depósitos en la superficie del ojo, percepción de estímulos disminuida en el ojo, inflamación o infección de la conjuntiva (parte blanca del ojo), visión anormal, doble o reducida, aumento de la pigmentación del ojo, bulto en la superficie del ojo, hinchazón ocular, sensibilidad a la luz, disminución del crecimiento o número de pestañas, caída de los párpados superiores (provocando que el ojo quede medio cerrado), inflamación del párpado y de las glándulas de los párpados, inflamación de la córnea y desprendimiento de la capa de debajo de la retina que contiene los vasos sanguíneos los cuales pueden causar alteraciones de la visión después de operación de filtración, sensibilidad de la córnea disminuida, erosión de la córnea.
- **Otros efectos adversos:** manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos que pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe. Estas erupciones en la piel graves pueden ser potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).
- **Corazón y circulación:** cambios en el ritmo o la frecuencia de los latidos del corazón, frecuencia cardíaca lenta, palpitaciones, tipo de trastorno del ritmo cardíaco, aumento anormal de la frecuencia cardíaca, dolor en el pecho, función cardíaca reducida, ataque al corazón, aumento de la tensión arterial, reducción del riego sanguíneo al cerebro, accidente cerebrovascular, edema (acumulación de líquido), insuficiencia cardíaca congestiva (enfermedad del corazón con dificultad para respirar e hinchazón de los pies y piernas debido a la acumulación de líquido), hinchazón de las extremidades, disminución de la tensión arterial, decoloración de los dedos de las manos y los pies y, ocasionalmente, de otras partes del cuerpo (fenómeno de Raynaud), frío en pies y manos.
- **Respiratorio:** Constricción de las vías respiratorias en los pulmones (predominantemente en pacientes con enfermedad preexistente), falta de aliento o dificultad para respirar, síntomas de resfriado, congestión en el pecho, infección de los senos nasales (sinusitis), estornudos, nariz taponada, sequedad nasal, sangrados nasales, asma, irritación de garganta.
- **Sistema nervioso y trastornos generales:** alucinaciones, depresión, pesadillas, pérdida de memoria, dolor de cabeza, nerviosismo, irritabilidad, cansancio, temblor, sensación anormal, síncope, mareo, somnolencia, debilidad generalizada o grave, sensaciones inusuales como hormigueo.
- **Gástrico:** náuseas, vómitos, diarrea, gas intestinal o molestia abdominal, inflamación de la garganta, sensación de boca seca o anormal, indigestión, dolor de estómago.
- **Sangre:** valores anormales de las pruebas de la función del hígado, incremento de los niveles sanguíneos de cloruro, o disminución del recuento celular de los glóbulos rojos en los análisis de sangre.
- **Alergia:** incremento de los síntomas de alergia, reacciones alérgicas generalizadas incluyendo hinchazón debajo de la piel que puede ocurrir en zonas tales como la cara y extremidades y puede obstruir las vías respiratorias pudiendo causar dificultades para tragar o respirar, urticaria, erupción localizada y generalizada, picor, reacción alérgica repentina y grave que pone en riesgo la vida.
- **Oído:** pitidos en los oídos, sensación de mareo o vértigo.
- **Piel:** erupción, enrojecimiento o inflamación de la piel, sensación anormal o disminuida en la piel, pérdida de cabello, erupción con aspecto blanco plateado (rash psoriasiforme) o empeoramiento de psoriasis.
- **Muscular:** dolor muscular no causado por ejercicio, en articulaciones, espalda o generalizado, espasmos musculares, dolor en las extremidades, debilidad muscular/cansancio, incremento de los signos y síntomas de miastenia gravis (trastorno muscular).
- **Riñón:** dolor de riñones que se presenta como dolor en la parte baja de la espalda, orinar con frecuencia.
- **Reproducción:** disfunción sexual, deseo sexual disminuido, problemas sexuales masculinos.
- **Metabolismo:** niveles bajos de azúcar en sangre.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de AZARGA**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para evitar infecciones debe desechar el frasco 4 semanas después de la primera apertura. Escriba la fecha de apertura en el espacio provisto en la etiqueta del frasco y en la caja.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medioambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de AZARGA**

- Los principios activos son brinzolamida y timolol. Un ml de suspensión contiene 10 mg de brinzolamida y 5 mg de timolol (como maleato).
- Los demás componentes son cloruro de benzalconio (ver sección 2 “AZARGA contiene cloruro de benzalconio”), carbómero 974P, edetato de disodio, manitol (E421), agua purificada, cloruro de sodio, tiloxapol, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio.  
Se añaden cantidades muy pequeñas de ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para mantener los niveles de acidez (niveles de pH) normales.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

AZARGA es un líquido (una suspensión uniforme de blanco a blanquecino) que se presenta en una caja que contiene un frasco de plástico de 5 ml con un tapón de rosca, o en una caja que contiene tres frascos de plástico de 5 ml con tapón de rosca.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Alemania

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Bélgica

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
España

Siegfried El Masnou, S.A.  
Camil Fabra 58  
El Masnou  
08320 Barcelona  
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>