

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 05.2013)

תאריך: 17.2.2015

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום : Azarga-145-12-32030-00

שם בעל הרישום : Lapidot medical import and marketing LTD

טופס זה מפרט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
Contraindications	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensitivity to the active substances, or to any of the excipients. Bronchial asthma, a history of bronchial asthma, or severe chronic obstructive pulmonary disease. Sinus bradycardia, second or third degree atrioventricular block, overt cardiac failure, or cardiogenic shock. Severe allergic rhinitis and bronchial hyperreactivity; hypersensitivity to other beta-blockers. Hyperchloraemic acidosis (see section 4.2). Severe renal impairment. Hypersensitivity to sulphonamides (see section 4.4). 	<ul style="list-style-type: none"> 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.
Posology, dosage & administration	<p><u>Use in adults, including the elderly</u> The dose is one drop of AZARGA® eye drops, suspension in the conjunctival sac of the affected eye(s) twice daily.</p> <p>Nasolacrimal occlusion or gently closing the eyelid after instillation is recommended. This may reduce the systemic absorption of medicinal products administered via the ocular route and result in a decrease in systemic adverse reactions.</p>	<p><u>Use in adults, including the elderly</u> The dose is one drop of AZARGA® eye drops, suspension in the conjunctival sac of the affected eye(s) twice daily.</p> <p>When using nasolacrimal occlusion or closing the eyelids for 2 minutes, 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).</p>

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® eye drops, suspension, the other medicinal product should be discontinued and AZARGA® eye drops, suspension should be started the following day.

Special populations

Paediatric populations

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® eye drops, suspension 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® eye drops, suspension has not been studied in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min) or in patients with hyperchloraemic acidosis (see section 4.4). Since brinzolamide and its main metabolite are excreted predominantly by the kidney, AZARGA® eye drops, suspension 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).

If more than one topical ophthalmic medicinal product is being used, the medicines must be administered at least 5 minutes apart.

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 agent with AZARGA® eye drops, suspension, the other agent should be discontinued and AZARGA® eye drops, suspension should be started the following day.

Paediatric patients

AZARGA® eye drops, suspension is not recommended for use in children below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

Use in hepatic and renal impairment

No studies have been conducted with AZARGA® eye drops, suspension 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® eye drops, suspension has not been studied in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min) or in patients with hyperchloraemic acidosis. Since brinzolamide and its main metabolite are excreted predominantly by the kidney, AZARGA® eye drops, suspension is therefore contraindicated in patients with severe renal impairment (see section 4.3).

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 solution, 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.

Method of administration

For ocular use.

Instruct patients to shake the bottle well before use.

To prevent contamination of the dropper tip and solution, 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.

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.

Systemic effects

Like other topically applied ophthalmic agents, brinzolamide and timolol are absorbed systemically. Due to the beta-adrenergic component, timolol, the same types of cardiovascular and pulmonary adverse reactions as seen with systemic beta-adrenergic blocking agents may occur. Cardiac failure should be adequately controlled before beginning therapy with timolol. Patients with a history of severe cardiac disease should be watched for signs of cardiac failure and have their pulse rates checked. Respiratory reactions and cardiac reactions, including death due to bronchospasm in patients with asthma and, rarely, death in association with cardiac failure, have been reported following administration of timolol maleate. Beta-adrenergic blocking agents should be administered with caution in patients subject to spontaneous hypoglycaemia or to patients with labile insulin-dependent diabetes as beta-adrenergic blocking agents may mask the signs and symptoms of acute hypoglycaemia. They may also mask

Special warnings and special precautions for use

the signs of hyperthyroidism and cause worsening of Prinzmetal angina, severe peripheral and central circulatory disorders and hypotension.

AZARGA[®] eye drops, suspension contains brinzolamide, a sulphonamide. The same types of undesirable effects that are attributable to sulphonamides may occur with topical administration. Acid-base disturbances have been reported with oral carbonic anhydrase inhibitors. If signs of serious reactions or hypersensitivity occur, discontinue the use of this medicinal product.

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[®] eye drops, suspension. The concomitant administration of AZARGA[®] eye drops, suspension and oral carbonic anhydrase inhibitors has not been studied and is not recommended (see section 4.5).

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.

Anaphylactic reactions

While taking beta-adrenergic blocking agents, patients with a history of atopy or a history of severe anaphylactic reaction to a variety of allergens may be unresponsive to the usual doses of adrenaline used to treat anaphylactic reactions.

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 intraocular pressure or the known effects of systemic beta blockade may be potentiated when **Timolol** is given to patients already receiving **a systemic beta-blocking agent**. The response of these patients should be closely observed. The use of two local 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® eye drops, suspension 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® eye drops, suspension has not been studied in patients with narrow-angle glaucoma and its

Concomitant therapy

Timolol may interact with other medicinal products (see section 4.5).

The effect on intraocular pressure or the known effects of systemic beta blockade may be potentiated when AZARGA® eye drops, suspension is given to patients already receiving an oral beta-adrenergic blocking agent. The use of two local beta-adrenergic blocking agents or two local carbonic anhydrase inhibitors is not recommended.

Ocular effects

There is limited experience with AZARGA® eye drops, suspension 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® eye drops, suspension has not been studied in patients with narrow-angle glaucoma and its use is not recommended in these patients.

use is not recommended in these patients.

Ophthalmic β -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 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[®] eye drops, suspension contains benzalkonium chloride which may cause eye irritation and is known to discolour soft contact lenses. Contact with soft contact lenses is to 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.

Oral carbonic anhydrase inhibitors may impair the ability to perform tasks requiring mental alertness and/or physical coordination in elderly patients. AZARGA[®] eye drops, suspension is absorbed systemically and therefore this may occur with topical administration.

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 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.

Benzalkonium chloride, which is commonly used as a preservative in ophthalmic products, has been reported to cause punctate keratopathy and/or toxic ulcerative keratopathy. Since AZARGA[®] eye drops, suspension contains benzalkonium chloride, close monitoring is required with frequent or prolonged use

AZARGA[®] eye drops, suspension contains benzalkonium chloride which may cause eye irritation and is known to discolour soft contact lenses. Contact with soft contact lenses is to 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.

Hepatic impairment

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

No specific drug interaction studies have been performed with AZARGA eye drops, suspension.

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.

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, parasympathomimetics, 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

No interaction studies have been performed with AZARGA® eye drops, suspension.

There is a potential for additive effects resulting in hypotension and/or marked bradycardia when eye drops with timolol are administered concomitantly with oral calcium channel blockers, guanethidine or beta-blocking agents, antiarrhythmics, digitalis glycosides or parasympathomimetics.

The hypertensive reaction to sudden withdrawal of clonidine can be potentiated when taking beta-blockers.

Potentiated systemic beta-blockade (e.g. decreased heart rate) has been reported during combined treatment

Interaction with other medicaments and other forms of interaction

during combined treatment with CYP2D6 inhibitors (e.g. quinidine, fluoxetine, paroxetine) and timolol. Caution is recommended.

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

with CYP2D6 inhibitors (e.g. quinidine, cimetidine) and timolol.

Pregnancy

There are no adequate data regarding the use of ophthalmic brinzolamide in pregnant women. Studies in animals with brinzolamide have shown reproductive toxicity following systemic administration (see section 5.3).

AZARGA® eye drops, suspension 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

Pregnancy

There are no adequate data from the use of brinzolamide in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Well-controlled epidemiological studies with systemic use of beta-blockers did not indicate malformative effects, but some pharmacological effects such as bradycardia have been observed in foetuses or neonates. Data on a limited number of exposed pregnancies indicate no adverse effects of timolol in eye drops on pregnancy or on the health of the foetus/newborn child but bradycardia and arrhythmia have been reported in one case in the foetus of a woman treated with timolol eye drops. To date, no other relevant epidemiological data are available.

AZARGA® eye drops, suspension should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation

It is not known whether brinzolamide is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of brinzolamide in breast milk. Timolol does appear in human breast milk. However, at therapeutic doses of AZARGA® eye drops, suspension, no effects on the breastfed newborns/infants are anticipated. AZARGA® eye drops, suspension can be used during breast-feeding.

Fertility, Pregnancy and Lactation

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

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

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).

As with any eye drops, 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.

Oral carbonic anhydrase inhibitors may impair the ability of elderly patients to perform tasks requiring mental alertness and/or physical coordination (see section 4.4).

Effects on ability to drive and use machines

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% patients.

Tabulated summary of adverse reactions

The following adverse reactions are

Summary of the safety profile

In two clinical trials of 6 and 12 months duration involving 394 patients treated with AZARGA® eye drops, suspension, the most frequently reported adverse reaction was transient blurred vision upon instillation (3.6%), lasting from a few seconds to a few minutes.

Tabulated summary of adverse reactions

The following adverse reactions are classified according to the following

Undesirable effects

classified according to the following convention:

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 $< 1/1,000$), or 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.

Please see table below.

Description of selected adverse reactions

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[®] eye drops, suspension is not recommended for use in children and adolescents below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

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 $< 1/1,000$), or very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Description of selected adverse reactions

AZARGA[®] eye drops, suspension contains brinzolamide and timolol (as timolol maleate). Additional adverse reactions associated with the use of the individual components observed in clinical trials and postmarketing experience that may potentially occur with AZARGA[®] eye drops, suspension include:

Paediatric population

AZARGA[®] eye drops, suspension is not recommended for use in children below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

In case of accidental ingestion, symptoms of overdose from beta blockade may include bradycardia, hypotension, cardiac failure and bronchospasm.	No case of overdose has been reported.	Overdose
--	--	-----------------

System Organ Classification	MedDRA Preferred Term
Infections and infestations	<u>Not known</u> : nasopharyngitis ³ , pharyngitis ³ , sinusitis ³ , rhinitis ³
Blood and lymphatic system disorders	<u>Not known</u> : decreased red blood cell count ³ , increased blood chloride ³
Immune system disorders	<u>Not known</u> : anaphylaxis ² , 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>Uncommon</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> : blurred vision ¹ , eye pain ¹ , eye irritation ¹ <u>Uncommon</u> : corneal erosion ¹ , punctate keratitis ¹ , photophobia ¹ , dry eye ¹ , eye discharge ¹ , eye pruritus ¹ , foreign body sensation in eyes ¹ , ocular hyperaemia ¹ , scleral hyperaemia, lacrimation increased, anterior chamber flare ¹ , conjunctival hyperaemia ¹ , erythema of eyelid 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), keratitis ^{2,3} , 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>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>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>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>Not known</u> : chest pain ¹ , pain ³ , fatigue ¹ , asthenia ^{2,3} , malaise ³ , chest discomfort ³ , feeling abnormal 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

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב. שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה (ירוק). יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך 17.2.2015

.....

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 05.2013)

תאריך: 17.2.2015

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום: Azarga-145-12-32030-00

שם בעל הרישום: Lapidot medical import and marketing LTD

טופס זה מפרט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
מתי אין להשתמש בתכשיר?	<p>מתי אין להשתמש בתכשיר?</p> <p>אל תשתמשי בתרופה כאשר הינך בהריון</p> <p>אם ידועה לך רגישות לאחד ממרכיבי התרופה, לחוסמי בטא אחרים, ו / או לסולפונאמידים.</p> <p>אין להשתמש בתרופה במקרים של הפרעות קצב הגורמות להאטה בקצב הלב ואי ספיקת לב, זעזוע קרדיוגני.</p> <p>אין להשתמש בתרופה כאשר הינך סובל/ת או סבלת בעבר מבעיית נשימה, כגון: אסתמה או חסימה ריאתית כרונית חמורה.</p> <p>אין להשתמש בתרופה במקרים של נזלת אלרגית חמורה או היפר-ריאקטיביות של סימפונות.</p> <p>אין להשתמש בתרופה אם הינך סובל/ת מליקוי חמור בתפקוד הכליה / מערכת השתן.</p> <p>אין להשתמש בתרופה אם הינך סובל/ת מחומציות יתר של הדם (Hyperchloraemic acidosis).</p>	<p>אין להשתמש בתרופה אם:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ידועה לך רגישות לאחד ממרכיבי התרופה, לסולפונאמידים (כגון: תרופות לטיפול בסוכרת, זיהומים, תרופות משתנות (טבליות מים), תימולול, חוסמי בטא (תרופות להפחתת לחץ דם או לטיפול במחלות לב) • הינך סובל או סבלת בעבר מבעיית נשימה, כגון: אסתמה או ברונכיטיס חסימתית כרונית חמורה או בעיות אחרות בנשימה. • הינך סובל מקדחת השחת חמורה • הינך סובל מ: האטה בקצב הלב, אי ספיקת לב או הפרעות בקצב הלב. • הינך סובל מחומציות יתר של הדם (Hyperchloraemic acidosis). • הינך סובל מליקוי חמור בתפקוד הכליה
אין להשתמש בתרופה לפני התחלת הטיפול:	<p>אין להשתמש בתרופה לפני התחלת הטיפול:</p> <p>אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: הכבד, הלב ו / או כלי דם, מלחץ דם נמוך, מיובש בעיניים או מבעיות בקרנית, בלוטת התריס (תירואיד).</p> <p>אם את/ה מרכיב/ה עדשות מגע. במקרה של סוכרת תלוית אינסולין או רמת סוכר נמוכה בדם.</p>	<p>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה לפני הטיפול באזרגה ספר לרופא אם:</p> <ul style="list-style-type: none"> • הינך סובל או סבלת בעבר מ מחלת לב כלילית (תופעות כגון : כאבים בחזה, לחץ קוצר נשימה, חנק) , אי ספיקת לב, לחץ דם נמוך. • הינך סובל או סבלת בעבר מהפרעות בקצב הלב כגון: האטה בקצב הלב • הינך סובל או סבלת בעבר מבעיות בנשימה, אסתמה או מחלת ריאות חסימתית כרונית. • הינך סובל או סבלת בעבר מזרימת דם לקויה (כגון: מחלת או תסמונת Raynaud) • הינך סובל או סבלת בעבר מסוכרת, מכיוון ש תימולול עלול למסך סימנים ותסמינים של רמות נמוכות של סוכר. • הינך סובל או סבלת בעבר מפעילות יתר של בלוטת התריס (תירואיד) , תימולול עלול למסך סימנים ותסמינים של מחלת התירואיד.

<ul style="list-style-type: none"> • הינך סובל או סבלת בעבר מחולשה בשרירים (myasthenia gravis) • הינך עובר ניתוח בקרוב, מכיוון ש תימולול יכול לשנות השפעת התרופות לצורך ההרדמה • סבלת בעבר מאטופיה (נטייה לפתח אלרגיה), אתה עלול להיות רגיש יותר עם השימוש באזרטה, • ואדרינלין עלול לא להועיל לך. • הינך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקיד הכבד. • הינך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקיד הכליות • הינך סובל או סבלת בעבר מיובש בעיניים או מבעיות בקרנית. 		
<p>אם אתה לוקח , או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח או מתכוון לקחת:</p> <ul style="list-style-type: none"> • תכשירים אחרים לטיפול העין כולל לטיפול בגלאוקומה. • תרופות להפחתת לחץ הדם כגון: פאראסימפאטומימיקס (parasympathomimetics) ו גואנתידין • תרופות ללב כגון: קוינידין (לטיפול במחלות הלב וחלק מסוגי המלאריה), אמידורון או תרופות אחרות לטיפול במחלות קצב הלב, גליקוסידים לטיפול באי ספיקת הלב. • תרופות לטיפול בסוכרת • תרופות לטיפול ב כיבי קיבה • תכשירים אנטי פטרייתיים, תרופות אנטי ויראליות או אנטיביוטיקות. • תרופות נגד דכאון: כגון: פלוקסיטין, פרוקסיטין • מעכבי האנזים קרבוניק אנהידראז (Carbonic anhydrase inhibitor) כגון: אסיתאזולמיד ו דורזולמיד. 	<p>תגובות בין תרופתיות: אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה טיפול בתרופה אחרת, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי יעילות הנובעים מתגובות בין תרופתיות. במיוחד לגבי תרופות מהקבוצות הבאות: תכשירים אחרים לטיפול העין כולל לטיפול בגלאוקומה, תרופות ללב ו לחץ דם ממשפחת חוסמי בטא , חוסמי תעלות סידן, מעכבי האנזים קרבוניק אנהידראז (Carbonic anhydrase inhibitor), דיגוקסין, גואנתידין, תרופות אנטי אריתמיות, תכשירים פארא – סימפטומימטיים, תכשירים להורדת רמת סוכר, מעכבי CYP3A4 (כגון: ketoconazole , itraconazole , clotrimazole , ritonavir) בסיום טיפול בקלונדיין , בשילוב עם מעכבי CYP2D6 (quinidine, cimetidine) .</p>	<p>תגובות בין תרופתיות</p>
<p>הריון והנקה:</p> <p>הריון: מומלץ לא להשתמש באזרטה אם הינך בהריון או מתכננת הריון. יש להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם הינך בהריון או מתכננת הריון.</p> <p>הנקה: לא להשתמש באזרטה אם הינך מניקה, תימולול עלול לכנס לחלב האם.</p>		<p>הריון והנקה</p>
<p>נהיגה ושימוש במכוניות: אין לנהוג או להפעיל מכוניות מסוכנות בזמן השימוש בתרופה בגלל שהתרופה עלולה להביא לטשטוש ראייה. אין לנהוג או להפעיל מכוניות עד להתבהרות הראייה. אחד מהרכיבים הפעילים עלול לפגוע ביכולת לבצע מטלות הדורשות ערנות מחשבתית ו/ או קואורדינציה. אם הבחנת בתופעה זו יש לנקוט בהזהרות בנוגע לנהיגה או הפעלת מכוניות.</p>	<p>השימוש בתרופה זו, עלול להביא לטשטוש ראייה מיד לאחר השימוש בה ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכוניות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת עירנות. אין לנהוג או להפעיל מכוניות עד להתבהרות הראייה. אחד מהרכיבים הפעילים עלול לפגוע ביכולת לבצע מטלות</p>	<p>נהיגה ושימוש במכוניות</p>

<p>הדורשות ערנות מחשבתית וקואורדינציה. אם הבחנת בתופעה זו יש לנקוט בזהירות בנוגע לנהיגה או הפעלת מכונות.</p>	
<p>אם השתמשת במנה יותר גדולה מהדרוש, שטוף/י את העין באמצעות מים חמים. אין לטפטף טיפות מים חמים. אין לטפטף טיפות נוספות עד שיגיע המועד למנה הבאה.</p> <p>אם השתמשת במנה יותר גדולה מהדרוש, שטוף את העין באמצעות מים חמים. אין לטפטף טיפות נוספות עד שיגיע המועד למנה הבאה.</p> <p>אתה עלול לסבול מירידה בקצב הלב, ירידה בלחץ הדם, אי ספיקת לב, קשיי נשימה, עלול להשפיע גם על מערכת העצבים.</p>	<p>כיצד תשתמש בתרופה?</p>
<p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי כגון: טשטוש ראייה זמני החולף שניות-דקות אחדות מרגע המתן, רגישות בעין, אי נוחות בעין, טעם מר/ חריף בפה, נדודי שינה.</p> <p>תופעות לוואי המחייבות התייחסות מיוחדת: שינוי קצב לב, שינוי לחץ דם, קוצר או קשיי נשימה(נדיר)—הפסק/י הטיפול ופנה/י לרופא.</p> <p>עין אדומה, דלקת ושינוי כלשהוא בעפעף, טשטוש בראייה, דלקת כלשהי בעין, עיניים יבשות, תחושת צריבה, שינויים בצבע הקשתית, דלקת הקרנית (נדיר): המשך/י בטיפול ופנה/י לרופא מיד.</p> <p>בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ת תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מיד.</p> <p>יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא אם מתפתחות התופעות הבאות: פריחה בעור, תגובת עור חמורה, או אודם חמור וגירוי בעיניים. אלה יכולים להיות סימנים של אלרגיה. (שכיחות לא ידועה).</p> <p>יש לפנות לרופא בהקדם האפשרי אם מתפתחות התופעות הבאות: תופעות לוואי שכיחות (עשויות להופיע על עד מטופל אחד מתוך 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> עיניים: טשטוש בראייה, תופעות של גירוי בעין (כגון: תחושת צריבה, גירוי, דמעות, אדמומיות), כאבי עיניים. תופעות לוואי כלליות: הפרעות בטעם. <p>תופעות לוואי לא שכיחות (עשויות להופיע על עד מטופל אחד מתוך 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> עיניים: שחיקת הקרנית, דלקת תוך העין, רגישות לאור, תחושה לא נורמלית בעין, יובש בעיניים, עיניים עייפות, שינוי בעפעף. תופעות לוואי כלליות: לחץ דם נמוך, שיעול, נדודי שינה. <p>תופעות לוואי שתדירותן אינה ידועה:</p> <ul style="list-style-type: none"> עיניים: הפרעות בראייה, פגיעה בעצב הראייה, לחץ מוגבר בעין, הפרעה בקרנית, ירידה בתחושת העין, דלקת או זיהום בלחמית, ראייה לא תקינה (עליה, ירידה), פיגמנטציה מוגברת של העין, צמיחה על פני שטח העין, יצור מוגבר של דמעות, נפיחות בעיניים, רגישות לאור, ירידה בצמיחת הריסים, צניחת העפעפיים העליונים, דלקת העפעפיים ובבלוטות של העפעפיים, דלקת הקרנית וניתוק השכבה מתחת לרשתית שמכילה כלי דם עקב ניתוח סינון העלול לגרום ל הפרעות בראייה, ירידה ברגישות הקרנית. <p>לב ומחזור הדם: שינוי בקצב הלב, קצב לב</p>	<p>תופעות לוואי:</p>

איטי, דפיקות לב, סוג של הפרעה בקצב הלב, כאב בחזה, שבץ, בצקת, אי ספיקת לב, נפיחות בגפיים, לחץ דם נמוך, שינוי בצבע האצבעות, הבהונות ולעתים באזורים אחרים בגוף (Raynaud's phenomenon), ידיים ורגליים קרות.

- **נשימה:** התכווצות של דרכי הנשימה בריאות (בעיקר אצל אנשים עם מחלות קיימות), קוצר נשימה או קושי בנשימה, תסמיני הצטננות, גודש בחזה, דלקת בסינוסים, התעטשות, אף סתום, יובש באף, נזלת, דימום באף, אסטמה, גירוי בגרון.

- **מערכת עצבים ומחלות כלליות:** דיכאון, סיוטים, אובדן זיכרון, כאבי ראש, עצבנות, עייפות, רעד, הרגה לא נורמלית, התעלפות, סחרחורת, התנמנמות, חולשה כללית או חמורה, תחושות יוצאות דופן כמו סיכות ומחטים.

- **קיבה:** בחילות, הקאות, שלשול, גזים במעיין או כאבי בטן, דלקת בגרון, יובש או תחושה לא נורמלית בפה, קלקול קיבה, כאבי קיבה.

- **דם:** ערכים תפקודיים לא תקינים של הכבד, עלייה ברמת הכלור בדם, או ירידה בספירת תאי דם אדומים.

- **אלרגיה:** עלייה בתופעות האלרגיה, תגובות אלרגיות כלליות כוללות נפיחות מתחת לעור שעלולה לקרות באזורים כגון: פנים וגפיים ועלולה לחסום את דרכי הנשימה שיכולה לגרום לקושי בבליעה או בנשימה, פריחה מקומית וכללית, גירוד, תגובה אלרגית חמורה פתאומית ומסכנת את החיים.

- **אוזניים:** צלצול באוזן, תחושת סחרחורת.

- **עור:** פריחה, אדמומיות או דלקת בעור, תחושת עור לא תקינה או ירידה, נשירת שיער, פריחה עם מראה בצבע כסוף לבן (psoriasiform rash) או החמרה של פסוריאזיס.

- **שרירים:** כאבי גב, מפרקים או שרירים שלא נגרמו מפעילות גופנית, התכווצות שרירים, כאב בגפיים, חולשה/עייפות בשרירים, עלייה בתסמינים ותופעות של מחלת השרירים (myastheria gravis).

- **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 אחת מתופעות הלואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב. שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה (ירוק). יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

17.2.2015 הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך

.....