

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en suspension

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un ml de suspension contient 10 mg de brinzolamide et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).

Excipient(s) à effet notoire

Un ml de suspension contient 0,10 mg de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Collyre en suspension (collyre).

Suspension uniforme blanche à blanchâtre, pH 7,2 (environ).

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante (voir rubrique 5.1).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### *Utilisation chez les adultes et les sujets âgés*

La posologie est d'une goutte d'AZARGA dans le cul de sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s) deux fois par jour.

Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale (voir rubrique 4.4).

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante comme prévu. La posologie ne doit pas excéder une goutte deux fois par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s).

En cas de remplacement d'un autre médicament antiglaucomateux ophtalmique par AZARGA, interrompre l'autre médicament et commencer AZARGA le jour suivant.

#### *Populations spécifiques*

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'AZARGA chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### *Insuffisance hépatique et rénale*

Aucune étude n'a été effectuée avec AZARGA ou avec timolol 5 mg/ml collyre chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

AZARGA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) ou chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique (voir rubrique 4.3). Etant donné que le brinzolamide et son principal métabolite sont excrétés majoritairement par le rein, AZARGA est par conséquent contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères (voir rubrique 4.3).

AZARGA doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

### Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Les patients doivent être informés de la nécessité de bien agiter le flacon avant utilisation. Après ouverture du bouchon, si le dispositif de sécurité du col du flacon est trop lâche, retirez-le avant d'utiliser ce produit.

Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la suspension, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Les patients doivent être informés de la nécessité de conserver le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments topiques ophtalmiques, les administrations de médicament doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

## 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux autres bêta-bloquants.
- Hypersensibilité aux sulfonamides (voir rubrique 4.4).
- Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme ou bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pacemaker, insuffisance cardiaque confirmée ou choc cardiogénique.
- Rhinite allergique sévère
- Acidose hyperchlorémique (voir rubrique 4.2).
- Insuffisance rénale sévère.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Effets systémiques

- Le brinzolamide et le timolol passent dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un bêta-bloquant, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bêta-bloquants administrés par voie systémique peuvent se produire. La fréquence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique locale est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.
- Des réactions d'hypersensibilité, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) signalés avec les dérivés des sulfonamides peuvent se produire chez des patients recevant AZARGA, car il passe dans la circulation générale. Lors de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et les réactions dermiques doivent être surveillées de près. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, AZARGA doit être immédiatement arrêté.

### Troubles cardiaques

Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple : maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres substances actives doit être considéré. Chez ces patients, une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.

En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants ne devront être prescrits qu'avec prudence aux patients atteints d'un bloc cardiaque de premier degré.

### Troubles vasculaires

Les patients atteints de troubles circulatoires périphériques sévères (c'est à dire de formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

### Hyperthyroïdie

Les bêta-bloquants peuvent aussi masquer les signes d'hyperthyroïdie.

### Faiblesse musculaire

Il a été rapporté que les médicaments bêta-bloquants pouvaient aggraver la faiblesse musculaire accompagnant certains symptômes de la myasthénie (par ex diplopie, ptosis et faiblesse générale).

### Troubles respiratoires

Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. AZARGA doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel.

### Hypoglycémie / diabète

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

### Troubles acido-basiques

AZARGA contient du brinzolamide, qui est un sulfonamide. Les réactions indésirables attribuables aux sulfonamides peuvent être observées avec la voie locale. Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez des patients ayant un risque d'insuffisance rénale en raison du risque possible d'acidose métabolique. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, ce médicament doit être arrêté.

### Vigilance mentale

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique. AZARGA présentant une absorption systémique ceci peut aussi se produire après administration locale.

### Réactions anaphylactiques

Les patients, traités par bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à différents allergènes, peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

### Décollement de la choroïde

Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (ex : timolol, acétazolamide).

### Anesthésie chirurgicale

Les bêta-bloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du timolol.

### Traitement concomitant

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants par voie systémique peuvent être majorés en cas d'administration de timolol à des patients recevant déjà un bêta-bloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêta-bloquants topiques ou de deux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique locaux n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Il existe des effets additionnels par rapport aux effets systémiques connus d'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients prenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et AZARGA. L'administration concomitante d'AZARGA et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Effets oculaires

L'expérience du traitement par AZARGA chez des patients présentant un glaucome pseudoexfoliatif ou un glaucome pigmentaire est limitée. Il conviendra de faire particulièrement attention lors du traitement de ces patients et une surveillance étroite de la PIO est recommandée.

AZARGA n'a pas été évalué chez les patients présentant un glaucome à angle étroit et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Le rôle éventuel du brinzolamide sur la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez les patients présentant une cornée fragilisée (notamment chez les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales). En particulier, les patients porteurs de lentilles de contact n'ont pas été étudiés et une surveillance attentive est recommandée chez ces patients sous brinzolamide étant donné que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent affecter l'hydratation cornéenne. Cela peut conduire à une décompensation cornéenne et à un œdème et le port de lentilles de contact peut augmenter le risque pour la cornée. Une surveillance attentive est recommandée chez les patients ayant une cornée fragilisée, tels que les patients présentant un diabète sucré ou des dystrophies cornéennes.

Le port de lentilles de contact est possible lors de l'utilisation d'AZARGA mais sous étroite surveillance (voir ci-dessous sous « Chlorure de benzalkonium »)

### Chlorure de benzalkonium

AZARGA contient du chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Les patients doivent être informés qu'il doivent enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation d'AZARGA et qu'ils attendent 15 minutes après l'instillation avant de remettre des lentilles de contact.

Des kératopathies ponctuées et/ou kératopathies ulcéraives toxiques ont aussi été rapportées avec le chlorure de benzalkonium. Une surveillance étroite des patients est nécessaire lors d'une utilisation fréquente ou prolongée.

### Insuffisance hépatique

AZARGA doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec AZARGA.

AZARGA contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, le brinzolamide qui, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. La possibilité d'interactions doit être envisagée chez les patients traités avec AZARGA.

Chez les patients recevant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et du brinzolamide en collyre, il existe un risque de potentialisation des effets systémiques connus de l'inhibition de l'anhydrase carbonique. Il n'est pas recommandé d'administrer de façon concomitante un collyre contenant du brinzolamide et un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale.

Les iso-enzymes du cytochrome P-450 responsables du métabolisme du brinzolamide comprennent le CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. Il est donc attendu que les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et la troléandomycine puissent inhiber le métabolisme du brinzolamide via le CYP3A4. Il est conseillé d'être prudent lorsque les inhibiteurs du CYP3A4 sont donnés simultanément. Cependant, l'élimination rénale étant la voie principale, l'accumulation de brinzolamide est improbable. Le brinzolamide n'est pas un inhibiteur des iso-enzymes du cytochrome P-450.

Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêta-bloquant et d'inhibiteurs des canaux calciques, d'agents bloquants bêta-adrénériques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine administrés par voie orale.

Les bêta-bloquants peuvent diminuer la réponse à l'adrénaline utilisée pour traiter des réactions anaphylactiques. Une attention particulière doit être apportée aux patients ayant des antécédents d'atopie ou d'anaphylaxie (voir rubrique 4.4).

La poussée hypertensive réactionnelle survenant lors de l'arrêt brutal de la clonidine peut être majorée en cas d'administration de bêta-bloquants. Une attention particulière est recommandée lors de l'utilisation concomitante de ce médicament et de la clonidine.

Une potentialisation de l'effet bêta-bloquant systémique (par exemple : diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors de l'association de traitements inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple : quinidine, fluoxétine, et paroxétine) et de timolol. Une attention particulière est recommandée.

Les bêta-bloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêta-bloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du brinzolamide ou du timolol administrés par voie oculaire chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec le brinzolamide ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après une administration systémique, voir rubrique 5.3. AZARGA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêta-bloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si AZARGA est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de sa vie.

### Allaitement

Il n'a pas été établi que le brinzolamide était excrété dans le lait maternel. Les études chez l'animal après administration orale ont montré que le brinzolamide était excrété dans le lait maternel, voir rubrique 5.3.

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans les collyres, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à produire les symptômes cliniques des bêta-bloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

Cependant, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec AZARGA en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer l'effet d'une administration topique oculaire d'Azarga sur la fertilité humaine.

Les études non-cliniques n'ont pas démontré d'effet du brinzolamide ou du timolol sur la fertilité masculine ou féminine suite à une administration orale. Aucun effet de l'utilisation d'AZARGA sur la fertilité masculine ou féminine n'est anticipé.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

AZARGA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent diminuer l'aptitude aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique (voir rubrique 4.4).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de tolérance

Lors des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient une vision floue, une irritation oculaire et une douleur oculaire, survenant chez environ 2% à 7% des patients.

### Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation d'AZARGA et de ses composants, brinzolamide et timolol, pris individuellement. Ils ont été classés de la façon suivante : très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ) ou indéterminés (ne peuvent être estimés sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré MedDRA (v. 18.0)
Infections et infestations	<u>Fréquence indéterminée</u> : rhinopharyngite <sup>3</sup> , pharyngite <sup>3</sup> , sinusite <sup>3</sup> , rhinite <sup>3</sup>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Peu fréquent</u> : baisse de la numération leucocytaire <sup>1</sup> <u>Fréquence indéterminée</u> : diminution du nombre de globules rouges <sup>3</sup> , augmentation du taux de chlorure dans le sang <sup>3</sup>
Affections du système immunitaire	<u>Fréquence indéterminée</u> : anaphylaxie <sup>2</sup> , choc anaphylactique <sup>1</sup> , réaction allergique systémique incluant angioedème <sup>2</sup> , rash localisé et généralisé <sup>2</sup> , hypersensibilité <sup>1</sup> , urticaire <sup>2</sup> , prurit <sup>2</sup>
Troubles métaboliques et nutritionnels	<u>Fréquence indéterminée</u> : hypoglycémie <sup>2</sup>
Affections psychiatriques	<u>Rare</u> : insomnie <sup>1</sup> <u>Fréquence indéterminée</u> : hallucinations <sup>2</sup> , dépression <sup>1</sup> , perte de mémoire <sup>2</sup> , apathie <sup>3</sup> , humeur dépressive <sup>3</sup> , diminution de la libido <sup>3</sup> , cauchemar <sup>2, 3</sup> , nervosité <sup>3</sup>
Affections du système nerveux	<u>Fréquent</u> : dysgueusie <sup>1</sup> <u>Fréquence indéterminée</u> : ischémie cérébrale <sup>2</sup> , accident cérébrovasculaire <sup>2</sup> , syncope <sup>2</sup> , augmentation des signes et des symptômes de la myasthénie grave <sup>2</sup> , somnolence <sup>3</sup> , dysfonctionnement de la motricité <sup>3</sup> , amnésie <sup>3</sup> , atteinte de la mémoire <sup>3</sup> , paresthésie <sup>2, 3</sup> , tremblement <sup>3</sup> , hypoesthésie <sup>3</sup> , agueusie <sup>3</sup> , vertiges <sup>1</sup> , maux de tête <sup>1</sup>
Affections oculaires	<u>Fréquent</u> : kératite ponctuelle <sup>1</sup> , vision floue <sup>1</sup> , douleur oculaire <sup>1</sup> , irritation oculaire <sup>1</sup> <u>Peu fréquent</u> : kératite <sup>1,2,3</sup> , œil sec <sup>1</sup> , présence d'une coloration de la cornée <sup>1</sup> , écoulement oculaire <sup>1</sup> , prurit oculaire <sup>1</sup> , sensation de corps étranger dans les yeux <sup>1</sup> , hyperhémie oculaire <sup>1</sup> , hyperhémie conjonctivale <sup>1</sup> <u>Rare</u> : érosion cornéenne <sup>1</sup> , inflammation de la chambre antérieure de l'œil <sup>1</sup> , photophobie <sup>1</sup> , larmolement augmenté <sup>1</sup> , hyperhémie sclérale <sup>1</sup> , érythème de la paupière <sup>1</sup> , formation de croûtes sur le bord des paupières <sup>1</sup> <u>Fréquence indéterminée</u> : augmentation du rapport excavation papillaire/disque du nerf optique <sup>3</sup> , détachement choroïdal après une chirurgie filtrante <sup>2</sup> (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), kératopathie <sup>3</sup> , anomalie de l'épithélium cornéen <sup>3</sup> , affection de l'épithélium cornéen <sup>3</sup> , augmentation de la pression intraoculaire <sup>3</sup> , dépôt oculaire <sup>3</sup> , coloration cornéenne <sup>3</sup> , œdème cornéen <sup>3</sup> , diminution de la sensibilité cornéenne <sup>2</sup> , conjonctivite <sup>3</sup> , meibomite <sup>3</sup> , diplopie <sup>2, 3</sup> , éblouissements <sup>3</sup> , photopsie <sup>3</sup> , baisse d'acuité visuelle <sup>3</sup> , déficience visuelle <sup>1</sup> , ptérygion <sup>3</sup> , gêne oculaire <sup>3</sup> , kératoconjonctivite sèche <sup>3</sup> , hypœsthésie oculaire <sup>3</sup> , pigmentation sclérale <sup>3</sup> , kyste sous-conjonctival <sup>3</sup> , trouble visuel <sup>3</sup> , gonflement oculaire <sup>3</sup> , allergie oculaire <sup>3</sup> , madarose <sup>3</sup> , affection de la paupière <sup>3</sup> , œdème de la paupière <sup>1</sup> , ptosis <sup>2</sup>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<u>Fréquence indéterminée</u> : vertiges <sup>3</sup> , acouphène <sup>3</sup>
Affections cardiaques	<u>Fréquent</u> : diminution de la fréquence cardiaque <sup>1</sup> <u>Fréquence indéterminée</u> : arrêt cardiaque <sup>2</sup> , insuffisance cardiaque <sup>2</sup> , insuffisance cardiaque congestive <sup>2</sup> , bloc atrioventriculaire <sup>2</sup> , détresse cardio-respiratoire <sup>3</sup> , angine de poitrine <sup>3</sup> , bradychardie <sup>2, 3</sup> , fréquence cardiaque irrégulière <sup>3</sup> , arythmie <sup>2, 3</sup> , palpitations <sup>2, 3</sup> , tachycardie <sup>3</sup> , augmentation de la fréquence cardiaque <sup>3</sup> , douleur thoracique <sup>2</sup> , œdème <sup>2</sup>
Affections vasculaires	<u>Peu fréquent</u> : diminution de la pression artérielle <sup>1</sup> <u>Fréquence indéterminée</u> : hypotension <sup>2</sup> , hypertension <sup>3</sup> , augmentation de la pression artérielle <sup>1</sup> , syndrome de Raynaud <sup>2</sup> , mains et pieds froids <sup>2</sup>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<u>Peu fréquent</u> : toux <sup>1</sup> <u>Rare</u> : douleur oropharyngée <sup>1</sup> , rhinorrhée <sup>1</sup> <u>Fréquence indéterminée</u> : bronchospasme <sup>2</sup> (prédominant chez les patients ayant une maladie bronchospastique), dyspnée <sup>1</sup> , asthme <sup>3</sup> , épistaxis <sup>1</sup> , hyperactivité bronchique <sup>3</sup> , irritation de la gorge <sup>3</sup> , congestion nasale <sup>3</sup> , congestion des voies respiratoires supérieures <sup>3</sup> , rhinorrhée postérieure <sup>3</sup> , éternuement <sup>3</sup> , sécheresse nasale <sup>3</sup>
Troubles gastro-intestinaux	<u>Fréquence indéterminée</u> : vomissements <sup>2, 3</sup> , douleur abdominale haute <sup>1</sup> , douleur abdominale <sup>2</sup> , diarrhée <sup>1</sup> , bouche sèche <sup>1</sup> , nausée <sup>1</sup> , oesophagite <sup>3</sup> , dyspepsie <sup>2, 3</sup> , gêne abdominale <sup>3</sup> , gêne au niveau de l'estomac <sup>3</sup> , mouvements intestinaux fréquents <sup>3</sup> , affection gastro-intestinale <sup>3</sup> , hypoesthésie orale <sup>3</sup> , paresthésie orale <sup>3</sup> , flatulence <sup>3</sup>
Affections hépato-biliaires	<u>Fréquence indéterminée</u> : bilan hépatique anormal <sup>3</sup>

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir section 4.4), urticaire <sup>3</sup> , rash maculopapuleux <sup>3</sup> , prurit généralisé <sup>3</sup> , tiraillements cutanés <sup>3</sup> , dermatite <sup>3</sup> , alopecie <sup>1</sup> , éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis <sup>2</sup> , éruption cutanée <sup>1</sup> , érythème <sup>1</sup>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée : myalgie <sup>1</sup> , spasmes musculaires <sup>3</sup> , arthralgie <sup>3</sup> , mal de dos <sup>3</sup> , douleur aux extrémités <sup>3</sup>
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent : présence de sang dans les urines <sup>1</sup> Fréquence indéterminée : douleurs rénales <sup>3</sup> , pollakiurie <sup>3</sup>
Affections des organes de reproduction et troubles mammaires	Fréquence indéterminée : dysfonction érectile <sup>3</sup> , dysfonction sexuelle <sup>2</sup> , diminution de la libido <sup>2</sup>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : malaise <sup>1, 3</sup> Fréquence indéterminée : douleur thoracique <sup>1</sup> , douleur <sup>3</sup> , fatigue <sup>1</sup> , asthénie <sup>2, 3</sup> , gêne thoracique <sup>3</sup> , sensation de nervosité <sup>3</sup> , irritabilité <sup>3</sup> , œdème périphérique <sup>3</sup> , résidu de médicament <sup>3</sup>
Investigations	Fréquence indéterminée : augmentation du taux de potassium dans le sang <sup>1</sup> , augmentation du taux de lactico-déshydrogénase dans le sang <sup>1</sup>

<sup>1</sup> réactions indésirables rencontrées avec Azarga

<sup>2</sup> réactions indésirables supplémentaires observées avec timolol en monothérapie

<sup>3</sup> réactions indésirables supplémentaires observées avec brinzolamide en monothérapie

#### Description de certains effets indésirables

Un effet indésirable systémique fréquemment rapporté au cours des études cliniques avec AZARGA a été la dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation). Il est probablement dû au passage du collyre dans le nasopharynx par le canal nasolacrimal et il est imputable au brinzolamide. L'occlusion nasolacrymale ou la fermeture douce des paupières après l'instillation peut contribuer à réduire la fréquence de cet effet (voir rubrique 4.2).

AZARGA contient du brinzolamide qui est un sulfonamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique absorbé par voie systémique. Les effets gastro-intestinaux, affectant le système nerveux, hématologiques, rénaux et métaboliques sont généralement associés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique systémiques. Les effets indésirables des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent être observés avec la voie locale.

Le timolol passe dans la circulation générale. Cela peut entraîner des réactions indésirables semblables à celles des médicaments bêta-bloquants pris par voie systémique. Les réactions indésirables mentionnées comprennent des réactions rencontrées dans la classe des bêta-bloquants ophtalmiques. D'autres effets indésirables liés à l'utilisation d'un des composants, qui peuvent éventuellement survenir avec AZARGA sont mentionnés dans le tableau ci-dessus. L'incidence des réactions indésirables systémiques après une administration topique ophtalmique est inférieure à celle d'une administration systémique. Afin de réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

#### Population pédiatrique

AZARGA n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmmps.be](http://www.afmmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmmps.be](mailto:adr@fagg-afmmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

En cas d'ingestion accidentelle, les symptômes d'un surdosage en bêta-bloquants peuvent inclure bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque et bronchospasme.

En cas de surdosage avec AZARGA collyre, le traitement devra être symptomatique et de soutien. A cause du brinzolamide, un déséquilibre hydro-électrolytique, le développement d'un état d'acidose et d'éventuels effets sur le système nerveux central peuvent survenir. L'ionogramme (en particulier le potassium) et le pH sanguin devront être surveillés. Des études ont montré que le timolol ne dialyse pas rapidement.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, Préparations antiglaucomateuses et myotiques, Code ATC : S01ED51

#### Mécanisme d'action

AZARGA associe deux principes actifs : le brinzolamide et le maléate de timolol. Ces deux composants réduisent la PIO élevée principalement en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse, ceci par différents mécanismes d'action. L'effet combiné de ces deux principes actifs permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la pression intraoculaire par rapport à chaque composant pris isolément.

Le brinzolamide est un inhibiteur puissant de l'anhydrase carbonique II (AC-II), l'iso-enzyme prédominant de l'œil. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation des ions bicarbonates, ce qui conduit à une réduction du transport de sodium et d'eau.

Le timolol est un agent non sélectif bloquant les récepteurs adrénergiques, n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque, ni effet dépresseur myocardique direct, ni effet stabilisant de membrane. Des études tonographiques et fluorophotométriques chez l'homme suggèrent que son action prédominante est liée à la réduction de formation de l'humeur aqueuse et une légère augmentation de l'écoulement.

#### Effets pharmacodynamiques

##### Effets cliniques

Dans une étude contrôlée sur 12 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire qui présentaient une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg, et pour lesquels l'investigateur considérait qu'un traitement combiné serait bénéfique, la baisse moyenne de PIO sous AZARGA administré deux fois par jour était de 7 à 9 mmHg. La non infériorité d'AZARGA par rapport au dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml pour la réduction de la PIO moyenne a été démontrée à tous les temps pour toutes les visites.

Dans une étude contrôlée de 6 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire, et présentant une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg, la baisse moyenne de PIO sous AZARGA administré deux fois par jour était de 8 à 9 mmHg et pouvait atteindre 3 mmHg de plus qu'avec le brinzolamide 10 mg/ml administré 2 fois par jour et 2 mmHg de plus qu'avec le timolol 5 mg/ml administré deux fois par jour. La réduction de PIO moyenne était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le brinzolamide et le timolol à tous les temps et pour toutes les visites de l'étude.

Dans trois études cliniques contrôlées, la gêne oculaire lors de l'instillation d'AZARGA était significativement plus faible que lors de l'instillation de dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Suite à l'administration locale oculaire, le brinzolamide et le timolol sont absorbés à travers la cornée et dans la circulation générale. Dans une étude pharmacocinétique, des volontaires sains ont reçu du brinzolamide par voie orale (1 mg) deux fois par jour pendant 2 semaines avant de débiter l'administration d'AZARGA pour diminuer le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre. Après deux administrations quotidiennes d'AZARGA pendant 13 semaines, les concentrations de brinzolamide dans les globules rouges (concentrations érythrocytaires) étaient d'environ  $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$ ,  $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$  et  $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$  aux semaines 4, 10 et 15 respectivement, indiquant que les concentrations érythrocytaires de brinzolamide à l'état d'équilibre étaient maintenues.

A l'état d'équilibre, à la suite de l'administration d'AZARGA, les valeurs plasmatiques moyennes  $C_{\text{max}}$  et  $ASC_{0-12\text{h}}$  du timolol étaient respectivement 27% et 28% inférieures ( $C_{\text{max}}$  :  $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$ ;  $ASC_{0-12\text{h}}$  :  $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$ ) à celles obtenues suite à l'administration du timolol 5 mg/ml ( $C_{\text{max}}$  :  $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$ ;  $ASC_{0-12\text{h}}$  :  $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$ ). La plus faible exposition systémique au timolol suite à l'administration d'AZARGA n'est pas cliniquement pertinente. Suite à l'administration d'AZARGA, la  $C_{\text{max}}$  moyenne du timolol était atteinte à  $0,79 \pm 0,45$  heures.

### Distribution

La liaison du brinzolamide aux protéines plasmatiques est modérée (environ 60%). Le brinzolamide est sequestré dans les globules rouges en raison de sa forte affinité pour l'AC-II et dans une moindre mesure pour l'AC-I. Le métabolite actif N-déséthyl brinzolamide s'accumule aussi dans les globules rouges où il se lie principalement à l'AC-I. L'affinité du brinzolamide et de son métabolite pour les globules rouges et l'AC tissulaire conduit à de faibles concentrations plasmatiques.

Chez le lapin, les données de distribution dans les tissus oculaires ont montré que le timolol peut être dosé dans l'humeur aqueuse jusqu'à 48 heures après administration d'AZARGA. A l'état d'équilibre, le timolol est détecté dans le plasma humain jusqu'à 12 heures après administration d'AZARGA.

### Biotransformation

Les voies métaboliques du brinzolamide impliquent une N-désalkylation, une O-désalkylation et une oxydation de sa chaîne N-propyl. Le N-déséthyl brinzolamide est un des principaux métabolites du brinzolamide formé chez l'homme, qui se lie aussi à l'AC-I en présence de brinzolamide et s'accumule dans les globules rouges. Des études *in vitro* montrent que le métabolisme du brinzolamide implique principalement le CYP3A4 ainsi qu'au moins quatre autres isoenzymes (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9).

Le timolol est métabolisé selon 2 voies. La première conduit à une chaîne éthanolamine sur le cycle thiadiazole et la seconde conduit à une chaîne éthanolique sur l'azote morpholine et une seconde chaîne similaire avec un groupe carbonyle adjacent à l'azote. Le métabolisme du timolol est assuré principalement par le CYP2D6.

### Élimination

Le brinzolamide est principalement éliminé par excrétion rénale (environ 60%). Environ 20% de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de métabolite. Le brinzolamide et le N-déséthyl brinzolamide sont les principaux composants retrouvés dans les urines accompagnés des métabolites N-desméthoxypropyl et O-desméthyl à l'état de traces (< 1%).

Le timolol et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Environ 20% d'une dose de timolol sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée et le reste est excrété dans l'urine sous forme métabolisée. Après administration d'AZARGA, la demi-vie plasmatique du timolol est de 4,8 heures.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

### Brinzolamide

Les données non cliniques issues de toxicologie en administration unique, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des études sur l'irritation oculaire locale n'ont pas révélé de risque particulier du brinzolamide pour l'homme.

Des études de toxicité chez le lapin recevant des doses de brinzolamide allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (214 fois la dose ophtalmique thérapeutique journalière recommandée de 28 µg/kg/jour) n'ont pas révélé d'effet sur le développement fœtal malgré une toxicité maternelle significative. Des études similaires chez le rat ont conduit à de légères réductions de l'ossification du crâne et des barres sternales des fœtus des mères recevant du brinzolamide aux doses de 18 mg/kg/jour (642 fois la dose thérapeutique journalière recommandée) ; ces réductions n'ont pas été observées à 6 mg/kg/jour. Ces résultats sont apparus à des doses entraînant des acidoses métaboliques avec diminution du gain de poids corporel des mères et diminution des poids fœtaux. Chez les petits de mères recevant du brinzolamide par voie orale, des diminutions dose dépendantes des poids fœtaux ont été observées, allant d'une légère diminution (environ 5-6%) à la dose de 2 mg/kg/jour à près de 14% à la dose de 18 mg/kg/jour. Pendant l'allaitement, la dose sans effet sur la portée était de 5 mg/kg/jour.

### Timolol

Les données non cliniques issues de toxicologie en administration unique, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des études sur l'irritation oculaire locale n'ont pas révélé de risque particulier du timolol pour l'homme. Des études de toxicité de reproduction avec le timolol ont révélé un retard d'ossification du fœtus sans effet sur le développement post-natal chez le rat (à 50 mg/kg/jour ou 3 500 fois la dose thérapeutique journalière de 14 µg/kg/jour) et des augmentations de résorptions fœtales chez le lapin (à 90 mg/kg/jour ou 6 400 fois la dose thérapeutique journalière).

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium  
Mannitol (E421)  
Carbopol 974P  
Tyloxapol  
Edétate disodique  
Chlorure de sodium  
Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH)  
Eau purifiée

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

2 ans

4 semaines après la première ouverture.

#### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

#### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons ronds de 5 ml en polyéthylène basse densité opaques avec embout de dispensation et bouchon à vis en polypropylène blanc contenant 5 ml de suspension.

Etuils contenant 1 ou 3 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

### 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

### 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/482/001-002

### 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 novembre 2008  
Date du dernier renouvellement : 26 août 2013

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04.02.2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments  
<http://www.ema.europa.eu>