

AZORGA[®]
brinzolamida
maleato de timolol

Novartis Biociências S.A.
Suspensão Oftálmica Estéril
10 mg/mL / 5 mg/mL

Bula Profissional

AZORGA®

brinzolamida

maleato de timolol

APRESENTAÇÕES

AZORGA® 10 mg/mL brinzolamida + 6,8 mg/mL maleato de timolol – embalagem contendo 5 mL ou 6 mL de suspensão oftálmica estéril.

VIA TÓPICA OCULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL (30 gotas) contém: 10 mg brinzolamida e 6,8 mg (5 mg de timolol base) de maleato de timolol, ou seja, 0,33 mg de brinzolamida e 0,23 mg de maleato de timolol (0,17 mg de timolol base) por gota.

Excipientes: manitol, carbômer, tiloxapol, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio, edetato dissódico, cloreto de sódio, cloreto de benzalcônio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

AZORGA® diminui a pressão intraocular em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular. O uso apenas se justifica quando o tratamento com monoterapia for insuficiente para reduzir a pressão intraocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Efeitos clínicos**

Em um ensaio clínico controlado em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, que na opinião do investigador poderiam se beneficiar com a terapêutica combinada, e que tinham a média basal de pressão intraocular de 25 a 27 mmHg, o efeito médio da redução da pressão intraocular de AZORGA®, administrado duas vezes por dia foi de 7 a 9 mmHg. A não inferioridade de AZORGA® comparado a dorzolamida 20 mg/mL + timolol 5 mg/mL na redução da pressão intraocular foi demonstrada através de todos os controles e visitas do estudo.¹

Em um estudo clínico controlado - seis meses, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, com média basal de pressão intraocular de 25 a 27 mmHg, o efeito médio da redução da pressão intraocular de AZORGA®, administrado duas vezes por dia foi de 7 a 9 mmHg, e foi até 3 mmHg maior do que brinzolamida 10 mg/mL duas vezes ao dia e até 2 mmHg maior do que timolol 5 mg/mL duas vezes ao dia. Foi observada uma redução estatisticamente superior à média da pressão intraocular comparada a brinzolamida e timolol, administrados isoladamente, em todos os controles e visitas através do estudo²

Em três ensaios clínicos controlados, o desconforto ocular após instilação de AZORGA® foi significativamente menor que da dorzolamida 20 mg/mL + timolol 5 mg/mL.³⁻⁴

1. Akçay BIS et al. The Safety and Efficacy of Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Fixed Combination Versus Dorzolamide 2%/Timolol 0.5% in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension *J Oc Pharmacol & Ther* 2013. 29(10):882-886.

2. Kaback M et al. Intraocular Pressure-Lowering Efficacy of Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Fixed Combination Compared with Brinzolamide 1% and Timolol 0.5%. *Ophthalmol* 2008. 115; 1728-1734

3. Vold SD et al. A One-Week Comfort Study of BID-Dosed Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension Fixed Combination Compared to BID-Dosed Dorzolamide 2%/Timolol 0.5% Ophthalmic Solution in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *J Oc Pharmacol & Ther* 2008. 24(6):601-605.

4. Manni G et al. The Safety and Efficacy of Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Fixed Combination Versus Dorzolamide 2%/Timolol 0.5% in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension *J Glaucoma* 2009. 18:293-300.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos com brinzolamida e timolol não revelam riscos especiais para o ser humano baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e estudos de irritação ocular.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Mecanismo de ação**

AZORGA® contém dois ingredientes ativos: brinzolamida e maleato de timolol. Estes dois componentes diminuem a pressão intraocular elevada, principalmente pela redução da produção do humor aquoso, e o realizam por diferentes mecanismos de ação. O efeito combinado destas duas substâncias ativas resulta em uma redução adicional da pressão intraocular (PIO) comparado a componentes isolados.

Brinzolamida é um potente inibidor da anidrase carbônica humana II (AC-II), uma isoenzima predominante no olho. A inibição da anidrase carbônica nos processos ciliares do olho diminui a secreção do humor aquoso, presumivelmente por retardar a formação de íons bicarbonatos com subsequente redução no transporte de sódio e fluidos oculares.

Timolol é um agente bloqueador adrenérgico não seletivo que não tem atividade simpatomimética intrínseca, depressora do miocárdio direto ou estabilizadora de membrana. Estudos fluorofotométricos e tomográficos no homem indicam que a ação predominante está relacionada à redução da formação do humor aquoso e um ligeiro aumento na facilidade de escoamento.

O tempo médio para o início da ação é de aproximadamente 30 minutos após a instilação.

Efeito farmacodinâmico

Os componentes ativos do AZORGA®, brinzolamida e maleato de timolol, são agentes terapêuticos aprovados para a redução da pressão intraocular elevada em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, com diferentes mecanismos de ação. AZORGA® produz maiores reduções médias de PIO do que aquelas produzidas por qualquer suspensão oftálmica de brinzolamida 1% ou solução oftálmica de maleato de timolol 0,5% usado sozinhos.

Farmacocinética

- Absorção

Após administração tópica ocular, brinzolamida e timolol são absorvidos através da córnea na circulação sistêmica. Em um estudo farmacocinético, a indivíduos saudáveis receberam brinzolamida oral (1 mg) duas vezes ao dia durante 2 semanas para encurtar o tempo para atingir o estado estacionário antes de começar o uso de AZORGA®. Após duas doses diárias de AZORGA®, por 13 semanas, a concentração de brinzolamida nas hemácias foi em média de $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ e $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ nas semanas 4, 10 e 15, respectivamente, indicando que as concentrações de estado estacionário da brinzolamida nas hemácias foram mantidos. Em estado estacionário, após a administração de AZORGA® estéril, a média plasmática $C_{\text{máx}}$ e AUC 0-12h de timolol foram 27% e 28% menor ($C_{\text{máx}}$: $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/mL}$, AUC 0-12h: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/mL}$), respectivamente, em comparação com a administração de timolol 5 mg/mL $C_{\text{máx}}$: $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/mL}$, AUC 0-12h: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/mL}$). A menor exposição sistêmica ao timolol seguida da administração de AZORGA® não é clinicamente relevante. Após a administração de AZORGA® estéril a $C_{\text{máx}}$ média de timolol foi alcançada em $0,79 \pm 0,45$ horas.

- Distribuição

A ligação da proteína plasmática da brinzolamida é moderada (aproximadamente 60%). A brinzolamida é sequestrada nas hemácias, devido à sua alta afinidade ligação à AC-II e, em menor medida à AC-I. Seu metabólito ativo N-desetil também se acumula nas hemácias, onde se liga primariamente à AC-I. A afinidade da brinzolamida e do metabólito às hemácias e tecidos resultam em uma baixa concentração plasmáticas.

Os dados da distribuição no tecido ocular dos coelhos mostraram que timolol pode ser medido no humor aquoso até 48 horas após administração de AZORGA®. No estado de equilíbrio, timolol é detectado no plasma humano por até 12 horas após administração de AZORGA®.

- Biotransformação/Metabolismo

As vias metabólicas para o metabolismo de brinzolamida envolvem o N-desalquilação, O-desalquilação e oxidação da sua sequência lateral. N-desetil brinzolamida é o principal metabólito da brinzolamida formado nos seres humanos, os quais também se ligam ao CA-I na presença de brinzolamida e se acumulam nas hemácias. Estudos in vitro mostram que o metabolismo da brinzolamida envolve principalmente o CYP3A4, assim como pelo menos outras quatro isoenzimas (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9).

Em humanos, o timolol é metabolizado por clivagem do anel de morfolina formando dois metabólitos primários. Existe um derivado de amina secundária de acetil etanol que sofre perda da cadeia lateral de acetil para formar um análogo de amina etanólica primária. A hidroxilação do grupo terminal metil na porção t-butil formando um álcool é uma via metabólica secundária em humanos. O timolol é metabolizado principalmente no fígado pela isoenzima CYP2D6. Nenhum metabolismo do timolol ocorre dentro do olho.

- Excreção

A brinzolamida é eliminada principalmente por excreção renal e nas fezes em quantidades comparáveis, 32% e 29% respectivamente. Cerca de 20% da dose é encontrada na urina como metabólito. Brinzolamida e N-desetil-brinzolamida são os componentes predominantemente encontrados na urina, com leves traços (1%) de metabólitos N-desmetoxipropil e O-desmetil. Timolol e seus metabólitos são principalmente excretados pelos rins. Aproximadamente 20% da dose de timolol é excretada na urina não modificada e o restante excretado na urina como metabólitos. O $t_{1/2}$ plasmático de timolol é 4,8 horas após administração de AZORGA®.

Dados em animais

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento com AZORGA®.

Brinzolamida

Os estudos de desenvolvimento embrionário foram conduzidos em ratas grávidas às quais foram administrados 0, 2, 6 ou 18 mg/kg/dia de brinzolamida por sonda oral nos dias 6 a 17 de gestação para atingir o período de organogênese. A diminuição do ganho de peso materno foi observada com 6 e 18 mg/kg/dia. O peso corporal fetal diminuído e ossificação esquelética reduzida foram observados com 18 mg/kg/dia (91 vezes o MROHD com base na BSA). O nível de efeito não observado (NOEL) foi de 2 mg/kg/dia (10 vezes o MROHD com base em BSA).

Os estudos de desenvolvimento embrionário foram conduzidos em coelhas grávidas às quais foi administrado 0, 1, 3 ou 6 mg/kg/dia de brinzolamida por sonda oral nos dias 6 a 18 de gestação para atingir o período de organogênese. Foi observada perda de peso materno durante a gravidez com 3 mg/kg/dia (30 vezes a MROHD com base na BSA) e acima. Foram observados em coelhos mortalidade, emagrecimento, falta de fezes e abortos com doses 6 mg/kg/dia. O NOEL para toxicidade materna foi de 1 mg/kg/dia (10 vezes o MROHD com base na BSA). Nenhum efeito fetal relacionado ao tratamento foi observado até a dose máxima testada de 6 mg/kg/dia (61 vezes o MROHD com base na BSA).

Em um estudo peri/pós-natal em ratos, a brinzolamida foi administrada por via oral em doses de 1, 5 e 15 mg/kg/dia desde o dia 16 de gestação até o dia 20 de lactação. Foram observados decréscimo no consumo de alimentos e ganho médio de peso corporal nas mães durante a gestação e lactação com 15 mg/kg/dia. A diminuição do peso corporal dos filhotes foi observada com 15 mg/kg/dia (76 vezes a MROHD com base na BSA). O NOEL para toxicidade materna e de desenvolvimento foi de 5 mg/kg/dia (25 vezes o MROHD com base na BSA).

Após a administração oral de ¹⁴C-brinzolamida a ratas grávidas, verificou-se que a radioatividade atravessa a placenta e os níveis de radioatividade nos tecidos fetais foram 3 a 10 vezes inferiores aos medidos nas mães.

Timolol

Os estudos de teratogenicidade com timolol em camundongos, ratos e coelhos em doses orais de até 50 mg/kg/dia (≥ 254 vezes a MROHD com base na BSA) não demonstraram evidência de malformações fetais. Embora tenha sido observada ossificação fetal atrasada com esta dose em ratos, nenhum efeito adverso foi observado no desenvolvimento pós-natal da prole. Doses de 1000 mg/kg/dia (5085 vezes o MROHD com base na BSA) foram matematicamente tóxicas em camundongos e resultaram em um aumento do número de reabsorções fetais. Também foram observadas reabsorções fetais aumentadas em coelhos com doses de 100 mg/kg/dia (2034 vezes a MROHD com base na BSA), sem toxicidade materna aparente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente, ou a sulfonamidas. Também é contraindicado a pacientes com doença respiratória reativa, incluindo asma brônquica ou histórico de asma brônquica, ou doença pulmonar obstrutiva crônica severa, bradicardia sinusal, doença do nó sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca manifestada ou choque cardiogênico, acidose hiperclorêmica, insuficiência renal grave.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência renal grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

- Como outros agentes oftálmicos aplicados topicamente, a brinzolamida e o timolol são absorvidos sistemicamente. Devido ao componente de bloqueio beta-adrenérgico, o timolol, podem ocorrer os mesmos tipos de reações adversas pulmonares, cardiovasculares e outras, ocasionadas por agentes bloqueadores beta-adrenérgicos.
- Reações de hipersensibilidade comuns a todos os derivados de sulfonamida podem ocorrer em pacientes que recebem AZORGA[®], uma vez que é absorvido sistemicamente. Se ocorrerem sinais de reações graves ou hipersensibilidade, descontinuar o uso deste produto.
- Distúrbios ácido-base têm sido relatados com os inibidores da anidrase carbônica por via oral. Usar com precaução em pacientes com risco de insuficiência renal devido ao possível risco de acidose metabólica.
- O possível papel da brinzolamida na função endotelial da córnea não foi investigado em pacientes com córneas comprometidas (particularmente em pacientes com baixa contagem de células endoteliais). Inibidores de anidrase carbônica podem afetar a hidratação da córnea, o que pode levar a uma descompensação da córnea e edema. É recomendada a monitoração cuidadosa de pacientes com córneas comprometidas, tais como pacientes com diabetes mellitus ou com distrofia corneana.

Distúrbios cardíacos

Em pacientes com doenças cardiovasculares (por exemplo, doença cardíaca coronariana, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) e hipotensão, o tratamento com betabloqueadores deve ser criticamente avaliado e deve-se considerar o tratamento com outras substâncias ativas. Pacientes com doenças cardiovasculares devem ser observados quanto a sinais de deterioração dessas doenças e de reações adversas.

Distúrbios vasculares

Os pacientes com graves distúrbios circulatórios periféricos (isto é, as formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com cautela.

Distúrbios respiratórios

Reações respiratórias, incluindo morte devido à broncoespasmo em pacientes com asma têm sido relatadas após a administração de alguns betabloqueadores oftálmicos.

Hipoglicemia/diabetes

Os betabloqueadores devem ser administrados com cautela a pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou a pacientes com diabetes instável, uma vez que os betabloqueadores podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Hipertireoidismo

Os betabloqueadores também podem mascarar os sinais de hipertireoidismo.

Fraqueza muscular

Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos têm sido relatados potencializar a fraqueza muscular consistente com certos sintomas miastênicos (por exemplo, diplopia, ptose e fraqueza generalizada).

Outros agentes betabloqueadores

O efeito sobre a pressão intraocular ou os efeitos conhecidos de betabloqueadores sistêmicos podem ser potencializados quando o timolol é administrado a pacientes que já recebem um agente betabloqueador sistêmico. A resposta destes pacientes deve ser cuidadosamente observada. Não é recomendado o uso de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos (vide “Interações Medicamentosas”).

Reações anafiláticas

Enquanto estiverem utilizando agentes betabloqueadores, os pacientes com história de atopia ou reação anafilática grave a diversos alérgenos, podem ser mais reativos ao uso repetido desses alérgenos e não responsivo a doses usuais de adrenalina (epinefrina) usada para o tratamento de reações anafiláticas. Deve-se ter cuidado especial em pacientes com história de atopia ou anafilaxia.

Descolamento de coróide

Tem sido relatado descolamento de coróide com a administração de terapia supressora de humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

Anestesia cirúrgica

As preparações betabloqueadoras oftalmológicas podem bloquear os efeitos beta-agonistas sistêmicos, por exemplo, da adrenalina. O anestesista deve ser informado quando o paciente está recebendo timolol.

Lentes de contato

AZORGA[®] contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação e sabe-se que descolore lentes de contato gelatinosa. Evitar o contato com as lentes de contato gelatinosa.

Fertilidade, gravidez e lactação

Infertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da administração ocular tópica de AZORGA[®] na fertilidade humana. Em um estudo de fertilidade em ratos não foram observados efeitos adversos da brinzolamida na fertilidade ou capacidade reprodutiva de machos ou fêmeas com doses até 18mg/kg/dia (91 vezes a dose oftálmica humana recomendada com base na BSA). Estudos de fertilidade com timolol em ratos não mostrou efeitos com doses orais de até 150 mg/kg/dia (1525 vezes a MROHD com base na BSA).

Nenhum efeito sobre a fertilidade de homens e mulheres é esperado para AZORGA[®].

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas sobre o uso tópico ocular de AZORGA[®] ou de seus componentes individualmente.

Estudos epidemiológicos não indicaram efeitos de malformação, mas mostraram um risco para crescimento intrauterino retardado quando os betabloqueadores são administrados por via oral. Além disso, os sinais e sintomas de betabloqueadores (por exemplo, bradicardia, hipotensão, dificuldades respiratórias e hipoglicemia) foram observados no recém-nascido quando betabloqueadores sistêmicos foram administrados à mãe até o parto.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, a brinzolamida administrada por via oral a ratos durante a organogênese induziu toxicidade a 91 vezes a dose oftálmica humana máxima recomendada (MROHD) com base na área de superfície corporal (BSA). Em coelhos, a toxicidade fetal foi observada a 61 vezes a MROHD com base na BSA. Estudos de reprodução em camundongos, ratos e coelhos com doses orais de timolol administrados oralmente durante a organogênese não mostrou má formações até 254 vezes a MROHD baseado no BSA (ver dados em animais).

AZORGA[®] não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário. No entanto, se AZORGA[®] for administrado durante a gravidez até o parto, o recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorado durante os primeiros dias de vida.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez, logo, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Lactação

Não há dados adequados sobre a utilização de AZORGA® em mulheres lactantes.

Não existem dados sobre os efeitos da brinzolamida e do timolol no lactente ou sobre a produção de leite.

Não se sabe se a brinzolamida é transferida para o leite humano após administração ocular tópica. Após a administração oral de 14C-brinzolamida a ratas lactantes, foi detectada radioatividade no leite em concentrações inferiores às do sangue e plasma.

O timolol é transferido para o leite materno após a administração tópica ocular. Os betabloqueadores orais têm o potencial de causar reações adversas graves nos lactentes. No entanto, no caso de administração ocular em doses terapêuticas, não é provável que a quantidade de timolol presente no leite produza sintomas clínicos de bloqueio beta no lactente.

Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de AZORGA® e quaisquer potenciais efeitos adversos na criança amamentada.

Populações especiais

População pediátrica:

AZORGA® não é recomendado em crianças com menos de 18 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia.

Utilização na insuficiência hepática e renal:

Não foram realizados estudos com AZORGA® em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

População geriátrica:

Não foram observadas diferenças gerais na segurança e eficácia entre idosos e outras populações adultas.

Capacidade de dirigir e operar máquinas

Turvação transitória da visão ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Os inibidores da anidrase carbônica podem prejudicar a capacidade de realizar tarefas que requeiram agilidade mental e/ou coordenação física.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- AZORGA® contém brinzolamida, um inibidor da anidrase carbônica e, embora administrado topicamente, é absorvido sistemicamente. Distúrbios ácido-base têm sido relatados com os inibidores de anidrase carbônica por via oral. O potencial para interações (exemplos: anti-inflamatórios não esteroidais e salicilatos) deve ser considerado em pacientes que estejam usando AZORGA®.
- Há um potencial para efeito aditivo sobre os efeitos sistêmicos conhecidos da inibição da anidrase carbônica em pacientes recebendo um inibidor da anidrase carbônica por via oral e brinzolamida oftálmica. A administração concomitante de colírios contendo brinzolamida e inibidores da anidrase carbônica orais não é recomendada.
- Tem sido relatada a potencialização do bloqueio beta-adrenérgico (por exemplo, diminuição do batimento cardíaco, depressão) durante o tratamento combinado com inibidores da CYP2D6 (por exemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) e timolol.
- Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando colírios com betabloqueadores são administrados concomitantemente com bloqueadores de canal de cálcio por via oral, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos ou parasimpatomiméticos.
- Betabloqueadores podem diminuir a resposta à adrenalina (epinefrina) usada para tratar reações anafiláticas. Deve-se ter cuidado especial em pacientes com histórico de atopia ou anafilaxia (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
- Midríase, resultante do uso concomitante de betabloqueadores oftálmicos e adrenalina (epinefrina) tem sido relatada ocasionalmente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o frasco de AZORGA® em temperatura ambiente entre 15 e 30°C. A validade do produto é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, o produto é válido por 56 dias.

AZORGA® é uma suspensão opaca branca a quase branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é uma gota de AZORGA® no saco conjuntival do olho afetado, duas vezes por dia, pela manhã e à noite. AGITAR O FRASCO ANTES DO USO. No esquecimento de administração (dose omitida) o medicamento deverá ser administrado no próximo horário, conforme planejado. A dose não deverá exceder uma gota no olho afetado, duas vezes ao dia.

Ao fazer oclusão nasolacrimal ou fechar as pálpebras durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isso pode resultar em uma diminuição das reações adversas sistêmicas e um aumento na atividade local.

Para prevenir contaminação da ponta do conta-gotas e da suspensão oftálmica, a ponta do frasco não deve tocar os olhos, os dedos, nem áreas adjacentes. Instrua o paciente a manter o frasco bem fechado quando não estiver em uso. Se forem utilizados mais de um medicamento oftálmico tópico, os medicamentos devem ser administrados com pelo menos 5 minutos de intervalo. As pomadas devem ser utilizadas por último.

Os pacientes devem ser instruídos a remover as lentes de contato antes da aplicação de AZORGA® e aguardar pelo menos 15 minutos antes de colocá-las novamente.

Ao substituir outro medicamento oftálmico antiglaucoma por AZORGA®, o outro medicamento deve ser descontinuado e AZORGA® deve ser iniciado no dia seguinte.

A segurança de AZORGA® com doses ou frequência de administração maiores não foi estabelecida.

A segurança do uso de AZORGA® por outras vias de administração não foi estabelecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas em estudos clínicos com AZORGA® e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum (> 1/10), comum (> 1/100 e ≤ 1/10), incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100), rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000), ou muito rara (≤ 1/10.000). Dentro de cada grupo de frequência as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de seriedade.

Classificação por sistema de órgãos	Reações adversas
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Incomum: diminuição da contagem de células sanguíneas brancas
Distúrbios psiquiátricos	Raro: insônia
Distúrbios do sistema nervoso	Comum: disgeusia
Distúrbios oculares	Comum: ceratite punteada, visão borrada, dor ocular, irritação ocular Incomum: ceratite, hiperemia ocular, hiperemia conjuntival, coloração na córnea, olho seco, prurido ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, secreção ocular. Raro: erosão corneana, ardor na câmara anterior, hiperemia escleral, eritema da pálpebra, lacrimação aumentada, crosta na margem da pálpebra, fotofobia.
Distúrbios cardíacos	Comum: diminuição da frequência cardíaca
Distúrbios vasculares	Incomum: diminuição da pressão sanguínea
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino	Incomum: tosse Raro: dor orofaríngea e rinorreia
Distúrbios renais e urinários	Incomum: presença de sangue na urina
Distúrbios gerais e alterações no local da administração	Incomum: mal-estar

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis):

Classificação por sistema de órgãos	Reações adversas
Distúrbios do sistema imune	Choque anafilático, hipersensibilidade

Distúrbio cardíaco	Taquicardia
Distúrbio auditivo e do labirinto	Zumbido
Distúrbios psiquiátrico	Alucinação, depressão
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura, parestesia, dor de cabeça
Distúrbios oculares	Deficiência visual, edema palpebral, conjuntivite, alergia nos olhos
Distúrbio vascular	Aumento da pressão sanguínea
Distúrbio respiratório, torácico e do mediastino	Asma, dispneia, epistaxe
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, boca seca, desconforto abdominal, náusea
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Eritema, coceira, alopecia, rash
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo	Mialgia
Distúrbios gerais e alterações no local da administração	Dor no peito, fadiga

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de ingestão acidental, os sintomas de superdose de betabloqueadores podem incluir bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca e broncoespasmo.

Devido a brinzolamida podem ocorrer desequilíbrio eletrolítico, desenvolvimento de um estado de acidose e possíveis efeitos no sistema nervoso. Os níveis de eletrólitos séricos (particularmente de potássio) e os níveis sanguíneos de pH devem ser monitorados.

Medidas de suporte e tratamento sintomático devem ser iniciados nos casos de suspeita de superdose,

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0068.1108

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP N° 18.150

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/03/2021.



CDS 05.11.20

VPS6

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/08/2015	0727069/15-1	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0727069/15-1	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	- Todos	VP	10.0 MG/ML + 5 MG/ML SUS OFT CT FR OPC GOT X 5 ML 10 MG/ML + 5 MG/ML SUS OFT CT FR OPC GOT X 6 ML
							- Todos	VPS	
							- Apresentações	VPS	
12/09/2017	1945927/17-1	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2017	1945927/17-1	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2017	- Dizeres Legais	VP3	10.0 MG/ML + 5 MG/ML SUS OFT CT FR OPC GOT X 5 ML 10 MG/ML + 5 MG/ML SUS OFT CT FR OPC GOT X 6 ML
							- Dizeres Legais	VPS3	
13/12/2019	3446069/19-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/12/2019	3446069/19-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/12/2019	- Logomarca - Apresentações - Composição - Dizeres legais	VP4	10 MG/ML + 5 MG/ML SUS OFT CT FR OPC GOT X 5 ML 10 MG/ML + 5 MG/ML SUS OFT CT FR OPC GOT X 6 ML
							- Logomarca - Apresentações - Composição - Reações Adversas - Dizeres legais	VPS4	

Azorga (brinzolamida + timolol) / Suspensão Oftálmica Estérel / 10 mg/mL + 5 mg/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/07/2020	2134424/20-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/07/2020	2134424/20-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/07/2020	- Composição - Cuidados de armazenamento - Reações Adversas	VP5	10 MG/ML + 5 MG/ML SUS OFT CT FR OPC GOT X 5 ML 10 MG/ML + 5 MG/ML SUS OFT CT FR OPC GOT X 6 ML
							- Composição - Cuidados de armazenamento - Reações Adversas	VPS5	
15/03/2021	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2021	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2021	- Apresentações - Composição - Como este medicamento funciona - Quando não devo usar este medicamento - O que devo saber antes de usar este medicamento - Onde, como e por quanto tempo posso guardar o medicamento - Como devo usar este medicamento - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode me causar - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento - Dizeres Legais	VP6	10 MG/ML + 5 MG/ML SUS OFT CT FR OPC GOT X 5 ML 10 MG/ML + 5 MG/ML SUS OFT CT FR OPC GOT X 6 ML

Azorga (brinzolamida + timolol) / Suspensão Oftálmica Estérel / 10 mg/mL + 5 mg/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							<ul style="list-style-type: none"> - Apresentações - Composição - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações medicamentosas - Cuidados de armazenamento do produto - Reações adversas - Superdose - Dizeres Legais 	VPS6	

Azorga (brinzolamida + timolol) / Suspensão Oftálmica Estéil / 10 mg/mL + 5 mg/mL