

AZOPT®

BRINZOLAMIDA

Suspensión Oftálmica Estéril
Venta bajo receta
estadounidense

Industria

FÓRMULA:

Cada 100 mL de Azopt® Suspensión Oftálmica Estéril contiene:

Brinzolamida.....1 g

Excipientes: cloruro de benzalconio 0,01 g; edetato disódico dihidratado 0,01 g; manitol 3,3 g; cloruro de sodio 0,25 g; carbomer 974 P 0,40 g; tiloxapol 0,025 g; ácido clorhídrico / hidróxido de sodio para ajustar pH; agua purificada c.s.p 100 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Preparaciones oftalmológicas antiglaucoma y mióticas, inhibidoras de la anhidrasa carbónica. Código ATC: S01EC04. [EMA, 1]

INDICACIONES

Azopt® Suspensión Oftálmica está indicada en el tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Mecanismo de acción [EMA, 2] La anhidrasa carbónica (AC) es una enzima que se encuentra en varios tejidos del organismo incluyendo el ojo. Ésta cataliza la reacción reversible que involucra la hidratación del dióxido de carbono y la deshidratación del ácido carbónico.

La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción del humor acuoso, probablemente mediante la demora en la formación de iones bicarbonato con la posterior reducción en el transporte de sodio y fluidos. El resultado es una reducción en la presión intraocular (PIO), la cual es el factor de mayor riesgo en las patologías de la lesión al nervio óptico y la pérdida glaucomatosa del campo visual. Brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica II (CA-II), isoenzima predominante en el ojo, con un IC_{50} *in vitro* de 3,2 nM y una K_i de 0,13 nM contra la CA-II.

Seguridad y eficacia clínica [EMA, 3]

Se estudió el efecto de Azopt® Suspensión Oftálmica en la reducción de la PIO como terapia adyuvante al análogo de prostaglandinas travoprost. Seguido de un período de 4 semanas con travoprost, los pacientes con una $PIO \geq 19$ mmHg fueron aleatorizados para recibir tratamiento adicional con brinzolamida o timolol. Se observó una disminución adicional de la PIO media diurna de 3,2 a 3,4 mmHg en el grupo tratado con brinzolamida y de 3,2 a 4,2 mmHg en el grupo de timolol. Hubo una mayor incidencia

general de reacciones adversas oculares no serias, principalmente relacionadas a signos locales de irritación, en el grupo tratado con brinzolamida/travoprost. Los eventos fueron leves y no afectaron las tasas generales de discontinuación en los estudios.

Se realizó un estudio clínico con Azopt® Suspensión Oftálmica en 32 pacientes pediátricos menores de 6 años de edad, con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular. Algunos pacientes no habían recibido una terapia previa para la PIO, mientras que otros estaban bajo tratamiento con otro(s) producto(s) para el descenso de la PIO. A aquellos que se encontraban bajo tratamiento previo con otro(s) producto(s) medicinales, no les fue requerida la discontinuación de su terapia hasta el inicio de la monoterapia con Azopt® Suspensión Oftálmica.

Entre aquellos pacientes que no habían recibido terapia previa para la PIO (10 pacientes), la eficacia de Azopt® Suspensión Oftálmica fue similar a la observada previamente en adultos, con una reducción media de la PIO con respecto a la basal de hasta 5 mmHg. Entre los pacientes que estaban utilizando producto(s) medicinales tópicos para el descenso de la PIO (22 pacientes), la PIO media se incrementó ligeramente con respecto a la basal en el grupo tratado con Azopt® Suspensión Oftálmica.

Farmacocinética

Absorción

Luego de la administración ocular de Azopt® Suspensión Oftálmica 1%, brinzolamida es absorbida sistémicamente y se acumula en los eritrocitos (RBCs) circulantes con una vida media de 111 días. [EMA, 4] La concentración de brinzolamida en los eritrocitos luego de la administración oral y ocular a largo plazo alcanza una concentración media saturable de 20 µM. Esta concentración de brinzolamida es similar a la concentración alcanzada en eritrocitos (22-27 µM) luego de la administración oral de 1mg brinzolamida, dos veces al día por 32 semanas. Adicionalmente, el metabolito N-desacetil brinzolamida también se acumula en los eritrocitos luego de la administración ocular y oral. Sin embargo, el grado de inhibición de la anhidrasa carbónica a estos niveles de saturación no es suficiente para efectos sistémicos. Además, la concentración de brinzolamida y N-desacetil brinzolamida en plasma luego de la administración tópica ocular de Azopt® Suspensión Oftálmica 1% se encontró cerca o por debajo del límite de cuantificación. [EMA, 5]

Distribución

Brinzolamida presenta una unión moderada a proteínas plasmáticas humanas (~60%) [EMA, 6]; por lo tanto, el riesgo de interacciones farmacológicas con otros componentes que también se unan a proteínas plasmáticas es bajo. Brinzolamida presenta una unión moderada a la melanina, en base a estudios en conejos pigmentados y no pigmentados. Sin embargo, la vida media de brinzolamida en los tejidos de conejo se encuentra más influenciada por la unión a los eritrocitos que a la melanina.

Brinzolamida se distribuye en tejidos oculares de conejos luego de la administración tópica de Azopt® Suspensión Oftálmica 1%. Luego de una única dosis tópica, las mayores concentraciones se encontraron en los tejidos anteriores en comparación a los posteriores; mientras que luego de múltiples dosis, el fármaco se acumuló en varios tejidos oculares, debido a su alta afinidad y estrecha unión a la enzima anhidrasa carbónica II. Esto resulta en una vida media prolongada en el cuerpo ciliar e iris, coroides, retina y cristalino, las cuales son similares a la vida media en sangre (excepto

en el cristalino, donde la vida media es más prolongada que en la sangre). Luego de múltiples dosis, la acumulación de brinzolamida en tejidos posteriores tales como la retina y coroides es el resultado de la circulación sanguínea en estos tejidos, lo que resulta en $T_{\max}$ prolongado, así como vida media prolongada. En contraste, el humor acuoso, humor vítreo y plasma presentan una vida media relativamente más corta y ausencia de acumulación luego de dosis de dos y tres veces al día, siendo el resultado de la falta de anhidrasa carbónica en estos tejidos.

Metabolismo

N-desacetil brinzolamida es el metabolito humano principal encontrado en sangre y orina. Este metabolito es un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica. El citocromo P450 CYP3A4 es la enzima principalmente responsable de la formación de este metabolito; aunque isoformas adicionales del P450 también parecen contribuir en el aclaramiento de la brinzolamida. Brinzolamida no exhibe ninguna inhibición de las isoformas de P450 a concentraciones de hasta 1000 ng/mL, la cual es 100 veces mayor a la concentración hallada en plasma humano en el estado estacionario. Además de N-desacetil brinzolamida, otros metabolitos tales como O-desmetil brinzolamida y N-desmetoxipropil brinzolamida también han sido detectados en orina humana. Estos metabolitos no son específicos del humano ya que también han sido identificados en especies no clínicas luego de la administración oral de brinzolamida. No ha sido observada la isomerización del enantiómero R al enantiómero S.

Eliminación

Brinzolamida es principalmente depurada a través de los riñones como fármaco sin modificar (60%), siendo otro 20% excretado en la orina como metabolitos. [EMA, 7]

Datos de seguridad preclínica

Los datos pre clínicos sobre brinzolamida no revelan riesgos especiales para los seres humanos en base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. [EMA, 23] Se observó toxicidad del desarrollo pre clínica sólo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Azopt® Suspensión Oftálmica es de 1 gota en el ojo u ojos afectados dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Esta es la dosificación que debe seguir a no ser que su médico le haya indicado otra diferente.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Azopt® Suspensión Oftálmica no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años y su uso no está recomendado en estos pacientes. [EMA, 10]

Pacientes con deterioro hepático y renal

Azopt® Suspensión Oftálmica no ha sido estudiada en pacientes con deterioro hepático, por lo que su uso no está recomendado en estos pacientes. [EMA, 8] Brinzolamida no ha sido estudiada en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina <30 mL/min/ 1.73 m²). Dado que tanto la brinzolamida como su principal metabolito son

excretados a través del riñón, el uso de brinzolamida está contraindicado en estos pacientes. [EMA, 9] Sin embargo, en pacientes con deterioro renal moderado (clearance de creatinina 30-60 mL/ min/ 1.73 m²) no es necesario realizar un ajuste de dosis para la administración tópica de brinzolamida 1%.

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias en general en la seguridad y la eficacia entre la población de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. No es necesario realizar un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada. [EMA, 11]

Método de administración

Azopt® Suspensión Oftálmica es para uso ocular. [EMA, 12] Para prevenir la contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener precaución de no tocar los párpados y las zonas adyacentes ni otras superficies con la punta del gotero del frasco. [EMA, 15]

Se recomienda realizar una oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente el párpado luego de la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica del medicamento administrado por vía ocular, resultando en una disminución de los efectos adversos sistémicos. [EMA, 13]

Luego de que la tapa es removida, si el anillo de seguridad está suelto, quítelo antes de utilizar el medicamento. [EMA, 14]

Si se utiliza más de un medicamento oftálmico tópico, deben ser administrados con un espacio de al menos 5 minutos entre cada uno. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados en último lugar. [EMA, 16]

CONTRAINDICACIONES [EMA, 17]

Azopt® Suspensión Oftálmica está contraindicada en pacientes:

- Con hipersensibilidad al principio activo, a cualquier componente de este producto o a sulfonamidas
- Deterioro renal severo
- Acidosis hiperclorémica.

ADVERTENCIAS

- Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, comunes a todos los derivados de sulfonamida en pacientes que reciben Azopt® Suspensión Oftálmica, dado que es absorbido sistémicamente. Si hay signos de reacciones graves o hipersensibilidad, descontinúe el uso de este producto. [EMA, 18]

- Alteraciones del equilibrio ácido base han sido reportadas con inhibidores de anhidrasa carbónica administrados por vía oral. Usar con precaución en pacientes que presenten riesgo a sufrir insuficiencia renal por el posible riesgo de acidosis metabólica. [EMA, 19]

- El posible papel de brinzolamida en relación a la función endotelial corneal no ha sido investigada en pacientes con córneas comprometidas (particularmente en pacientes con recuento de células endoteliales bajo). Se recomienda monitorear cuidadosamente a pacientes con córneas comprometidas, como a aquellos con diabetes mellitus o distrofias corneales.

- Azopt® Suspensión Oftálmica contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se conoce por decolorar las lentes de contacto blandas. Evite el

contacto con las lentes de contacto blandas. Se les debe informar a los pacientes sobre la remoción de las lentes de contacto antes de la aplicación de Azopt® Suspensión Oftálmica y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlos.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Azopt® Suspensión Oftálmica es un inhibidor de anhidrasa carbónica y aunque administrada tópicamente, es absorbida sistémicamente. Alteraciones del equilibrio ácido base han sido reportadas con inhibidores de anhidrasa carbónica administrados por vía oral. La posibilidad de interacciones (por ejemplo, con AINEs y salicilatos) debe ser considerada en pacientes recibiendo Azopt® Suspensión Oftálmica.

Existe una probabilidad para un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de anhidrasa carbónica en pacientes recibiendo inhibidores de anhidrasa carbónica por vía oral y Azopt® Suspensión Oftálmica. No es recomendada la administración concomitante de Azopt® Suspensión Oftálmica e inhibidores de anhidrasa carbónica por vía oral.

Fertilidad, embarazo y lactancia

- Fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de administración ocular tópica de brinzolamida sobre la fertilidad masculina o femenina. No se observaron efectos en la fertilidad luego de la administración oral de brinzolamida en ratas. [EMA, 23]

- Embarazo:

No existen ni de forma limitada, información sobre el uso ocular tópico de brinzolamida en mujeres embarazadas. Los estudios con brinzolamida en animales han demostrado toxicidad reproductiva luego de la administración sistémica. [EMA, 20]

Estudios en animales en los que se utilizó brinzolamida no mostraron teratogenicidad a dosis de hasta 18 mg/kg/día y 6 mg/kg/día en ratas y conejos respectivamente. Se observaron una disminución en el peso corporal fetal y un incremento en variaciones del desarrollo de ratas a dosis orales de hasta 18 mg/kg/día (514 veces la dosis humana oftálmica recomendada) (Ver “*Datos de seguridad preclínica*”).

No se recomienda utilizar Azopt® Suspensión Oftálmica durante el embarazo. [EMA, 21]

- Lactancia: [EMA, 22]

Se desconoce si brinzolamida/sus metabolitos son excretados en leche humana luego de la administración ocular tópica. Sin embargo, el riesgo al bebé lactante no puede ser excluido. En estudios con animales, luego de la administración oral, niveles mínimos de brinzolamida fueron detectados en leche materna. Para decidir entre discontinuar la lactancia para el niño o discontinuar/abstenerse de la terapia con Azopt® Suspensión Oftálmica se debe evaluar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la habilidad de conducir y operar maquinaria

Visión borrosa temporaria u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de conducir u operar maquinaria. En el caso de que ocurra visión borrosa después de la

instalación el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelva a la normalidad antes de conducir u operar maquinaria.

Además, trastornos del sistema nervioso han sido reportados con el uso del producto, que puede afectar la habilidad para conducir u operar maquinaria (vea REACCIONES ADVERSAS).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con Azopt® Suspensión Oftálmica y son clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clase de Sistema por Órgano	Reacciones Adversas Términos Preferidos del MedDRA (v. 19.1)
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuente:</i> depresión <i>Raro:</i> insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco frecuente:</i> mareo, parestesia, cefalea <i>Raro:</i> deterioro de memoria, somnolencia
Trastornos oculares	<i>Frecuente:</i> visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular, malestar ocular, hiperemia ocular <i>Poco frecuente:</i> erosión corneal, queratitis punteada, queratitis, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, blefaritis, fotofobia, resequedad ocular, astenopia, prurito ocular, aumento del lagrimeo, secreción ocular, lagañas en los márgenes de los párpados <i>Raro:</i> edema corneal, diplopía, reducción de la agudeza visual, fotopsia, hipoestesia ocular, edema periorbital
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Raro:</i> tinnitus
Trastornos cardiacos	<i>Raro:</i> angina pectoris, frecuencia cardiaca irregular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<i>Poco frecuente:</i> disnea, epistaxis, rinorrea, dolor orofaríngeo, síndrome tusígeno de la vía aérea superior, irritación de la garganta <i>Raro:</i> hiperreactividad bronquial, congestión del tracto respiratorio superior, congestión sinusal, congestión nasal, tos, resequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuente:</i> disgeusia <i>Poco frecuente:</i> náusea, diarrea, dispepsia, malestar abdominal, resequedad en la boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuente:</i> erupción cutánea <i>Raro:</i> urticaria, alopecia, prurito generalizado
Trastornos generales y condiciones del local de la administración	<i>Poco frecuente:</i> fatiga <i>Raro:</i> dolor en el pecho, sensación de nerviosismo, astenia, irritabilidad

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la farmacovigilancia post comercialización incluyen lo siguiente:
Las frecuencias no pueden ser estimadas a través de los datos disponibles

Clasificación de Sistema por Órgano	Reacciones Adversas Término preferido del MedDRA (v.19.1)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Hipoestesia
Trastornos vasculares	Disminución de la presión arterial
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia

Información para profesionales médicos

El producto Azopt® Suspensión Oftálmica cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se esperan reacciones específicas en caso de una sobredosis ocular de este medicamento. En caso de ingestión accidental, pueden ocurrir desequilibrio de los electrolitos, desarrollo de un estado acidótico y posibles efectos en el sistema nervioso. Se debe controlar los niveles de electrolitos en el suero (especialmente del potasio) y los niveles de pH de la sangre.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 – 4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar Azopt® Suspensión Oftálmica en condiciones ambientales desde 4°C hasta 30 °C.

Se recomienda descartar el contenido un mes después de haber sido abierto el envase.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIÓN

Azopt® Suspensión Oftálmica se presenta en frascos goteros tipo DROP-TAINER® con 5 mL, con extremo de goteo controlado.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 47.213
® Marca Registrada.

.

Elaborado en: Alcon Laboratories Inc. - Fort Worth, Texas, Estados Unidos.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

CDS: TDOC-0017242 v 2.0, 31/Ene/2017

Tracking Number: NA