

1. IME ZDRAVILA

AZOPT 10 mg/ml kapljice za oko, suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml suspenzije vsebuje 10 mg brinzolamida.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml suspenzije vsebuje 0,1 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, suspenzija

AZOPT je bela do sivo bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

AZOPT je indiciran za znižanje zvišanega očesnega tlaka pri:

- očesni hipertenziji
- glavkomu odprtega zakotja,

bodisi za monoterapijo pri odraslih bolnikih, ki se ne odzivajo na zaviralce beta receptorjev ali so pri njih zaviralci beta receptorjev kontraindicirani, ali pa kot dodatno zdravljenje poleg zaviralcev beta receptorjev ali prostaglandinskih analogov (glejte tudi poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pri uporabi zdravila AZOPT v monoterapiji ali za dodatno zdravljenje je odmerek zdravila AZOPT ena kapljica v veznično vrečko prizadetega očesa oziroma oči dvakrat na dan. Pri nekaterih bolnikih je lahko odziv na zdravljenje boljši pri odmerku ena kapljica trikrat na dan.

Posebne populacije

Starostniki

Pri starejših bolnikih ni potrebna prilagoditev odmerka.

Jetrna in ledvična okvara

Zdravila AZOPT še niso preskušali pri bolnikih z jetrno okvaro in ga pri njih zato ne priporočamo.

Zdravila AZOPT še niso preskušali pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina <30 ml/min) ali pri tistih s hiperkloremično acidozo. Ker se brinzolamid in njegov glavni presnovek izločata predvsem skozi ledvice, je zdravilo AZOPT pri teh bolnikih kontraindicirano (glejte tudi poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila AZOPT pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih 0 do 17 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8 in 5.1. Uporaba zdravila AZOPT pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Način uporabe

za okularno uporabo

Priporočamo, da bolnik po vkapanju zdravila zapre nazolakrimalni kanal ali pa nežno pripre veko. Tako lahko zmanjša sistemsko absorpcijo in sistemske neželene učinke okularno uporabljenih zdravil.

Bolnika poučite, naj kapalni vsebnik pred uporabo dobro pretrese. Če je varnostni obroček po odstranitvi zaporka ohlapen, ga je treba pred uporabo zdravila odstraniti.

Kontaminacijo vrha kapalnega vsebnika in suspenzije preprečimo tako, da pazimo, da se z vrhom kapalnega vsebnika ne dotaknemo vek, kože v bližini ali drugih površin. Bolnika poučite, da mora biti kapalni vsebnik tesno zaprt, ko ni v uporabi.

Pri zamenjavi drugega očesnega zdravila proti glavkomu z zdravilom AZOPT naj bolnik najprej preneha uporabljati drugo zdravilo in začne šele naslednji dan uporabljati zdravilo AZOPT.

Če bolnik sočasno uporablja več topikalnih očesnih zdravil, jih mora uporabljati z razmikom najmanj 5 minut. Mazila za oko naj uporabi nazadnje.

Če bolnik izpusti odmerek, naj nadaljuje zdravljenje z naslednjim odmerkom po načrtu. Odmerek ne sme prekoračiti ene kapljice v prizadeto oko (oči) trikrat na dan.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- znana preobčutljivost na sulfonamide (glejte tudi poglavje 4.4),
- huda ledvična okvara,
- hiperkloremična acidoza.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sistemiški učinki

AZOPT je sulfonamidni zaviralec karboanhidraze in se kljub topikalni uporabi absorbira sistemsko. Pri topikalni uporabi zdravila se lahko pojavijo enake vrste neželenih učinkov zdravila kot pri drugih sulfonamidih, kar vključuje Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). Zdravnik naj ob predpisovanju zdravila bolnika seznani z znaki in simptomi kožnih reakcij in nato bolnika skrbno spremlja glede pojavljanja kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki resnih reakcij ali preobčutljivosti za zdravilo, je treba zdravljenje z zdravilom AZOPT takoj ukiniti.

Pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze so poročali o motnjah kislinско-baznega ravnotežja. Zaradi možnega tveganja za metabolično acidozo je treba to zdravilo uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro (glejte poglavje 4.2).

Brinzolamida niso proučevali pri nedonošenčkih z manj kot 36 tedni gestacijske dobe ali pri tistih, ki so mlajši od 1 tedna. Zaradi nevarnosti za nastanek metabolične acidoze smejo bolniki z zelo nezrelimi ledvičnimi tubuli ali motnjami delovanja ledvičnih tubulov prejeti brinzolamid le po skrbnem pretehtanju razmerja med tveganji in koristmi zdravila.

Peroralni zaviralci karboanhidraze lahko zmanjšajo sposobnost za opravljanje del, pri katerih je potrebna miselna zbranost ali dobra telesna koordinacija ali oboje. Zdravilo AZOPT se absorbira sistemsko, zato se to lahko zgodi tudi pri topikalni uporabi zdravila.

Sočasna terapija

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo peroralni zaviralec karboanhidraze in AZOPT obstaja nevarnost aditivnega delovanja glede znanih sistemskih učinkov zavore karboanhidraze. Sočasne uporabe zdravila AZOPT in peroralnih zaviralcev karboanhidraze še niso raziskovali in je ne priporočamo (glejte tudi poglavje 4.5).

AZOPT so vrednotili predvsem pri sočasni uporabi s timololom med dodatnim zdravljenjem glavkoma. Poleg tega so proučevali tudi učinek zdravila AZOPT na znižanje očesnega tlaka kot dodatno zdravljenje ob uporabi prostaglandinskega analoga travoprostu. Ni dolgoročnih podatkov o uporabi zdravila AZOPT za dodatno zdravljenje ob travoprostu (glejte tudi poglavje 5.1).

Izkušnje z uporabo zdravila AZOPT pri zdravljenju bolnikov s psevdoeksfoliacijskim glavkomom ali pigmentnim glavkomom so omejene. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost in priporočljivo je skrbno spremljanje očesnega tlaka. Zdravila AZOPT še niso preskušali pri bolnikih z glavkomom ozkega zakotja, zato njegova uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Morebitnega vpliva brinzolamida na delovanje roženičnega endotelija še niso raziskovali pri bolnikih z okvaro roženice (še posebej pri tistih z majhnim številom endotelijskih celic). Natančneje, v raziskavah niso obravnavali bolnikov, ki nosijo kontaktne leče, in priporočamo skrbno spremljanje teh bolnikov pri uporabi brinzolamida, saj lahko zaviralci karboanhidraze vplivajo na hidracijo roženice in lahko pri njih nošenje kontaktnih leč poveča tveganje za okvaro roženice. Priporočamo skrbno spremljanje bolnikov z okvaro roženice, npr. tistih s sladkorno boleznijo ali distrofijo roženice.

Poročali so, da benzalkonijev klorid, ki se pogosto uporablja kot konzervans v očesnih zdravilih, povzroča točkasto keratopatijo ali toksično ulcerozno keratopatijo ali oboje. Ker AZOPT vsebuje benzalkonijev klorid, je potrebno pri pogosti ali daljši uporabi tega zdravila skrbno spremljati bolnike s sindromom suhega očesa ali tiste s prizadeto roženico.

Pri bolnikih, ki nosijo kontaktne leče, zdravila AZOPT še niso preskušali. Zdravilo AZOPT vsebuje benzalkonijev klorid, ki lahko povzroči draženje oči in je zanj tudi znano, da spremeni barvo mehkih kontaktnih leč. Stiku z mehкими kontaktnimi lečami se je potrebno izogibati. Bolnikom svetujte, naj kontaktne leče odstranijo pred vkapanjem zdravila AZOPT in naj po vkapanju počakajo najmanj 15 minut, preden si jih spet vstavijo.

Morebitnih povratnih učinkov po prenehanju zdravljenja z zdravilom AZOPT še niso raziskovali. Vpliv na znižanje očesnega tlaka naj bi trajal od 5 do 7 dni.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila AZOPT pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih 0 do 17 let, še nista bili dokazani in njegova uporaba pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja zdravila AZOPT z drugimi zdravili še niso opravili.

V kliničnih študijah so zdravilo AZOPT uporabljali sočasno s prostaglandinskimi analogi in očesnimi zdravili, ki vsebujejo timolol, pri tem pa niso ugotovili znakov neželenega medsebojnega delovanja. Medsebojnega delovanja zdravila AZOPT in miotikov ali adrenergičnih agonistov pri dodatnem zdravljenju glavkoma še niso ovrednotili.

Zdravilo AZOPT je zaviralec karboanhidraze in čeprav se uporablja topikalno, se absorbira tudi sistemsko. Pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze so poročali o motnjah kislinsko-baznega ravnovesja. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo AZOPT, morate upoštevati možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

Izoencimi citokroma P-450, ki so odgovorni za presnovo brinzolamida, so CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2C8 in CYP2C9. Pričakujemo, da bodo zaviralci izoencima CYP3A4, kot npr. ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir in troleandomicin zavirli presnovo brinzolamida preko CYP3A4. Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 svetujemo previdnost. Vendar pa je kopičenje brinzolamida malo verjetno, saj se zdravilo izloča predvsem preko ledvic. Brinzolamid ni zaviralec izoencimov citokroma P-450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi očesnega brinzolamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja po sistemski uporabi (glejte poglavje 5.3).

Zdravila AZOPT ne uporabljajte med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se brinzolamid/presnovki izločajo v materino mleko po topikalni okularni uporabi. Študije na živalih kažejo na izločanje minimalnih količin brinzolamida v mleko samic po peroralni uporabi.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom AZOPT, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije na živalih z brinzolamidom niso pokazale učinkov na plodnost. Študij za vrednotenje učinka topikalne okularne uporabe brinzolamida na plodnost pri človeku niso izvedli.

4.7 Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo AZOPT ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Začasno zamegljen vid ali druge motnje vida lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev (glejte tudi poglavje 4.8). Če ima po vkapanju bolnik zamegljen vid, mora počakati, da se mu vid zbistri, preden sme voziti in upravljati stroje.

Peroralni zaviralci karboanhidraze lahko zmanjšajo sposobnost za opravljanje del, pri katerih je potrebna miselna zbranost ali dobra telesna koordinacija ali oboje (glejte tudi poglavje 4.4 in poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V kliničnih študijah pri 2732 bolnikih, zdravljenih z zdravilom AZOPT v obliki monoterapije ali dodatnega zdravljenja s timololijevim maleatom 5 mg/ml, so bili, z zdravljenjem povezani, najpogostejši neželeni učinki naslednji: disgevizija (6,0 %) (grenak ali nenavaden okus, glejte opis

spodaj) in začasno zamegljen vid (5,4 %) po vkapanju zdravila, ki je trajal od nekaj sekund do nekaj minut (glejte tudi poglavje 4.7).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Pri uporabi kapljic za oko, suspenzije z brinzolamidom 10 mg/ml so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so razvrščeni v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) ali pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki so bili pridobljeni v kliničnih preskušanjih in s spontanimi poročili po prihodu zdravila na trg.

Razvrstitev po organskih sistemih	Izraz po klasifikaciji MedDRA (v.15.1)
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>Občasni</u> : nazofaringitis, faringitis, sinusitis <u>Neznana</u> : rinitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Občasni</u> : zmanjšano število eritrocitov, povečana vrednost kloridov v krvi
Bolezni imunskega sistema	<u>Neznana</u> : preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	<u>Neznana</u> : zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	<u>Občasni</u> : apatija, depresija, depresivno razpoloženje, zmanjšana spolna sla, nočne more, živčnost <u>Redki</u> : nespečnost
Bolezni živčevja	<u>Občasni</u> : motorične motnje, amnezija, omotica, parestezija, glavobol <u>Redki</u> : motnje spomina, somnolenca <u>Neznana</u> : tremor, hipestezija, agevzija
Očesne bolezni	<u>Pogosti</u> : zamegljen vid, draženje očesa, očesna bolečina, občutek tujka v očeh, očesna hiperemija <u>Občasni</u> : erozija roženice, keratitis, točkasti keratitis, keratopatija, depozitno oko, pege na roženici, okvara roženičnega epitelija, bolezen roženičnega epitelija, blefaritis, očesni pruritus, konjunktivitis, otekanje očesa, vnetje Meibomovih žlez, občutek bleščanja, fotofobija, suho oko, alergijski konjunktivitis, pterigij, pigmentacija beločnice, astenopija, neprijeten občutek v očesu, nenavaden občutek v očesu, suhi keratokonjunktivitis, subkonjunktivalna cista, hiperemija veznice, pruritus vek, izcedek iz očesa, kraste na robovih vek, povečano solzenje <u>Redki</u> : edem roženice, diplopija, zmanjšana ostrina vida, fotopsija, očesna hipoestezija, periorbitalni edem, zvišan očesni tlak, povečano razmerje med jamico in diskusom vidnega živca <u>Neznana</u> : bolezen roženice, motnje vida, očesna alergija, madaroza, bolezen vek, eritem vek
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>Redki</u> : tinitus <u>Neznana</u> : vrtoglavica
Srčne bolezni	<u>Občasni</u> : kardiorespiratorna stiska, bradikardija, palpitacije <u>Redki</u> : angina pectoris, neredno bitje srca <u>Neznana</u> : aritmija, tahikardija, hipertenzija, zvišan krvni tlak, znižan krvni tlak, povečano bitje srca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>Občasni</u> : dispneja, epistaksa, orofaringealna bolečina, faringolaringealna bolečina, draženje žrela, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti, rinoreja, kihanje <u>Redki</u> : hiperreaktivnost bronhijev, kongestija zgornjih dihal, kongestija sinusov, nosna kongestija, kašelj, suh nos <u>Neznana</u> : astma

Bolezni prebavil	<u>Pogosti</u> : disgevzija <u>Občasni</u> : ezofagitis, diareja, navzea, bruhanje, dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha, neprijeten občutek v trebuhu, neprijeten občutek v želodcu, napenjanje, pogosto odvajanje blata, bolezen prebavil, hipoestezija v ustih, parestezija v ustih, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>Neznana</u> : nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja	<u>Občasni</u> : izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, napetost kože <u>Redki</u> : urtikarija, alopecija, generaliziran pruritus <u>Neznana</u> : Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (glejte poglavje 4.4), dermatitis, eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Občasni</u> : bolečine v hrbtu, mišični krči, mialgija <u>Neznana</u> : artralgiya, bolečine v udih
Bolezni sečil	<u>Občasni</u> : ledvične bolečine <u>Neznana</u> : polakisurija
Motnje reprodukcije in dojk	<u>Občasni</u> : motnje erekcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Občasni</u> : bolečine, tiščanje v prsih, utrujenost, nenavaden občutek <u>Redki</u> : bolečine v prsnem košu, občutek nemira, astenija, razdražljivost <u>Neznana</u> : periferni edem, bolehnost
Poškodbe in zastrupitve ter zapleti pri posegih	<u>Občasni</u> : tujek v očesu

Opis izbranih neželenih učinkov

Disgevzija (grenak ali nenavaden okus v ustih po vkapanju zdravila) je bila najpogostejši sistemski neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila AZOPT v kliničnih študijah. Verjetno ga povzroči prehajanje kapljic za oko v nosni del žrela po nazolakrimalnem kanalu. Zaprtje nazolakrimalnega kanala ali nežno priprtje vek po vkapanju lahko pomaga zmanjšati pogostnost tega učinka (glejte tudi poglavje 4.2).

Zdravilo AZOPT je sulfonamidni zaviralec karboanhidraze, ki se sistemsko absorbira. S sistemsko uporabo zaviralcev karboanhidraze so običajno povezani učinki na prebavila in živčevje ter hematološki, ledvični in presnovni učinki. Enaki neželeni učinki, kot jih pripisujemo peroralnim zaviralcem karboanhidraze, pa se lahko pojavijo tudi pri topikalni uporabi zdravila.

Pri uporabi zdravila AZOPT za dodatno zdravljenje ob travoprostu niso opazili nepričakovanih neželenih učinkov. Pri dodatnem zdravljenju so neželene učinke opazili samo pri samostojnem jemanju vsake od zdravilnih učinkovin.

Pediatrična populacija

V majhnih, kratkotrajnih kliničnih preskušanjih so opazili, da je imelo približno 12,5 % pediatričnih bolnikov neželene učinke, ki so bili večinoma lokalne reakcije na očeh, ki niso opredeljene kot resne, na primer hiperemija veznice, draženje očesa, izcedek iz očesa in povečano solzenje (glejte tudi poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Zdravljenje naj bo simptomatsko in podporno. Lahko se pojavijo motnje ravnovesja elektrolitov, nastanek acidoze in možni neželeni učinki na živčevje. Spremljati morate serumske koncentracije elektrolitov (še posebej kalija) in pH vrednost krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, zaviralci karboanhidraze, oznaka ATC: S01EC04

Mehanizem delovanja

Karboanhidraza (CA- "*carbonic anhydrase*") je encim, ki ga najdemo v mnogih telesnih tkivih, tudi v očesu. Karboanhidraza katalizira reverzibilno reakcijo, pri kateri pride do hidracije ogljikovega dioksida in dehidracije ogljikove kisline.

Inhibicija karboanhidraze v ciliarnih grebenih v očesu zmanjša izločanje prekatne vodke, verjetno tako, da upočasni tvorbo bikarbonatnih ionov, s posledičnim zmanjšanjem transporta natrija in tekočine. Posledica tega je znižanje očesnega tlaka (IOP- "*intraocular pressure*", ki je poglavitni dejavnik tveganja v patogenezi poškodbe vidnega živca in izgube vidnega polja pri glavkomu. Brinzolamid je zaviralec karboanhidraze II (CA-II), prevladujočega očesnega izoencima, in ima vrednosti *in vitro* IC₅₀ 3,2 nM in K_i 0,13 nM za CA-II.

Klinična učinkovitost in varnost

Proučevali so učinek zdravila AZOPT kot dodatno zdravljenje ob uporabi prostaglandinskega analoga travoprost na znižanje očesnega tlaka. Po 4-tedenskem uvajalnem zdravljenju s travoprostom so bolnike z očesnim tlakom ≥ 19 mmHg naključno razvrstili v skupini za prejemanje dodatnega zdravljenja z brinzolamidom ali timololom in so pri tem opazili dodatno zmanjšanje srednje vrednosti očesnega tlaka čez dan od 3,2 do 3,4 mmHg za skupino, ki je prejela brinzolamid, in od 3,2 do 4,2 mmHg za skupino, ki je prejela timolol. Skupna incidenca očesnih neželenih učinkov, ki niso bili resni, je bila večja, predvsem zaradi znakov lokalnega draženja v skupinah, ki sta prejeli brinzolamid oziroma travoprost. Ti učinki pa so bili blagi in niso vplivali na skupno stopnjo prekinitve zdravljenja v študijah (glejte tudi poglavje 4.8).

Opravljen je bilo klinično preskušanje z zdravilom AZOPT pri 32 pediatričnih bolnikih, mlajših od 6 let, ki so imeli diagnozo glavkoma ali očesne hipertenzije. Nekateri bolniki pred tem še niso nikoli prejeli zdravil za znižanje očesnega tlaka, medtem ko so drugi jemali drugo zdravilo (oziroma druga zdravila) za znižanje očesnega tlaka. Tistim, ki so pred tem že jemali zdravilo (zdravila) za znižanje očesnega tlaka, ni bilo treba ukiniti tega zdravila (zdravil) do uvedbe monoterapije z zdravilom AZOPT.

Pri bolnikih, ki pa še niso nikoli jemali zdravil za znižanje očesnega tlaka (10 bolnikov), je bila učinkovitost zdravila AZOPT podobna, kot so jo pred tem opažali pri odraslih s srednjim znižanjem očesnega tlaka za največ 5 mmHg glede na začetno vrednost. Pri bolnikih, ki so jemali topikalno zdravilo (zdravila) za znižanje očesnega tlaka (22 bolnikov), pa se je v skupini, ki je uporabljala zdravilo AZOPT, srednja vrednost očesnega tlaka rahlo zvišala glede na začetno vrednost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po topikalni uporabi v očesu se brinzolamid absorbira v sistemski krvni obtok. Zaradi velike afinitete za CA-II se v veliki meri porazdeli v eritrocitih in ima v polni krvi dolgo razpolovno dobo (srednja vrednost približno 24 tednov). Pri človeku nastaja presnovek N-desetil-brinzolamid, ki se tudi veže na CA in se kopiči v eritrocitih. Ta presnovek se veže predvsem na CA-I v prisotnosti brinzolamida. V plazmi sta tako koncentraciji brinzolamida kot N-desetilbrinzolamida nizki in običajno pod mejo kvantifikacije (<7,5 ng/ml).

Vezava na plazemske proteine ni velika (le približno 60 %). Brinzolamid se izloča predvsem preko ledvic (približno 60 %). Približno 20 % odmerka se izloči s sečem v obliki presnovkov. V seču najdemo predvsem brinzolamid in N-desetilbrinzolamid, poleg N-desmetoksipropil in O-desmetil presnovkov, ki so prisotni le v sledovih.

V študiji peroralne farmakokinetike so zdravi prostovoljci prejeli 1 mg kapsule brinzolamida dvakrat na dan do 32 tednov. Pri tem so merili aktivnost CA v eritrocitih, da bi ugotovili stopnjo sistemske zavore CA.

Nasičenost eritrocitne CA-II z brinzolamidom so dosegli v 4 tednih (eritrocitna koncentracija približno 20 μ M). N-desetilbrinzolamid se je nakopičil v eritrocitih in dosegel v njih stanje dinamičnega ravnovesja v 20 do 28 tednih, pri koncentraciji od 6 do 30 μ M. Inhibicija celotne aktivnosti eritrocitne CA v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno od 70 do 75 %.

Preiskovanci z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina od 30 do 60 ml/minuto) so prejeli 1 mg brinzolamida dvakrat na dan peroralno do 54 tednov. Do 4. tedna zdravljenja je koncentracija brinzolamida v eritrocitih dosegla raven med približno 20 in 40 μ M. V stanju dinamičnega ravnovesja se je koncentracija brinzolamida in njegovega presnovka v eritrocitih gibala med 22,0 in 46,1 za brinzolamid ter med 17,1 in 88,6 μ M za presnovek.

Z zmanjšanjem očistka kreatinina se je koncentracija N-desetilbrinzolamida v eritrocitih povečala in celotna aktivnost CA v eritrocitih zmanjšala, toda eritrocitna koncentracija brinzolamida in aktivnost CA-II sta ostali nespremenjeni. Pri preiskovancih z največjo stopnjo ledvične okvare je bila inhibicija celotne aktivnosti CA večja, četudi je bila nižja od 90 % v stanju dinamičnega ravnovesja.

V študiji topikalne okularne uporabe so bile v stanju dinamičnega ravnovesja eritrocitne koncentracije brinzolamida podobne tistim, ki so jih ugotavljali v peroralni študiji, koncentracija N-desetilbrinzolamida pa je bila nižja. Aktivnost karboanhidraze je bila približno od 40 do 70 % ravni, izmerjene pred dajanjem odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem odmerku, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije razvojne toksičnosti pri kuncih s peroralnimi odmerki brinzolamida do 6 mg/kg na dan (125-kratni priporočeni očesni odmerek za človeka) niso pokazale nobenega vpliva zdravila na razvoj ploda kljub znatni toksičnosti zdravila za mater. Podobne študije na podganah so pokazale nekoliko slabšo osifikacijo lobanje in reber pri plodovih samic četveronožcev, ki so prejemale brinzolamid v odmerkih 18 mg/kg na dan (375-kratni priporočeni očesni odmerek za človeka), vendar ne pri 6 mg/kg na dan. Ti izsledki so se pojavili pri odmerkih, ki so povzročili metabolično acidozo z zmanjšanjem

prirastka telesne mase samic četveronožcev in zmanjšanjem teže plodov. Od odmerka odvisno zmanjšanje mase plodov so opažali pri mladičih samic četveronožcev, ki so brinzolamid prejemale peroralno, in sicer od majhnega zmanjšanja (približno 5 do 6 %) pri odmerku 2 mg/kg na dan do skoraj 14 % zmanjšanja pri odmerku 18 mg/kg na dan. Odmerek, pri katerem ni bilo neželenih učinkov pri mladičih v času dojenja, je bil 5 mg/kg na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Benzalkonijev klorid,
manitol (E421),
karbomer 974P,
tiloksapol,
dinatrijev edetat,
natrijev klorid,
klorovodikova kislina/natrijev hidroksid (za prilagoditev pH),
prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

4 tedne po prvem odprtju

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 in 10 ml neprozorni kapalni vsebniki iz polietilena nizke gostote s polipropilensko navojno zaporko.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle z 1 x 5 ml, 3 x 5 ml in 1 x 10 ml kapalnimi vsebniki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/00/129/001-3

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. marec 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 29. januar 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. marec 2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.