

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AZOPT 10 mg/ml krople do oczu, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml zawiesiny zawiera 0,1 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina.

Biała lub prawie biała zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AZOPT jest wskazany do obniżania podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadku:

- nadciśnienia ocznego
 - jaskry z otwartym kątem przesączania
- w monoterapii u pacjentów dorosłych nie reagujących na leczenie beta-blokerami lub u pacjentów dorosłych, u których beta-blokery są przeciwwskazane; oraz w leczeniu skojarzonym z beta-blokerami lub analogami prostaglandyn (patrz również punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podczas stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, AZOPT podaje się dwa razy na dobę po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Niektórzy pacjenci mogą lepiej reagować, kiedy produkt jest podawany trzy razy na dobę po jednej kropli.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Produktu AZOPT nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Produktu AZOPT nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub u pacjentów z kwasicą hiperchloremiczną. Z uwagi, iż brynzolamid i jego główny metabolit wydalone są głównie przez nerki, stosowanie produktu AZOPT u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AZOPT

u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1. Produkt AZOPT nie jest zalecany do stosowania u niemowląt, dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Do stosowania do oczu.

Po zakropleniu produktu zaleca się uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powiek. Takie postępowanie może zmniejszyć układowe wchłanianie produktów leczniczych podawanych do oka i ograniczyć ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Należy poinformować pacjenta, aby dobrze wstrząsnął butelkę przed użyciem. Jeśli po zdjęciu zakrętki kołnierzyk zabezpieczający jest poluzowany, należy go usunąć przed zastosowaniem produktu leczniczego.

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i zawiesiny zawartej w butelce, należy zachować ostrożność by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni. Pacjenta należy pouczyć aby przechowywał butelkę dokładnie zamkniętą, jeśli nie jest używana.

W przypadku zamiany innego leku przeciwjaskrowego na AZOPT, należy przerwać podawanie innego leku i następnego dnia rozpocząć podawanie produktu AZOPT.

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden produkt leczniczy podawany miejscowo do oczu, to każdy z leków należy podawać oddzielnie, z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy. Maści do oczu należy stosować na końcu.

W przypadku pominięcia dawki, leczenie należy kontynuować podając następną dawkę zgodnie z planem. Dawka nie może przekraczać jednej kropli podawanej do chorego oka (oczu) trzy razy na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Znana nadwrażliwość na sulfonamidy (patrz także punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Kwasica hiperchloremiczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne

AZOPT jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej i wchłania się układowo, mimo że jest podawany miejscowo. Podczas stosowania miejscowego mogą wystąpić te same rodzaje reakcji niepożądanych, które są typowe dla sulfonamidów. Jeżeli wystąpią oznaki ciężkich reakcji lub nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie produktu.

W przypadku doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej opisywano zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek należy zachować ostrożność z powodu możliwego ryzyka kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.2).

Brynzolamidu nie badano u wcześniaków (w wieku ciążowym poniżej 36 tygodni) oraz w wieku poniżej 1 tygodnia życia. Pacjenci z istotną niedojrzałością kanalików nerkowych lub ich nieprawidłowościami powinni otrzymywać brynzolamid wyłącznie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na możliwe niebezpieczeństwo wystąpienia kwasicy

metabolicznej.

Doustne inhibitory anhidrazy węglanowej mogą upośledzać zdolność do wykonywania prac wymagających zwiększonej uwagi i (lub) koordynacji ruchowej. AZOPT jest wchłaniany ogólnoustrojowo i dlatego może to wystąpić także podczas miejscowego podania.

Leczenie skojarzone

Istnieje możliwość wystąpienia efektu addycyjnego w zakresie znanych układowych skutków zahamowania anhidrazy węglanowej u pacjentów otrzymujących doustny inhibitor anhidrazy węglanowej oraz AZOPT. Równoczesne podawanie produktu AZOPT i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej nie było badane i nie jest zalecane (patrz także punkt 4.5).

AZOPT badano początkowo podczas podawania w skojarzeniu z tymololem w leczeniu wspomagającym jaskry. Ponadto, działanie produktu AZOPT zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe badano w leczeniu wspomagającym terapię analogiem prostaglandyn-trawoprostem. Brak długookresowych danych na temat stosowania produktu AZOPT w leczeniu wspomagającym terapię trawoprostem (patrz także punkt 5.1).

Doświadczenia na temat stosowania produktu AZOPT w leczeniu pacjentów chorych na jaskrę pseudoeksfoliacyjną i barwnikową są ograniczone. Podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność; zaleca się również ściśle monitorowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Produkt AZOPT nie był badany u pacjentów z jaskrą wąskiego kąta i jego stosowanie u tych pacjentów nie jest zalecane.

Nie badano możliwego wpływu brynzolamidu na czynność śródbłonna rogówki u pacjentów z uszkodzoną rogówką (szczególnie u pacjentów z małą liczbą komórek śródbłonna). Dotyczyło to szczególnie pacjentów noszących soczewki kontaktowe, u których nie przeprowadzono badań i których należy starannie monitorować podczas stosowania brynzolamidu, ponieważ inhibitory anhidrazy węglanowej mogą wpływać na stopień uwodnienia rogówki i stosowanie soczewek kontaktowych może zwiększać ryzyko dla rogówki. Zaleca się staranne kontrolowanie pacjentów z uszkodzeniami rogówki, na przykład pacjentów z cukrzycą lub zwyrodnieniem rogówki.

Istnieją doniesienia, że benzalkoniowy chlorek, który jest powszechnie używany jako środek konserwujący w produktach okulistycznych, może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Ponieważ AZOPT zawiera benzalkoniowy chlorek, wymagane jest staranne kontrolowanie pacjentów z suchością oka lub u których jest uszkodzona rogówka, a którzy często lub długotrwale stosują ten produkt.

Produktu AZOPT nie badano u pacjentów noszących soczewki kontaktowe. AZOPT zawiera benzalkoniowy chlorek, który może powodować podrażnienie oka i przebarwienie soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Pacjentów należy poinformować o potrzebie wyjęcia miękkich soczewek kontaktowych przed zakropieniem i odczekania przynajmniej 15 minut od momentu zakropienia produktu AZOPT do założenia soczewek kontaktowych.

Nie badano możliwego efektu odbicia po przerwaniu leczenia produktem AZOPT; działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe powinno utrzymywać się przez 5–7 dni.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AZOPT u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u niemowląt, dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono specjalnych badań interakcji produktu AZOPT z innymi lekami. W badaniach klinicznych AZOPT stosowano jednocześnie z analogami prostaglandyn i okulistycznymi produktami tymololu bez oznak występowania niepożądanych interakcji. Nie badano związku produktu AZOPT z miotykami lub agonistami adrenergicznymi w leczeniu skojarzonym jaskry.

AZOPT jest inhibitorem anhidrazy węglanowej i mimo podawania miejscowego wchłania się ogólnoustrojowo. Podczas stosowania doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej opisywano zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Należy brać pod uwagę możliwość występowania takich interakcji u pacjentów otrzymujących AZOPT.

Do izoenzymów cytochromu P-450 odpowiedzialnych za metabolizm brynzolamidu należą: CYP3A4 (główny), CYP2A6, CYP2C8 i CYP2C9. Należy spodziewać się, że inhibitory CYP3A4, takie jak: ketokonazol, itrakonazol, klotrymazol, rytonawir i troleandomycyna będą hamować metabolizm brynzolamidu przebiegający za pośrednictwem CYP3A4. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4. Kumulacja brynzolamidu nie jest jednak prawdopodobna, ponieważ główną drogą eliminacji jest wydalanie nerkowe. Brynzolamid nie jest inhibitorem izoenzymów cytochromu P-450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania brynzolamidu do oka u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu ogólnym (patrz także punkt 5.3).

Produkt AZOPT nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy brynzolamid/metabolity przenikają do mleka ludzkiego po podaniu miejscowym do oka. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie minimalnych ilości brynzolamidu do mleka po podaniu doustnym.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki, zdecydować czy przerwać karmienie piersią, lub czy przerwać podawanie produktu AZOPT.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu brynzolamidu na płodność. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ miejscowego podania do oka brynzolamidu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

AZOPT wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn (patrz także punkt 4.8). Jeżeli po zakropieniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyn musi odczekać, aż powróci ostrość widzenia.

Doustne inhibitory anhidrazy węglanowej mogą upośledzać zdolność do wykonywania prac wymagających zwiększonej uwagi i (lub) koordynacji ruchowej (patrz także punkt 4.4 oraz 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych obejmujących ponad 2732 pacjentów, leczonych produktem AZOPT w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z maleinianem tymololu 5 mg/ml, najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były: zaburzenia smaku (6,0%) (smak gorzki lub nietypowy, patrz opis poniżej) i przejściowe niewyraźne widzenie (5,4%) po zakropleniu leku, trwające od kilku kilku sekund do kilku kilku minut (patrz także punkt 4.7).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas stosowania brynzolamidu w postaci kropli do oczu, zawiesiny 10 mg/ml, obserwowano następujące działania niepożądane, które sklasyfikowano zgodnie z poniższą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) lub częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy określającej częstość występowania, reakcje niepożądane wymieniono rozpoczynając od działań najpoważniejszych. Dane o reakcjach niepożądanych uzyskano z badań klinicznych i ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin MedDRA (wersja 15.1)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Niezbyt często:</u> zapalenie nosa i gardła, zapalenie gardła, zapalenie zatok <u>Częstość nieznana:</u> nieżyt nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Niezbyt często:</u> zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie stężenia chlorków we krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Częstość nieznana:</u> nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Częstość nieznana:</u> zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często:</u> apatia, depresja, nastrój depresyjny, osłabienie libido, koszmary senne, nerwowość <u>Rzadko:</u> bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Niezbyt często:</u> dysfunkcja ruchowa, amnezja, zawroty głowy, parestezje, bóle głowy <u>Rzadko:</u> upośledzenie pamięci, senność <u>Częstość nieznana:</u> drżenie, upośledzenie czucia, brak smaku
Zaburzenia oka	<u>Często:</u> , niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, ból oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, przekrwienie oka <u>Niezbyt często:</u> nadżerki rogówki, zapalenie rogówki, punktowate zapalenie rogówki, uszkodzenie rogówki, złogi w oku, zabarwienie rogówki, uszkodzenie nabłonka rogówki, zaburzenia nabłonka rogówki, zapalenie powiek, świąd oka, zapalenie spojówek, obrzęk oka, zapalenie gruczołów tarczowych, oślepienie, światłowstręt, suchość oka, alergiczne zapalenie spojówek, skrzydlik, zabarwienie twardówki, niedomoga widzenia, dyskomfort w oku, nieprawidłowe czucie w oku, suche zapalenie spojówki i rogówki, torbiel podspojówkowa, przekrwienie spojówek, świąd powiek, obecność wydzieliny w oku, strupy na brzegach powiek, zwiększone łzawienie <u>Rzadko:</u> obrzęk rogówki, podwójne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia, fotopsja, osłabione czucie w oku, obrzęk okołoczołowy, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwiększona proporcja wielkości

	zagłębienia do wielkości tarczy nerwu wzrokowego <u>Częstość nieznana:</u> choroba rogówki, zaburzenia widzenia, alergica oka, utrata rzęs, choroba powiek, obrzęk powiek
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Rzadko:</u> szum w uszach <u>Częstość nieznana:</u> zawroty głowy
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często:</u> zapaść sercowo-oddechowa, bradykardia, kołatania serca <u>Rzadko:</u> dławica piersiowa, nieregularna akcja serca <u>Częstość nieznana:</u> zaburzenia rytmu, tachykardia, nadciśnienie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, zwiększenie częstości akcji serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często:</u> duszność, krwawienia z nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból krtani i gardła, podrażnienie gardła, kaszel związany z górnymi drogami oddechowymi, katar, kichanie <u>Rzadko:</u> nadreaktywność oskrzeli, zastoiny w górnych drogach oddechowych, przekrwienie zatok, nieżyt nosa, kaszel, suchość nosa <u>Częstość nieznana:</u> astma
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często:</u> zaburzenia smaku <u>Niezbyt często:</u> zapalenie przełyku, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, dyskomfort w żołądku, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, częste ruchy jelita grubego, choroba żołądka i jelit, upośledzenie czucia w jamie ustnej, parestezje w jamie ustnej, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Częstość nieznana:</u> nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Niezbyt często:</u> wysypka, wysypka plamkowo-grudkowata, uczucie obciskania skóry <u>Rzadko:</u> pokrzywka, łysienie, świąd uogólniony <u>Częstość nieznana:</u> zapalenie skóry, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Niezbyt często:</u> ból pleców, skurcze mięśni, bóle mięśni <u>Częstość nieznana:</u> bóle stawów, bóle kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Niezbyt często:</u> ból nerek <u>Częstość nieznana:</u> częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Niezbyt często:</u> zaburzenia wzrodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Niezbyt często:</u> ból, dyskomfort w klatce piersiowej, zmęczenie, nietypowe samopoczucie <u>Rzadko:</u> ból w klatce piersiowej, uczucie zdenerwowania, osłabienie, drażliwość <u>Częstość nieznana:</u> obrzęki obwodowe, złe samopoczucie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Niezbyt często:</u> uczucie obecności ciała obcego w oku

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia smaku (gorzki lub nietypowy smak w jamie ustnej po zakropleniu) były najczęściej opisywanymi ogólnoustrojowymi reakcjami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem produktu AZOPT w trakcie badań klinicznych. Działania te były prawdopodobnie spowodowane przenikaniem kropli do oczu do nosogardzieli przez kanał nosowo-łzowy. Zatkanie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powieki po zakropleniu może pomóc w zmniejszeniu częstości występowania tego działania niepożądanego (patrz także punkt 4.2).

AZOPT jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej, który jest wchłaniany ogólnoustrojowo. Ze stosowaniem inhibitorów anhidrazy węglanowej o działaniu ogólnoustrojowym na ogół wiążą się działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, układu nerwowego, układu

krwiotwórczego, zaburzenia ze strony nerek i zaburzenia metaboliczne. Podczas miejscowego stosowania inhibitorów anhidrazy węglanowej mogą występować reakcje niepożądane tego samego rodzaju, jak dotyczące inhibitorów anhidrazy węglanowej przyjmowanych doustnie.

Podczas stosowania produktu AZOPT w leczeniu wspomagającym terapię trawoprostem nie obserwowano żadnych niespodziewanych reakcji niepożądanych. Reakcje niepożądane obserwowane w takiej terapii skojarzonej były takie same jak podczas stosowania każdej z substancji czynnych osobno.

Dzieci i młodzież

W krótkoterminowych badaniach klinicznych na niewielkiej grupie, u około 12,5% pacjentów pediatrycznych obserwowano działania niepożądane, z czego większość stanowiły miejscowe, nieciężkie reakcje niepożądane ze strony oka, takie jak przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, wydzielina z oka, zwiększone łzawienie (patrz także punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania.

Leczenie przedawkowania powinno być objawowe i wspomagające. Mogą wystąpić zaburzenia równowagi elektrolitowej, rozwój kwasicy, a także możliwe są działania niepożądane ze strony układu nerwowego. Konieczne jest monitorowanie stężeń elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu) i wartości pH krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty przeciwwjaskrowe i zwężające źrenicę, inhibitory anhidrazy węglanowej, kod ATC: S01EC04

Mechanizm działania

Anhidraza węglanowa (ang.: CA) jest enzymem obecnym w wielu tkankach organizmu, łącznie z okiem. Anhidraza węglanowa katalizuje przebieg odwracalnej reakcji łączenia dwutlenku węgla z wodą i rozpadu kwasu węglowego.

Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, przypuszczalnie poprzez spowolnienie wytwarzania jonów wodorowęglanowych i w następstwie tego zmniejszenie transportu sodu i płynów. Wynikiem tego jest zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang.: IOP), stanowiącego główny czynnik ryzyka w

patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego oraz utraty pola widzenia w przebiegu jaskry. Brynzolamid jest inhibitorem anhidrazy węglanowej II (CA-II), izoenzymu przeważającego w oku, dla którego wartości IC_{50} oraz K_i wyznaczone *in vitro* wynoszą odpowiednio 3,2 nM i 0,13 nM.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) uzyskiwane za pomocą produktu AZOPT stosowanego w leczeniu wspomagającym terapię analogiem prostaglandyn-trawoprostem, było przedmiotem badań klinicznych. Po 4-tygodniowej terapii trawoprostem pacjenci, u których wartości IOP wynosiły ≥ 19 mmHg, byli przydzielani losowo do grup otrzymujących terapię wspomagającą brynzolamidem lub tymololem. U tych pacjentów obserwowano dodatkowe obniżenie średniego, dobowego IOP o 3,2 do 3,4 mmHg w grupie brynzolamidu i o 3,2 do 4,2 mmHg w grupie tymololu. Ogólna częstość występowania nie ciężkich reakcji niepożądanych ze strony oka, dotyczących głównie objawów wskazujących na podrażnienie miejscowe, była większa w grupach otrzymujących brynzolamid/trawoprost. Zdarzenia te miały łagodne nasilenie i nie wpływały na ogólną częstość przerwania leczenia w prowadzonych badaniach (patrz także punkt 4.8).

Badanie kliniczne produktu AZOPT przeprowadzono w grupie 32 dzieci w wieku poniżej 6 lat, u których rozpoznano jaskrę lub nadciśnienie oczne. U niektórych pacjentów nie stosowano wcześniej żadnego leczenia obniżającego IOP, podczas gdy inni stosowali produkt(y) lecznicze obniżające IOP. U pacjentów stosujących wcześniej produkty lecznicze obniżające IOP nie wymagano zaprzestania stosowania tych produktów przed rozpoczęciem leczenia produktem AZOPT.

Wśród pacjentów, u których nie stosowano wcześniej żadnego leczenia obniżającego IOP (10 pacjentów), skuteczność produktu AZOPT była podobna do tej, jaką wcześniej obserwowano u dorosłych; średnie obniżenie IOP w stosunku do wartości wyjściowych dochodziło do 5 mmHg. Wśród pacjentów stosujących miejscowe produkty lecznicze obniżające IOP (22 pacjentów), średnie IOP nieznacznie wzrastało w stosunku do wartości wyjściowych w grupie produktu AZOPT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu miejscowym do oka, brynzolamid wchłania się do krążenia układowego. Ze względu na swoje duże powinowactwo do CA-II, brynzolamid w znacznym stopniu przechodzi do krwinek czerwonych i wykazuje długi okres półtrwania we krwi pełnej (średnio około 24 tygodni). N-dezetylobrynzolamid, metabolit brynzolamidu powstający u człowieka, również wiąże się z CA i gromadzi w erytrocytach. W obecności brynzolamidu metabolit ten wiąże się głównie z CA-I. Stężenia w osoczu zarówno brynzolamidu, jak i N-dezetylobrynzolamidu są niskie i na ogół pozostają poniżej granicy oznaczalności (<7,5 ng/ml).

Wiązanie leku z białkami osocza nie jest znaczne (około 60%). Brynzolamid jest eliminowany głównie przez wydzielanie nerkowe (w przybliżeniu 60%). Około 20% dawki pojawia się w moczu jako metabolity. Głównymi składnikami obecnymi w moczu są brynzolamid i N-dezetylobrynzolamid, razem ze śladowymi stężeniami metabolitów N-demetoksypropylowych i O-demetylowych.

W badaniu farmakokinetycznym postaci doustnej zdrowym ochotnikom podawano kapsułki zawierające 1 mg brynzolamidu dwa razy dziennie przez okres czasu do 32 tygodni i mierzono aktywność CA w erytrocytach dla oszacowania stopnia ogólnoustrojowego zahamowania aktywności CA.

Wysycenie brynzolamidem CA-II w krwinkach czerwonych następowało w ciągu 4 tygodni (stężenia w krwinkach czerwonych wynosiły około 20 μ M). N-dezetylobrynzolamid gromadził się w krwinkach czerwonych do osiągnięcia stanu stacjonarnego w ciągu 20-28 tygodni, osiągając stężenia od 6 do 30 μ M. Zahamowanie całkowitej aktywności CA w krwinkach czerwonych wynosiło w stanie stacjonarnym około 70-75%.

Pacjentom z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 60 ml/min) podawano doustnie 1 mg brynzolamidu dwa razy na dobę przez okres do 54 tygodni. Stężenia

brynzolamidu w krwinkach czerwonych w 4. tygodniu przyjmowania leku mieściły się w zakresie od 20 do 40 μM . W stanie stacjonarnym stężenia brynzolamidu i jego metabolitu w krwinkach czerwonych wynosiły odpowiednio od 22,0 do 46,1 μM i od 17,1 do 88,6 μM .

Wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny zwiększały się stężenia N-dezetylobrynzolamidu i obniżała się całkowita aktywność CA w krwinkach czerwonych, natomiast stężenia brynzolamidu i aktywność CA-II w krwinkach czerwonych pozostawały niezmiennione. U pacjentów z najbardziej zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek zahamowanie całkowitej aktywności CA było silniejsze, choć było niższe niż 90% wartości w stanie stacjonarnym.

W badaniu dotyczącym miejscowego podawania do oka, stężenia brynzolamidu oznaczane w krwinkach czerwonych w stanie stacjonarnym były podobne do stężeń uzyskiwanych w badaniu po podaniu doustnym, jednak stężenia N-dezetylobrynzolamidu były mniejsze. Aktywność anhidrazy węglanowej wynosiła w przybliżeniu 40-70% aktywności mierzonej przed rozpoczęciem podawania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksycznego wpływu na rozwój, prowadzone na królikach z zastosowaniem doustnych dawek brynzolamidu do 6 mg/kg mc./dobę (125 razy większych od zalecanej dawki stosowanej u ludzi w okulistyce), nie ujawniły żadnego wpływu na rozwój płodów, mimo znaczącej toksyczności u matek. W podobnych badaniach prowadzonych na szczurach obserwowano niewielkie zmniejszenie kostnienia czaszki i mostka u płodów matek otrzymujących brynzolamid w dawce 18 mg/kg mc./dobę (375 razy większej od zalecanej dawki stosowanej u ludzi w okulistyce), ale nie w dawce 6 mg/kg mc./dobę. Obserwowane zmiany występowały przy podawaniu brynzolamidu w dawkach powodujących kwasicę metaboliczną oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała matek i zmniejszenie masy ciała płodów. Zależne od dawki spadki masy ciała płodów, obserwowane u potomstwa matek otrzymujących brynzolamid doustnie, występowały z nasileniem, od niewielkiego zmniejszenia (około 5-6%) przy 2 mg/kg mc./dobę, do niemal 14% przy 18 mg/kg mc./dobę. W okresie laktacji, dawką graniczną, dla której nie obserwowano żadnych działań niepożądanych u potomstwa, było 5 mg/kg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Mannitol (E 421)
Karbomer 974P
Tyloksapol
Disodu edetynian
Sodu chlorek
Kwas solny lub sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

4 tygodnie od pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste butelki o pojemności 5 i 10 ml, wykonane z polietylenu o małej gęstości, zaopatrzone w polipropylenową nakrętkę, (typu „droptainer”).

Dostępne są następujące wielkości opakowań: zewnętrzne tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę 5 ml, 3 butelki 5 ml lub 1 butelkę 10 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

EU/1/00/129/001-3

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 9 marca 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 stycznia 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.