

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AZOPT
10 mg/1 ml kapi za oko, suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida.

Pomoćne supstance s poznatim učinkom: svaki ml suspenzije sadrži 0,1 mg benzalkonijum hlorida.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, suspenzija.

Bijela do bijelkasta suspenzija

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

AZOPT je indiciran za smanjenje povišenog intraokularnog pritiska kod:

- okularne hipertenzije
- glaukoma otvorenog ugla

kao monoterapija kod odraslih pacijenata koji ne reaguju na beta blokatore ili u kojih su beta blokatori kontraindicirani, ili kao dodatna terapija uz beta blokatore ili analoge prostaglandina (vidi dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kada se koristi kao monoterapija ili dodatna terapija, doza je jedna kap AZOPT kapi u konjuktivnu vrećicu bolesnog oka/očiju dva puta dnevno. Neki pacijenti reaguju bolje na jednu kap tri puta dnevno.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno podešavanje doze kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost AZOPT kapi u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4. 8.i 5.1 .AZOPT se ne preporučuje za primjenu u dojenčadi, djece i adolescenata.

Oštećenje jetre ili bubrega

AZOPT nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, te se njegova primjena kod takvih pacijenata ne preporučuje.

AZOPT nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) niti kod pacijenata s hiperhloremičnom acidozom. Budući da se brinzolamid i njegov glavni

metabolit najvećim dijelom izlučuju putem bubrega, AZOPT je kontraindiciran kod tih pacijenata (vidi dio 4.3).

Način primjene

Za okularnu primjenu

Nakon ukapavanja preporučuje se nazolakrimalna okluzija, odnosno nježno zatvaranje očnog kapka. Taj postupak može smanjiti sistemsku apsorpciju lijekova koji se primjenjuju okularno, te za posljedicu imaju smanjena sistemska neželjena djelovanja.

Preporučite bolesniku da dobro protrese bočicu prije primjene. Nakon skidanja zatvarača, ukoliko je zaštitni obruč s evidencijom otvaranja klimav, uklonite ga prije primjene lijeka.

Da bi se spriječila kontaminacija vrha kapaljke i suspenzije, potrebno je paziti da se vrhom kapaljke ne dotiču kapi, okolna područja ili druge površine. Preporučite bolesniku da bočicu drži dobro zatvorenom kada se ne koristi.

Kada drugi oftalmološki lijek za liječenje glaukoma zamjenjujete AZOPTOM, prekinite terapiju drugim lijekom, a zatim sljedećeg dana započnite terapiju AZOPTOM.

Ako se primjenjuje više od jednog oftalmološkog lijeka za lokalnu primjenu, lijekovi se moraju primijeniti s najmanje 5 minuta razmaka. Mast za oko se mora primijeniti na kraju.

Ako se preskoči jedna doza, liječenje se mora nastaviti sa sljedećom dozom kako je planirano. Doza ne smije biti veća od jedne kapi u bolesno oko/oči tri puta dnevno.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Poznata preosjetljivost na sulfonamide (vidi dio 4.4)
- Teško oštećenje bubrega.
- Hiperhloremične acidoze.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sistemske efekte

AZOPT je sulfonamidni inhibitor karboanhidraze i premda se primjenjuje topikalno, apsorbira se sistemski. Isti tip neželjenih reakcija koje se povezuju sa sulfonamidima mogu se pojaviti i kod topikalne primjene, uključujući Stevens Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Pri propisivanju, bolesnike je potrebno uputiti na znakove i simptome te pažljivo pratiti radi pojave kožnih reakcija. Ako se primijete znakovi ozbiljnih reakcija ili preosjetljivosti, primjenu AZOPTA treba odmah prekinuti.

Zabilježeni su acido-bazni poremećaji pri upotrebi oralnih inhibitora karboanhidraze. Primijeniti sa oprezom kod bolesnika kod kojih postoji rizik od poremećaja bubrega zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze (vidi dio 4.2.)

Primjena brinzolamida nije ispitivana kod nedonošćadi (manje od 36 sedmica gestacijske dobi) ili mladih od 1 sedmice starosti. Pacijenti sa značajnom nerazvijenošću ili abnormalnostima renalnih tubula smiju primiti brinzolamid tek nakon pažljive procjene rizika i koristi zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze.

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu umanjiti sposobnost obavljanja zadataka koji zahtijevaju pribranost i/ili fizičku koordinaciju. AZOPT se apsorbira sistemski, te su stoga ti učinci mogući i pri topikalnoj primjeni.

Istovremena primjena

Postoji mogućnost aditivnog djelovanja na poznate sistemske učinke inhibicije karboanhidraze kod pacijenata koji oralno primaju inhibitor karboanhidraze i AZOPT. Istovremena primjena AZOPTA i oralnih inhibitora karboanhidraze nije ispitana, te se stoga ne preporučuje (vidi dio 4.5).

AZOPT je primarno evaluiran u kombinovanoj terapiji s timololom u tretiranju glaukoma. Dodatno je ispitivan uticaj AZOPT kapi na snižavanje intraokularnog pritiska kao dodatna terapija sa analogom prostaglandina travoprostom. Nisu dostupni podaci o dugotrajnoj primjeni AZOPT kapi kao dodatne terapije sa travoprostom (vidi dio 5.1).

Postoje ograničena iskustva primjene AZOPT kapi kod liječenja pacijenata s pseudoekfolijativnim glaukomom ili pigmentnim glaukomom. Potreban je oprez u liječenju ovih pacijenata i preporučuje se česta kontrola intraokularnog pritiska (IOP). AZOPT nije ispitivan kod pacijenata s glaukomom uskog ugla, te se njihova primjena kod ovih pacijenata ne preporučuje.

Mogući uticaj brinzolamida na funkciju endotela rožnice nije evaluiran kod pacijenata s oštećenjem rožnice (pogotovo kod pacijenata s malim brojem stanica endotela). Posebno, u ispitivanjima nisu bili uključeni pacijenti koji nose kontaktne leće, te se preporučuje pažljivo praćenje ovih pacijenata kod primjene brinzolamida, jer inhibitori karboanhidraze mogu uticati na vlažnost rožnice i nošenje kontaktnih leća može povećati rizik za rožnicu. Kod pacijenata s oštećenjem rožnice, npr. kod pacijenata sa diabetes mellitusom ili distrofijom rožnice preporučuje se pažljivo praćenje.

Benzalkonijum hlorid, koji se uobičajeno primjenjuje kao konzervans u oftalmološkim preparatima, može uzrokovati tačkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulcerativnu keratopatiju. Budući da AZOPT sadrži benzalkonijum hlorid, kod česte ili dugotrajne primjene lijeka, potrebno je pomno praćenje bolesnika sa suhim okom ili uslovima kada je oštećena rožnica.

AZOPT nije ispitivan kod pacijenata koji nose kontaktne leće. AZOPT sadrži benzalkonijum hlorid koji može izazvati iritacije oka te uzrokovati promjenu boje mekih kontaktnih leća. Treba izbjegavati kontakt s mekim kontaktnim lećama. Pacijente treba upozoriti da izvade kontaktne leće prije primjene AZOPT kapi i pričekaju 15 minuta nakon ukapavanja prije ponovnog stavljanja leća.

Mogući povratni učinci nakon prestanka liječenja AZOPT kapima nisu ispitivani. Očekuje se da učinak sniženja intraokularnog pritiska traje 5 - 7 dana.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost AZOPT-a kod dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene, te se njegova primjena kod dojenčadi, djece i adolescenata ne preporučuje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Studije o specifičnim interakcijama AZOPT kapi s drugim lijekovima nisu provedene.

U kliničkim studijama u kojima je AZOPT primjenjivan istovremeno sa analogima prostaglandina i očnim preparatima timolola nisu zabilježene neželjene interakcije. Međusobno djelovanje između AZOPT kapi i miotika ili adrenergičkih agonista nije istraženo tokom kombinovanog liječenja glaukoma.

AZOPT je inhibitor karboanhidraze i mada se primjenjuje topikalno, apsorbira se sistemski. Acidobaznipo remećaji zabilježeni su kod oralne primjene inhibitora karboanhidraze. Kod pacijenata koji uzimaju AZOPT kapi treba uzeti u obzir mogućnost interakcija.

Izozimi citrohroma P-450, koji su odgovorni za metabolizam brinzolamida su CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2C8 i CYP2C9. Očekivano je da inhibitori CYP3A4 kao što su ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir i troleandomicin inhibiraju metabolizam brinzolamida preko CYP3A4. Preporučuje

se oprez kod istovremene primjene CYP3A4 inhibitora. Ipak, akumulacija brinzolamida se ne očekuje, jer je glavni put izlučivanja renalni. Brinzolamid nije inhibitor citohrom P-450 izozima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni oftalmološkog brinzolamida kod trudnica ograničeni. Studije na životinjama ukazale su na reproduktivnu toksičnost (vidi dio 5.3.)

Ne preporučuje se korištenje AZOPT kapi tokom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato da li se brinzolamid/metaboliti izlučuje u majčinom mlijeku nakon topikalne primjene u oko. Ispitivanja na životinjama pokazale su izlučivanje minimalne količine brinzolamida u majčinom mlijeku nakon oralne primjene.

Rizik za novorođenče/dojenče ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od liječenja AZOPTOM uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama provedena s brinzolamidom nisu pokazala utjecaj na plodnost. Nisu provedena ispitivanja procjene utjecaja brinzolamida primijenjenog topikalno u oko na plodnost u ljudi.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

AZOPT ima minimalan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i radu na mašinama.

Prolazno zamućenje vida ili drugi poremećaji vida mogu uticati na upravljanje vozilima ili mašinama (vidjeti također dio 4.8.). Ako nakon primjene dođe do zamućenja vida, pacijent mora sačekati da se vid razbistri prije upravljanja vozilima ili mašinama.

Oralno primjenjeni inhibitori karboanhidraze mogu uticati na sposobnost obavljanja radnji koje zahtijevaju pribranost i/ili fizičku koordinaciju (vidjeti također dio 4.4 i dio 4.8)

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim studijama provedenim na 2732 pacijenata liječenih AZOPT kapima kao monoterapija ili kombinovana terapija sa timolol maleatom 5 mg/ml najčešće zabilježena neželjena dejstva povezana sa primjenom lijeka bila su: disgeuzija (6,0%) (gorak ili neobičan okus u ustima, vidi opis u nastavku) i privremeno zamućenje vida (5,4 %) nakon ukapavanja u trajanju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta (vidi 4.7).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Niže navedene neželjene reakcije zabilježene su s brinzolamidom 10 mg/ml kapi za oko, suspenzijom i razvrstane su prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Neželjene reakcije su zabilježene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim spontanijama.

Klasifikacija organskih sistema	MedDRA preporučeni pojam (v.15.1)
Infekcije i infestacije	<u>Manje često</u> : nazofaringitis, faringitis, sinusitis <u>Nepoznato</u> : rinitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Manje često</u> : smanjenje broja crvenih krvnih stanica, povećanje hlorida u krvi
Poremećaji imunološkog sistema	<u>Nepoznato</u> : preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Nepoznato</u> : smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	<u>Manje često</u> : apatija, depresija, potištenost, smanjen libido, noćne more, nervoza <u>Rijetko</u> : nesanica
Poremećaji nervnog sistema	<u>Manje često</u> : poremećaj motorike, amnezija, omaglica, parestezije, glavobolja <u>Rijetko</u> : zaboravljivost, somnolencija <u>Nepoznato</u> : tremor, hipoestezija, ageuzija
Poremećaji oka	<u>Često</u> : zamagljen vid, iritacija oka, bol u oku, osjećaj stranog tijela u oku, hiperemija oka <u>Manje često</u> : erozija rožnice, keratitis, punktiformni keratitis, keratopatija, depoziti u oku, obojenje rožnice, defekt epitela rožnice, poremećaj epitela rožnice, blefaritis, svrbež oka, konjunktivitis, oticanje oka, meibomianitisa, blještavilo pred očima, fotofobija, suho oko, alergijski konjunktivitis, pterigij, skleralna pigmentacija, astenopija, nelagodan osjećaj u oku, neuobičajen osjećaj u oku, keratokonjunktivitis sicca, subkonjunktivalna cista, konjunktivalna hiperemija, svrbež kapka, iscjedak iz oka, krustanje rubova kapka, pojačano suzenje <u>Rijetko</u> : edem rožnice, diplopija, smanjena oština vida, fotopsija, hipoestezija oka, periorbitalni edem, povišeni intraokularni pritisak, povećanje omjera jamice/diska glave vidnog živca. <u>Nepoznato</u> : poremećaj rožnice, smetnje vida, alergija oka, madaroza, poremećaj kapka, eritem kapka
Poremećaji uha i labirinta	<u>Rijetko</u> : tinitus <u>Nepoznato</u> : vrtoglavica
Srčani poremećaji	<u>Manje često</u> : kardio-respiratorni distress, bradikardija, palpitacije <u>Rijetko</u> : angina pectoris, nepravilna srčana frekvencija

	<u>Nepoznato:</u> aritmija, tahikardija, hipertenzija, povišeni krvni pritisak, sniženi krvni pritisak, povišena srčana frekvencija
Respiratorni, torakalni i poremećaj medijastinalnog prostora	<u>Manje često:</u> dispneja, epistaksa, orofaringealna bol, faringolaringealna bol, iritacija grla, postnazalni drip, rinoreja, kihanje <u>Rijetko:</u> hiperaktivnost bronha, kongestija gornjeg dijela respiratornog trakta, kongestija sinusa, nazalna kongestija, kašalj, suhoća nosa <u>Nepoznato:</u> astma
Poremećaji probavnog sistema	<u>Često:</u> disgeuzija <u>Manje često:</u> ezofagitis, dijareja, mučnina, povraćanje, dispepsija, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu, flatulencija, učestalo pražnjenje crijeva, gastrointestinalni poremećaj, oralna hipoestezija, oralna parestezija, suha usta
Poremećaji jetre i žuči	<u>Nepoznato:</u> abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	<u>Manje često:</u> osip, makulopapularni osip, zategnutost kože <u>Rijetko:</u> urtikarija, alopecija, generalizirani svrbež <u>Nepoznato:</u> Stevens Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4), dermatitis, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Manje često:</u> bol u leđima, spazam mišića, mijalgija <u>Nepoznato:</u> artralgiya, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	<u>Manje često:</u> bol u bubrezima <u>Nepoznato:</u> polakizurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<u>Manje često:</u> erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Manje često:</u> bol, nelagoda u prsištu, umor, neuobičajen osjećaj <u>Rijetko:</u> bol u prsištu, osjećaj treme, astenija, razdražljivost <u>Nepoznato:</u> periferni edem, malaksalost
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Manje često:</u> strano tijelo u oku

Opis odabranih neželjenih reakcija

Disgeuzija (gorak ili neobičan okus u ustima nakon ukapavanja) je najčešće zabilježena sistemska neželjena reakcija povezana sa primjenom AZOPT kapi tokom kliničkih studija. Vjerojatno je uzrokovana prolazom kapi u nosni dio ždrijela preko nazolakrimalnog kanala. Nazolakrimalna okluzija

ili lagano zatvaranje kapka nakon ukapavanja mogu pomoći u smanjenju učestalosti ovog neželjenog djelovanja (vidi 4.2.).

AZOPT je sulfonamid, inhibitor karboanhidraze sa sistemskom apsorpcijom. Gastrointestinalne promjene, promjene nervnog sistema, hematološke, te promjene bubrega i metabolizma općenito povezane su sa sistemskom primjenom inhibitora karboanhidraze. Iste vrste neželjenih djelovanja koja se vežu uz oralnu primjenu inhibitora karboanhidraze mogu se javiti i pri topikalnoj primjeni.

Neočekivana neželjena djelovanja nisu zabilježena kod primjene AZOPT kapi kao dodatne terapije sa travoprostom. Primijećena neželjena djelovanja zabilježena kod dodatne terapije promatrana su sa svakom aktivnom supstancom zasebno.

Pedijatrijska populacija

U manjim kratkoročnim kliničkim ispitivanjima neželjene reakcije su zabilježene kod otprilike 12,5 % pedijatrijskih bolesnika, od kojih su većina bile lokalne, okularne reakcije koje nisu bile ozbiljne poput konjunktivalne hiperemije, iritacije oka, iscjotka iz oka i pojačanog suzenja (vidjeti također dio 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

Liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Moguća je pojava neravnoteže elektrolita, nastanak acidoze i mogući neželjeni učinak na nervni sistem. Mora se pratiti ravnoteža elektrolita u serumu (naročito kalija) i vrijednost pH krvi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa - lijekovi za liječenje glaukoma i miotici, inhibitori karboanhidraze

ATC šifra: S01EC04

Mehanizam djelovanja

Karboanhidraza (CA) je enzim nađen u mnogim tkivima u tijelu, uključujući i oči. Karboanhidraza katalizira reverzibilnu reakciju koja obuhvata i hidrataciju ugljičnog dioksida i dehidrataciju ugljične kiseline.

Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim nastavcima u oku smanjuje se sekrecija očne vodice, vjerovatno usporenjem stvaranja bikarbonatnih iona, što rezultira redukcijom transporta natrija i tekućine. Rezultat je redukcija intraokularnog pritiska (IOP) koji je glavni faktor rizika u patogenezi oštećenja očnog živca i gubitka vidnog polja kod glaukoma. Brinzolamid je inhibitor karboanhidraze II (CA-II), predominantnog izoenzima u oku, s IC_{50} od 3,2 nM in vitro i K_i od 0,13 nM prema CA- II.

Klinička efikasnost i sigurnost

Ispitivano je djelovanje AZOPT kapi na snižavanje intraokularnog pritiska kao kombinovane terapije sa analogom prostaglandina travoprostom. Nakon uključivanja i 4 sedmice terapije travoprostom, pacijenti s $IOP \geq 19$ mmHg su randomizirani na primanje dodatne terapije brinzolamida ili timolola. Dodatno smanjenje prosječnog diurnalnog IOP-a od 3,2 do 3,4 mmHg zabilježeno je za grupu na terapiji brinzolamidom i od 3,2 do 4,2 mmHg za grupu na terapiji timololom. U cjelini je zabilježena veća incidencija neželjenih reakcija na oku koje nisu bile ozbiljne, većinom znakovi lokalne iritacije, u grupi na terapiji brinzolamidom/travoprostom. Neželjena dejstva su bila blaga i nisu uticala na ukupnu stopu prekida primjene u studijama (vidi 4.8.).

Kliničko ispitivanje primjene AZOPT kapi provedeno je na 32 pedijatrijska pacijenta mlađa od 6 godina s dijagnosticiranim glaukomom ili očnom hipertenzijom. Nekim pacijentima to je bila prva terapija za IOP, dok su drugi već bili na terapiji nekim od lijekova za sniženje IOP-a. Pacijenti koji su bili na terapiji snižavanja IOP-a pomoću nekih drugih lijekova nisu trebali prekidati terapiju sa IOP lijekom/lijekovima prije početka monoterapije AZOPT kapima.

Među pacijentima koji do tada nisu liječeni IOP terapijom (10 pacijenata), djelotvornost AZOPT kapi bila je slična ranije zabilježenoj kod odraslih, sa srednjim vrijednostima smanjenja IOP-a od početne vrijednosti do 5 mmHg. Kod pacijenata koji su bili na liječenju topikalnim lijekom za sniženje IOP (22 pacijenta), srednje vrijednosti IOP-a blago su se povećale od početne vrijednosti u odnosu na AZOPT grupu.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Nakon topikalne primjene u oko, brinzolamid se apsorbuje u sistemsku cirkulaciju. Zahvaljujući svom visokom afinitetu za CA-II, brinzolamid se distribuira najvećim dijelom u eritrocite i ima dugo poluvrijeme života u punoj krvi (srednja vrijednost oko 24 sedmice). Kod ljudi nastaje metabolit N-desetil-brinzolamid, koji se veže na CA i akumulira u eritrocitima. U prisutnosti brinzolamida ovaj metabolit se uglavnom veže na CA-I. U plazmi su koncentracije i brinzolamida i N-desetil-brinzolamida niske i općenito su ispod limita određivanja sadržaja (<7,5 ng/ml).

Vežanje na proteine plazme nije izraženo (oko 60%). Brinzolamid se eliminira prvenstveno izlučivanjem putem bubrega (približno 60%). Približno 20% doze izlučuje se u urin u obliku metabolita. Komponente koje pretežu u urinu su brinzolamid i N-desetil-brinzolamid, zajedno s N-dezmetoksipropilnim i O-dezmetilnim metabolitima u tragovima (<1%).

Na zdravim dobrovoljcima provedena je oralna farmakokinetička studija u kojoj su oni 32 sedmice dobivali kapsulu od 1 mg brinzolamida dva puta dnevno. Izmjerena je aktivnost eritrocitne CA, kako bi se mogao odrediti stepen sistemske inhibicije CA.

Zasićenje eritrocitne CA II brinzolamidom postignuto je nakon 4 sedmice (koncentracija eritrocita od oko 20 μ M). N-desetil-brinzolamid se akumulirao u eritrocitima do stanja dinamičke ravnoteže u roku 20-28 sedmica, dosežući koncentracije od 6-30 μ M. Inhibicija ukupne CA aktivnosti u eritrocitima u stanju dinamičke ravnoteže bila je približno 70-75%.

Pacijenti s umjerenom renalnom disfunkcijom (klirens kreatinina 30-60 ml/min) dobivali su dva puta dnevno peroralno brinzolamid od 1 mg tokom 54 sedmice. U četvrtoj sedmici tretiranja koncentracije brinzolamida u eritrocitima bile su između 20 i 40 μ M. U stanju dinamičke ravnoteže

koncentracije brinzolamida i njegovog metabolita u eritrocitima bile su od 22,0 do 46,1 μM , odnosno 17,1 do 88,6 μM .

Sa smanjenjem klirensa kreatinina koncentracija N-desetil-brinzolamida u eritrocitima se povećala, a cjelokupna aktivnost CA u eritrocitima smanjila, ali je koncentracija brinzolamida u eritrocitima i aktivnost CA-II ostala ista. Kod ispitanika s najvećim stepenom oštećenja bubrega inhibicija ukupne aktivnosti CA je bila veća, iako ispod 90% u stanju dinamičke ravnoteže.

U ispitivanju lokalne okularne primjene, u stanju dinamičke ravnoteže, koncentracija brinzolamida u eritrocitima bila je slična vrijednosti dobivenoj u peroralnoj studiji, ali je koncentracija N-desetilbrinzolamida bila niža. Aktivnost karboanhidraze je bila približno 40-70% od vrijednosti izmjerene prije primjene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka

Neklinički podaci dobiveni konvencionalnim istraživanjima farmakologije sigurnosti primjene, toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti brinzolamida ne upućuju na posebnu opasnost za čovjeka.

Studije razvojne toksičnosti kod kunića s peroralnim dozama brinzolamida do 6 mg/kg dnevno (125 puta više od preporučene doze u oko za čovjeka) nisu pokazale utjecaj lijeka na razvoj ploda unatoč znatnoj toksičnosti za majku. Slične studije na štakorima pokazale su blago smanjenje okoštavanja lobanje i rebra kod fetusa ženki koje su primale brinzolamid u dozama od 18 mg/kg na dan (375 puta više od preporučene doze u oko za čovjeka), ali ne pri 6 mg/kg na dan. Ovi rezultati dobiveni su kod doza koje su uzrokovale metaboličku acidozu sa smanjenjem prirasta tjelesne težine kod ženki i smanjenjem težine ploda. Smanjenje težine ploda koje je u vezi s dozom zabilježeno je kod mladunaca ženki koje su brinzolamid primale oralno, u rasponu od manjeg smanjenja (približno 5 do 6%) pri 2 mg/kg do skoro 14% smanjenja pri 18 mg/kg na dan. Doza pri kojoj nije bilo neželjenih djelovanja kod podmlatka tokom dojenja iznosila je 5 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

benzalkonijum hlorid
manitol (E421)
karbomer 974P
tiloksapol
dinatrijum edetat
natrijum hlorid
hidrohloridna kiselina/natrijum hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok trajanja

2 godine.

4 sedmice nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

5 ml neprozirna plastična bočica od polietilena niske gustoće s polipropilenskom navojnom kapaljkom.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35, Basel, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja u promet)

SA Alcon-Couvreur NV, Rijsksweg 14, B-2870 Puurs, Belgija
Novartis Farmacéutica, S.A., Gran Via de les Corts Catalanes, 764, 08013 Barcelona, Španija
Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Njemačka

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Novartis BA d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Azopt kapi za oko, suspenzija, 10 mg/1 ml, 5 ml: 04-07.3-2-2437/18 od 23.10.2018.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

18.07.2024.godine