

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.

Substancje pomocnicze: każdy ml zawiesiny zawiera 0,15 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 lek jest podawany trzy razy dziennie po jednej kropli.

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.

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.

Sposób podawania

Do stosowania do oczu.

Po zakropleniu produktu zaleca się uciśnięcie kanału nosowo-lzowego 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. 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zmiana dawki nie jest konieczna.

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu AZOPT u pacjentów poniżej 18. roku życia i nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Jednakże, istnieje ograniczone doświadczenie ze stosowaniem produktu u dzieci.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu AZOPT były badane na małej liczbie dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz także punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Produkt AZOPT nie był badany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Produkt AZOPT nie był badany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub u pacjentów z kwasicą hiperchloremiczną. Ponieważ brynzolamid i jego główny metabolit wydala się głównie przez nerki, stosowanie produktu AZOPT u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Znana nadwrażliwość na sulfonamidy (patrz także punkt 4.4).
- Ciężkie upośledzenie 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. 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.

U pacjentów w podeszłym wieku 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. Podobnie, staranne monitorowanie jest zalecane w innych przypadkach uszkodzenia rogówki, takich jak np. u pacjentów z cukrzycą.

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

Produkt AZOPT nie był badany u pacjentów noszących soczewki kontaktowe. AZOPT zawiera chlorek benzalkoniowy, 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 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.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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, itakonazol, 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 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania brynzolamidu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (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. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie brynzolamidu do mleka. Należy zdecydować, czy zaprzestać karmienia piersią czy przerwać leczenie brynzolamidem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

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

U pacjentów w podeszłym wieku doustne inhibitory anhidrazy węglanowej mogą upośledzać zdolność do wykonywania prac wymagających zwiększonej uwagi i (lub) koordynacji ruchowej (patrz także punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych obejmujących ponad 1800 pacjentów, leczonych produktem AZOPT w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z maleinianem tymololu 5 mg/ml, najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były: zaburzenia smaku (5,8%) (smak gorzki lub nietypowy, patrz opis poniżej) i przejściowe niewyraźne widzenie (5,8%) po zakropleniu leku, trwające od kilku do kilku minut (patrz także punkt 4.7).

Poniżej omówiono reakcje niepożądane ocenione jako związane z leczeniem i klasyfikowane według następującego podziału: 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często: zapalenie nosa i gardła, zapalenie gardła, zapalenie zatok Częstość nieznana: nieżyt nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie stężenia chlorków we krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana: nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: apatia, depresja, nastrój depresyjny, osłabienie libido, koszmary senne, bezsenność, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zaburzenia smaku, bóle głowy Niezbyt często: senność, dysfunkcja ruchowa, amnezja, upośledzenie pamięci, zawroty głowy, parestezje Częstość nieznana: drżenie, upośledzenie czucia, brak smaku
Zaburzenia oka	Często: zapalenie powiek, niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, ból oka, suchość oka, obecność wydzieliny w oku, świąd oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, przekrwienie oka Niezbyt często: nadżerki rogówki, zapalenie rogówki, punktowate zapalenie rogówki, uszkodzenie rogówki, złogi w oku, zabarwienie rogówki, zaburzenia nabłonka rogówki, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwiększona proporcja wielkości zagłębienia do wielkości tarczy nerwu wzrokowego, obrzęk rogówki, zapalenie spojówek, zapalenie gruczołów tarczowych, podwójne widzenie, oślepienie, światłowstręt, fotopsja, zmniejszenie ostrości widzenia, alergiczne zapalenie spojówek, skrzydlik, zabarwienie twardówki, nieomaga widzenia, dyskomfort w oku, nieprawidłowe czucie w oku, suche zapalenie spojówki i rogówki, osłabione czucie w oku, torbiel podspojówkowa, przekrwienie spojówek, świąd powiek, strupy na brzegach powiek, obrzęk powiek, zwiększone łzawienie Częstość nieznana: choroba nabłonka rogówki, zaburzenia widzenia, alergia oka, utrata rzęs, choroba powiek, obrzęk powiek
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często: szum w uszach Częstość nieznana: zawroty głowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często: zapaść sercowo-oddechowa, dławica piersiowa, bradykardia, kołatania serca, nieregularna akcja serca Częstość nieznana: zaburzenia rytmu, tachykardia, nadciśnienie, zwiększenie ciśnienia krwi, zwiększenie częstości akcji serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często: duszność, nadreaktywność oskrzeli, kaszel, krwawienia z nosa, ból krtani i gardła, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, zastoiny w górnych drogach oddechowych, kapanie z nosa, katar, kichanie, suchość nosa Częstość nieznana: astma
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: suchość w ustach Niezbyt często: 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.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: pokrzywka, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowata, świąd uogólniony, łysienie, uczucie obciskania skóry Częstość nieznana: zapalenie skóry, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często: ból pleców, skurcze mięśni, bóle mięśni Częstość nieznana: bóle stawów, bóle kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często: ból nerek Częstość nieznana: częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często: zaburzenia wzwodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często: ból, dyskomfort w klatce piersiowej, osłabienie mięśni, zmęczenie, nieprawidłowe samopoczucie, uczucie roztrzęsienia, drażliwość Częstość nieznana: ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, pozostawianie resztek produktu na powierzchni skóry powiek.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często: uczucie obecności ciała obcego w oku

W małych, krótkoterminowych badaniach klinicznych, u około 12,5% pacjentów pediatrycznych obserwowano zależne od leku reakcje niepożądane, z czego większość stanowiły miejscowe, nie poważne reakcje niepożądane ze strony oka, takie jak przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, wydzielina z oka, zwiększone łzawienie (patrz także punkt 5.1).

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.

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 przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, inhibitory anhidrazy węglanowej.

Kod ATC: S01EC04

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.

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 μM). N-dezetylobrynzolamid gromadził się w krwinkach czerwonych do osiągnięcia stanu stacjonarnego w ciągu 20-28 tygodni, osiągając stężenia od 6 do 30 μM . 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 niezmienione. 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 zagrożenie 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 (E421)
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 przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

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 rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alcon Laboratories (UK) Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 7SR
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

EU/1/00/129/001-3

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

Data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 9 marca 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marca 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja na temat tego produktu jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU, ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU, ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

S.A. Alcon-Couvreur N.V.,
Rijksweg 14,
B-2870 Puurs,
Belgia

lub

Alcon Cusi, S.A.,
Camil Fabra 58,
08320 El Masnou,
Barcelona,
Hiszpania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA, NAŁOŻONE NA POSIADACZĄ POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy wydawany na receptę

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania

Podmiot odpowiedzialny musi zagwarantować, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania, zawartej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i gotowy do działania przed i po dopuszczeniu produktu do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem, opisanych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem, zgodnie z wersją 01 planu zarządzania ryzykiem (*ang.*: Risk Management Plan, RMP), zawartą w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego aktualizacjami uzgodnionymi z RMP w porozumieniu z CHMP.

Zgodnie z CHMP Guideline on Risk Management System for medicinal products for human use, aktualizacje RMP muszą być przedstawiane w tym samym czasie, co następny okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (*ang.*: Periodic Safety Update Report, PSUR).

Ponadto, uaktualniony Plan Zarządzania Ryzykiem powinien być przedstawiany:

- Gdy wpłynie nowa informacja, która może mieć wpływ na aktualną specyfikację bezpieczeństwa, plan nadzoru nad bezpieczeństwem lub działania służące ograniczeniu ryzyka
- W ciągu 60 dni osiągnięty zostanie ważny punkt kluczowy w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem lub ograniczania ryzyka

- Na żądanie EMEA

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE UMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE 1 BUTELKĘ 5 ml, 10 ml + PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE
3 x 1 BUTELKĘ 5 ml**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AZOPT 10 mg/ml krople do oczu, zawiesina
Brynzolamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: benzalkoniowy chlorek, mannitol (E421), karbomer 974P, tyloksapol, disodu edetynian, sodu chlorek, kwas solny lub sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda oczyszczona. Patrz dodatkowe informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Krople do oczu, zawiesina;
5 ml
10 ml
3 x 5ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania do oka.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Dokładnie wstrząsnąć przed użyciem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE SPECJALNE OSTRZEŻENIE(A), JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): Wyrzucić po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia.

Data otwarcia:

Data otwarcia (1):

Data otwarcia (2):

Data otwarcia (3):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Alcon Laboratories (UK) Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/129/001 1 x 5 ml

EU/1/00/129/002 1 x 10 ml

EU/1/00/129/003 3 x 5 ml

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

azopt

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH, ETYKIETA NA BUTELKĘ 5 ml i 10 ml**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AZOPT 10 mg/ml krople do oczu, zawiesina.
Brynzolamid
Do stosowania do oka.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem przeczytać ulotkę informacyjną.
Wyrzucić po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia.
Data otwarcia:

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot.:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml
10 ml

6. INNE