

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### AZOPT® eye drops, suspension – 5ml

1. **Име на лекарственото средство:**  
AZOPT® 10 mg/ml капки за очи, суспензия  
AZOPT® 10 mg/ml eye drops, suspension

2. **Количествен и качествен състав:**  
Активно вещество:  
Brinzolamide 10.0 mg/ml

За помощните вещества, вж. 6.1

3. **Лекарствена форма:**  
Капки за очи, суспензия.

#### 4. Клинични данни

##### 4.1. Показания

Azopt® е предназначен за намаляване на повишеното вътреочно налягане при:

- очна хипертензия
- първична откритоъгълна глаукома

за монотерапия (при пациенти неповлияващи се от бета-блокери или при такива, при които бета-блокерите са противопоказни), или като съпътстваща терапия към лечението с бета-блокери.

##### 4.2. Начин на приложение и дозировка:

В случаите на монотерапия, както и на съпътстваща терапия, препоръчваната доза е една капка Azopt® в конюнктивния сак на засегнатото око (очи) – два пъти на ден. При някои пациенти подобър ефект от лечението може да има при дозировка: една капка – три пъти дневно.

Препоръчва се притискане на назосълзния канал или внимателно затваряне на клепача след приложението на препарата. Това може да намали системната абсорбция на локално прилаганият препарат и като резултат се намаляват нежеланите лекарствени реакции.

При замяна на използван друг антиглаукомен препарат, за очно приложение с Azopt®, препаратът трябва да се спре и едва на следващия да се започне новото лечение - с Azopt®.


В случай на съпътстваща терапия с други офталмологични препарати е необходим интервал от 5 минути по между им.

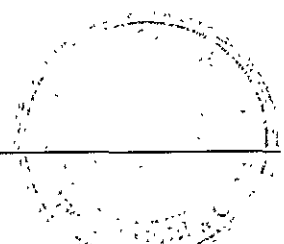
##### Употреба при възрастни

При възрастните пациенти не е необходима никаква промяна в дозировката.

##### Употреба при деца

Безопасността и ефективността на Azopt® при пациенти под 18 години не е изследвана и неговата употреба не се препоръчва при тази група.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към К-2192/25.07.2009 разрешение за употреба №	
596/11.07.00	



#### Употреба при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане

**Azopt**<sup>®</sup> не е изследван при пациенти с чернодробни увреждания, поради което употребата му при тази група не се препоръчва.

**Azopt**<sup>®</sup> не е изследван и при пациенти с тежки бъбречни увреждания (креатинов клиаранс - CrCl < 30 ml/min) или при такива.

Тъй като *brinzolamide* и неговите метаболити се отделят основно чрез бъбреците, **Azopt**<sup>®</sup> е противопоказан при такива пациенти (в/ж също 4.3.).

#### 4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към някой от компонентите на продукта.
- Известна свръхчувствителност към сулфонамиди (в/ж също 4.4.).
- Тежки бъбречни увреждания.
- Хиперхлоремична ацидоза (в/ж също 4.2.).

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

**Azopt**<sup>®</sup> е сулфонамид и независимо от това, че се използва за локално приложение се абсорбира системно. Понякога същите нежелани лекарствени реакции, като при другите (системни) сулфонамиди, могат да се наблюдават и при локално прилаганите препарати. При поява на сериозни нежелани лекарствени реакции или реакции на свръхчувствителност, употребата на препарата трябва да се преустанови.

Не се препоръчва съпътстваща терапия на **Azopt**<sup>®</sup> и перорален инхибитор на карбоанхидразата, поради опасност от задълбочаване на системните нежелани лекарствени реакции.

**Azopt**<sup>®</sup> не е достатъчно изследван при пациенти с *псевдоексфолиативна* или *пигментна глаукома*.

При съпътстваща терапия при лечение на глаукома, **Azopt**<sup>®</sup> е изследван главно при използване и на *timolol* - като съпътстващ медикамент. Съществуват също и ограничени данни от направени проучвания при съпътстваща терапия на *brinzolamide* и други анти глаукомни агенти.

**Azopt**<sup>®</sup> не е изследван при пациенти с *тясноъгълна глаукома*.

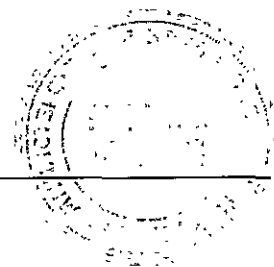
Карбоанхидразна активност е наблюдавана и в цитоплазмата, и около плазмените мембрани на роговичния ендотелиум. Още не е напълно установен ефектът от продължителното приложение на **Azopt**<sup>®</sup> (*brinzolamide* – инхибитор на карбоанхидразата) върху роговичния ендотелиум при пациенти с вече увредена роговица (пациенти с нисък брой ендотелийни клетки).

До момента не са изследвани пациенти, носещи контактни лещи и поради това е необходимо особено внимание при употребата на препарата при тази група. Известно е че, инхибиторите на карбоанхидразата могат да окажат влияние върху роговичната хидратация и поради това при пациентите с контактни лещи рискът от увреждане на роговицата е повишен. И в този случай, както и при други случаи с евентуално увреждане на роговицата (напр. диабет) се препоръчва внимателно наблюдение на роговицата.

За бензалкониевият хлорид, използван като консервант при повечето офталмологични продукти е известно, че причинява точковидна и/или язвена кератопатия. Тъй като **Azopt**<sup>®</sup> съдържа бензалкониев хлорид, при продължителна употреба на препарата е необходимо наблюдение, особено при пациенти с известна сухота в окото и проблемна роговица.

#### Контактни лещи

**Azopt**<sup>®</sup> не е изследван при пациенти с контактни лещи. Препаратът съдържа бензалкониев хлорид, за който е известно, че се абсорбира от меките контактни лещи .



Пациентите трябва да бъдат предупредени да изчакат около 15 минути след използването на Azopt® и тогава да поставят отново контактните си лещи.

Azopt® не трябва да се използва едновременно с наличието на меки контактни лещи в окото.

Не е изследван евентуалният ефект на отнемане след прекратяване на лечението с Azopt®. Ефектът на намаленото ВОН се очаква да продължи 5 – 7 дни.

Инхибиторите на карбоанхидразата за орално приложение могат да влошат способността за изпълнение на задачи, изискващи активна умствена дейност и/или физическа координация при възрастните пациенти. Azopt® се резорбира и има системно действие - затова е възможно, същото да се наблюдава и при локалното му приложение.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействие на Azopt® с други лекарства.

По време на клиничните проучвания, Azopt® е използван едновременно с timolol за очно приложение и не са установени взаимодействия. Не е оценена връзката между Azopt® и миотиците или адренергични агонисти по време на съпътстваща глаукомна терапия.

Не е оценена връзката между Azopt® и други антиглаукомни медикаменти, освен бета-адренергичните блокери, по време на съпътстваща глаукомна терапия.

Azopt® е инхибитор на карбоанхидразата и независимо от това, че се използва за локално приложение се резорбира от организма. При проучванията, проведени с перорални инхибитори на карбоанхидразата се съобщава за киселинно-основни и електролитни изменения. Възможността за такива взаимодействия трябва да се има предвид при пациентите употребяващи Azopt®.

Изозимите на цитохром P-450, отговарящи за метаболизма на brinzolamide са CYP3A4(основен), CYP2C8 и CYP2C9. Предполага се, че инхибиторите на CYP3A4 като ketoconazole, itraconazole, clotrimazole, ritonavir, troleandomycin ще инхибират метаболизма на brinzolamide чрез CYP3A4.

Препоръчва се внимание при съпътстваща терапия с инхибитори на CYP3A4.

Brinzolamide не е инхибитор на цитохром P-450 изозимите.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност

Досега не са проведени проучвания върху бременни жени. Изследванията, проведени с животни показват репродуктивна токсичност (в/ж част 5.3.). Потенциалният риск при хората е неизвестен. Azopt® не трябва да се прилага при бременни жени, освен в случаите когато е абсолютно необходимо.

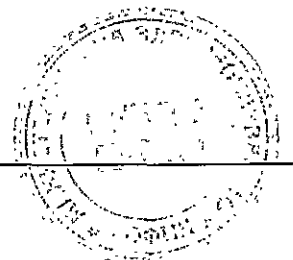
##### Кърмачки

Не е известно дали бринзоламид се отделя в човешкото майчино мляко. Известно е обаче, че се отделя в млякото на плъхове. Не се препоръчва употребата на Azopt® при кърмачки.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Временно замъглено зрение или други зрителни промени, могат повлияят на способността за шофиране или работа с машини (в/ж и част 4.8.).

Както при употребата на всеки един офталмологичен препарат, ако при поставянето на продукта се появи краткотрайно замъгляване на зрението, пациентът трябва да изчака зрението му се проясни преди да шофира или да работи с машини.



#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

По време на клиничните проучвания, в които са наблюдавани 1 500 пациенти, използващи Azopt® като монотерапия или съпътстваща терапия, най-често срещаните нежелани лекарствени реакции са *локални симптоми* като: замъглено зрение за няколко секунди или минути (4.8%) и горчив или необичаен вкус(5.3%). (в/ж и част 4.7.)

Следните нежелани лекарствени реакции определено или вероятно свързани с лечението, са докладвани по време на клиничните проучвания с Azopt®. Те биват често срещани (по-малко от 10.0%) и редки (по-малко от 1.0%).

##### Очни:

**По-често срещани:** замъглено зрение, очен дискомфорт (краткотрайно парене или щипане по време на поставяне), усещане за чуждо тяло и очна хиперемия (зачервяване).

**Редки:** сухота в окото, болка, сърбеж, кератити, блефарити, конюнктивити, усещане за залепване на клепача, съзене, умора на окото, кератопатия, *фоликули на конюнктивата* и промени в зрението.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при съпътстваща терапия с *тимолол*:

Редки: ерозия на роговицата.

##### Общи:

Azopt® е сулфонамид – инхибитор на карбоанхидразата със системна абсорбция. Други нежелани лекарствени реакции, присъщи на този клас продукти са също вероятни, въпреки че не са наблюдавани по време на клиничните проучвания. Вероятно това се получава при преминаването на капките към назофарингса през носослезния канал. Затисканено на носослезния канал или внимателното затваряне на клепача, след приложение могат да намалят влиянието на този ефект. (в/ж също и 4.2.)

*Тялото - като цяло:* алопеция и болки в гръдния кош.

##### *Гастроинтестинален тракт*

**Чести:** горчив или необичаен вкус.

**Редки:** сухота в устата, гадене и диспепсия.

*Реакции на свръхчувствителност:* рядко – дерматити.

##### *Нервна система*

**Чести:** главоболие.

**Редки:** парестезия, депресия, замаяност.

##### *Респираторен тракт*

**Редки:** ринити, диспноея, фарингити, бронхити, епистаксис(кървене от носа), хемоптизис.

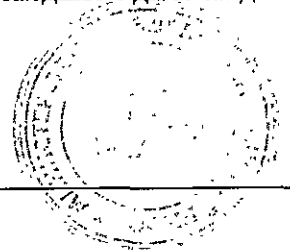
Изброените по-горе нежелани лекарствени реакции, като цяло са свързани с употребата на системно прилаганите инхибитори на карбоанхидразата. Не е изключено нежеланите реакции, присъщи за пероралните инхибитори на карбоанхидразата да се получат и при локално приложение на такъв тип препарати.

#### 4.9. Предозиране

Няма данни при хората относно предозирането на продукта.

Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

Могат да се появят електролитен дисбаланс, ефекти върху нервната система. Необходимо е да се следят серумните електролитни нива (особено калиевите) и нивото на рН в кръвта.



## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства (фармакотерапевтична група, механизъм на действие, фармакодинамични ефекти)

Фармакотерапевтична група: Антиглаукомни препарати и миотици, инхибитори на карбоанхидразата.

АТС: S01E C

Azopt® съдържа инхибитор на карбоанхидразата (CA), предназначен за локално очно приложение. Карбоанхидразата е ензим, който може да бъде открит в много от тъканите на тялото, включително и в окото. Той катализира обратимата реакция, включваща - хидратиране на въглеродния двуокис и последващо дехидратиране на карбоновата киселина. При хората, карбоанхидразата съществува като множество от изо-ензими, най-активният от които – карбоанхидразата, може да бъде открит в червените кръвни телца, а също така и в други тъкани. Инхибирането на карбоанхидразата в цилиарните телца на окото, намалява секрецията на вътреочна течност, навярно чрез намаляване формирането на бикарбонатни йони с последваща редукция в натриевите и флуиден транспорт. Като резултат се наблюдава редукция на вътреочното налягане (ВОН). Повишеното ВОН е основен рисков фактор за увреждане на зрителния нерв и развитието на дефекти в зрителното поле.

Бринзоламид, който е инхибитор на карбоанхидраза II (CA-II), е преобладаващият изо-ензим в окото, с *in-vitro* IC<sub>50</sub> = 3.2 nM и K<sub>j</sub> = 0.13 nM спрямо CA-II.

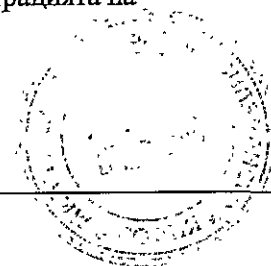
### 5.2. Фармакокинетични свойства (резорбция, разпределение, биотрансформация, елиминирание)

Локално приложеният бринзоламид може да се резорбира в системното кръвообръщение. Поради афинитета си към CA-II, бринзоламид се разпределя екстензивно в червените кръвни телца и показва продължителен полу-живот в кръвта (приблизително 24 седмици). При хората се образува метаболита *N-desethyl brinzolamide*, който се свързва с карбоанхидразата и се натрупва в червените кръвни телца. Този метаболит се свързва основно в CA-I в присъствието на бринзоламид. В плазмата концентрациите на *brinzolamide* и *N-desethyl brinzolamide* са ниски и обикновено под границата на количественото съдържание (< 7.5 ng/ml). Свързаните в плазмата протеини са приблизително 60%. Бринзоламид се изхвърля основно с урината в непроменен вид (приблизително 60%). *N-desethyl brinzolamide* също може да бъде открит в урината заедно с ниски концентрации метаболити (*N-desmethoxypropyl* и *O-desmethyl*) – около 20%.

Фармакокинетичните изследвания на перорално приложен бринзоламид са проведени с напълно здрави доброволци, приели капсули, съдържащи 1 mg бринзоламид, два пъти дневно в продължение на 32 седмици. За оценка на системното задържане (инхибиране) на карбоанхидразата е измервана активността на карбоанхидразата в червените кръвни телца.

Насищане с бринзоламид в червените кръвни телца е постигнато за 4 седмици (концентрацията на червени кръвни телца е приблизително 20 μM). *N-desethyl brinzolamide*, натрупан в червените кръвни телца, е устойчиво постоянен за 20 – 28 седмици, достигайки концентрации 6 – 30 μM. Инхибирането на CA-II активността (в устойчиво състояние – steady state) е приблизително 70 – 75 %, което е по-ниско от степента на инхибиране, очаквана да има фармакологичен ефект върху реналната функция или дишането при здрави доброволци.

Наблюдавани са и пациенти с умерени бъбречни увреждания (CrCl = 30-60 ml/min), приемащи по 1 mg бринзоламид два пъти дневно – перорално, в продължение на 54 седмици. Концентрацията на



*бринзоламид* в червените кръвни телца, през 4<sup>та</sup> седмица от лечението, е 20 – 40  $\mu\text{M}$ . В устойчиво състояние (steady state), концентрациите на *бринзоламид* и неговите метаболити, съответно са между 22.0 – 46.1  $\mu\text{M}$  и 17.8 – 88.6  $\mu\text{M}$ .

Концентрацията на *N-desethyl brinzolamide* в червените кръвни телца нараства, а общата активност на карбоанхидразата в червените кръвни телца намалява с намаляването на креатиновия клиранс, но концентрацията на бринзоламид и активността на СА-II остават непроменени. При пациентите с най-висока степен на бъбречни увреждания, инхибирането на сумарната активност на карбоанхидразата е по-голямо, независимо че е по-лошо от 90% при steady – state.

При проведените изследвания при локално очно приложение (at steady – state), намерените концентрации на *бринзоламид* в червените кръвни телца са подобни на тези при изследванията при перорално приложение, но нивата на *N-desethyl brinzolamide* са по-ниски. Активността на карбоанхидразата е около 40 – 70 %.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучванията за локалното очно приложение на *бринзоламид*, проведено в продължение на 6 месеца, при зайци показва статистически значимо нарастване на дебелината на роговицата, при използвани концентрации на *бринзоламид* 1%, 2% и 4% - четири пъти дневно. Тези промени не са наблюдавани при проучвания с други видове.

Многократното приложение на *бринзоламид* при плъхове при доза, възлизаща на 8 mg/kg/ден (или това е 250 пъти препоръчаната дневна доза при хора – за локално очно приложение) показва промени, свързани с фармакологията на инхибирането на карбоанхидразата (напр. обема на урината и леки промени в електролитния серум).

Статистически значимо нарастване на тумор на пикочния мехур е наблюдавано при женски екземпляри мишки, приемали *бринзоламид* перорално - за период от 24 месеца в доза, възлизаща на 10 mg/kg/ден (или това е 250 пъти препоръчаната дневна доза при хора – за локално очно приложение). Свързаните с дозата промени с пикочния мехур са наблюдавани при женските мишки при концентрации 1, 3 и 10 mg/kg/ден и при мъжките екземпляри – при 3 и 10 mg/kg/ден. Установено, статистически значимо, нарастване на тумор на пикочния мехур е наблюдавано само при изследванията с мишки.

Проучвания за развиваща се токсичност при зайци, приемащи *бринзоламид* перорално в дози до 6 mg/kg/ден (или това е около 125 пъти препоръчаната дневна доза при хора – за локално очно приложение) не показват ефект върху развитието на плода, независимо от наблюдаваната значителна токсичност при майката.

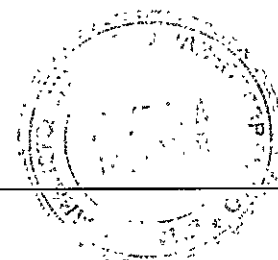
Подобни проучвания при плъхове показват слабо забележимо вкостеняване на черепа и гръдната кост (*sternebrae*) при малките на женски екземпляри, получили бринзоламид в дози 18 mg/kg/ден (или това е 375 пъти препоръчаната дневна доза при хора – за локално очно приложение), но не при доза 6 mg/kg/ден.

Това се наблюдава и при дози, причиняващи метаболитна ацидоза, съпроводена с намаляване на теглото на плода. Свързани с дозата, промени в теглото на плода са наблюдавани при малките на женски екземпляри, получили бринзоламид перорално както следва: при доза 2 mg/kg/ден – теглото намалява 5 – 6% и при доза 18 mg/kg/ден – намалява приблизително с 14 %.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества

Benzalkonium Chloride Solution	0.20 mg/ml
Edetate Disodium (dihydrate)	0.1 mg/ml
Mannitol	33.0 mg/ml
Sodium Chloride	2.5 mg/ml



Carbomer 974P	4.0 mg/ml
Tyloxapol	0.25 mg/ml
Hydrochloric Acid and/or Sodium Hydroxide to adjust pH 7.5	
Purified Water q.s. to	1.0 ml

#### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

#### 6.3. Срок на годност

2 (две) години, от датата на производство.

Да не се използва повече от един месец след отварянето на флакона.

#### 6.4. Специални условия за съхранение

Не се изискват специални условия за съхранение.

#### 6.5. Данни за опаковката

Azopt® капки за очи, суспензия се доставя в непрозрачни пластмасови флакони (LDPE) от 5ml, снабдени с капачка на винт и откапващо устройство.

#### 6.6. Препоръки при употреба

- Да се разклати добре преди употреба.
- За да се избегне замърсяване на върха на откапващото устройство и разтвора, не трябва да се докосват клепачите, околните тъкани или други повърхности с върха на откапващото устройство на флакона.
- Флаконът да се пази добре затворен когато не се използва.

#### 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Alcon Laboratories (UK)Ltd  
Boundary Way,  
Hemel Hempstead; Herts.,  
HP2 7UD United Kingdom

#### Производител:

s.a. Alcon Couvreur n.v.  
Rijsweg 14, B-2870 Puurs/ Belgium

#### 8. Номер, под който е вписан препаратът в регистъра на ЕО:

Azopt® 10 mg/ml eye drops, suspension, 5ml – EU/1/00/129/01

#### 9. Дата на първа регистрация на лекарственото средство

AZOPT® е официално одобрен от Европейската комисия на 09.03.2000г.

