

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

AZOPT® eye drops, suspension

1. **Име на лекарственото средство:**
AZOPT® 10 mg/ml eye drops, suspension
АЗОПТ 10 mg/ml капки за очи, суспенсия
2. **Количествен и качествен състав:**
Лекарствено вещество:
Brinzolamide 10.0 mg/ml (1%)

За помощните вещества, вж. раздел 6.1

3. **Лекарствена форма:**
Капки за очи, суспенсия.
Azopt е бяла до почти бяла (светлокремава) суспенсия.

4. Клинични данни

4.1. Показания

AZOPT е предназначен за намаляване на повишеното вътреочно налягане при:

- очна хипертензия
- откритоъгълна глаукома

като 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, препоръчаната доза е една капка AZOPT в конюнктивния сак на засегнатото око (очи) – два пъти дневно. При някои пациенти по-добър ефект от лечението може да има при дозировка: една капка – три пъти дневно.

Препоръчва се притискане на назолакрималния канал или внимателно затваряне на клепача след приложението. Това може да намали системната абсорбция на локално прилагания лекарствен продукт и в резултат се намаляват системните нежеланите лекарствени реакции.

При замяна на използван друг антиглаукомен лекарствен продукт, за очно приложение с AZOPT, той трябва да се спре и едва на следващия да се започне новото лечение - с AZOPT. В случай на съпътстваща терапия с други офталмологични лекарствени продукти е необходим интервал от 5 минути по между им.

Шишенцето трябва да се разклати добре преди употреба. Трябва да се внимава да не се докосват клепачите, заобикалящата ги област или други повърхности с върха на апликатора-капкомер, за да се избегне евентуално замърсяване. Шишенцето трябва да се затваря веднага след употреба.

Употреба при пациенти в напреднала възраст

При тази група пациенти не е необходима никаква промяна в дозировката.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 111368/08.06.05	
077/28.06.05	<i>[Signature]</i>



Употреба при деца

Безопасността и ефективността на AZOPT при пациенти под 18 години не е изследвана и затова не се препоръчва употреба при тази група.

Употреба при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане

AZOPT не е изследван при пациенти с чернодробни увреждания, поради което употребата му при тази група не се препоръчва.

AZOPT не е изследван и при пациенти с тежки бъбречни увреждания (креатинов клиранс - CrCl < 30 ml/min) или при такива с хиперхлоремична ацидоза. Тъй като *brinzolamide* (бринзоламид) и неговите метаболити се отделят основно чрез бъбреците, AZOPT е противопоказан при такива пациенти (в/ж също 4.3.).

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към бринзоламид или някой друг от компонентите на лекарствения продукт.
- 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 е сулфонамид и независимо от това, че се използва за локално приложение се абсорбира системно. Понякога същите нежелани лекарствени реакции, характерни за системните сулфонамиди, могат да се наблюдават и при локално прилаганите лекарствени продукти. При поява на сериозни нежелани лекарствени реакции или реакции на свръхчувствителност, употребата на този лекарствен продукт трябва да се преустанови.

Съществува вероятност за допълнителен ефект на известните нежелани лекарствени реакции, предизвиквани от инхибиторите на карбоанхидразата при пациенти, приемащи перорални инхибитори на карбоанхидразата и AZOPT капки за очи. Поради липса на проучвания не се препоръчва съпътстваща терапия на AZOPT и перорален инхибитор на карбоанхидразата.

AZOPT не е достатъчно изследван при пациенти с псевдоексфолиативна или пигментна глаукома.

При съпътстваща терапия при лечение на глаукома, AZOPT е изследван главно при използване заедно с *timolol* - като съпътстващ медикамент. Съществуват също и ограничени данни от направени проучвания при съпътстваща терапия на *brinzolamide* и други анти глаукомни агенти.

AZOPT не е изследван при пациенти с тясноъгълна глаукома.

Още не е напълно установен ефектът на *brinzolamide* върху функцията на роговичния ендотел при пациенти с вече увредена роговица (пациенти с нисък брой ендотелни клетки). До момента не са изследвани пациенти, носещи контактни лещи и поради това е необходимо особено внимание при употребата на лекарствения продукт при такива пациенти. 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 бензалкониевия хлорид, използван като консервант при повечето офталмологични лекарствени продукти е известно, че причинява точковидна и/или токсична язвена кератопатия. Тъй като, AZOPT съдържа бензалкониев хлорид, при честа и продължителна употреба на лекарствения продукт е необходимо наблюдение, особено при пациенти с известна сухота в окото и проблемна роговица.

Контактни лещи

AZOPT не е изследван при пациенти, носещи контактни лещи. AZOPT съдържа като консервант бензалкониев хлорид, който е възможно да причини възпаление на окото. Бензалкониевият хлорид може да се абсорбира от меките контактни лещи. Известно е също така, че променя и цвета на меките контактни лещи. Пациентите трябва да бъдат информирани да изчакаат 15 минути след приложението на AZOPT и едва тогава да поставят контактните лещи обратно в окото. AZOPT не трябва да се използва докато контактните лещи са в очите.

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 перорално приложение могат да влошат способността за изпълнение на задачи, изискващи активна умствена дейност и/или физическа координация при пациенти в напреднала възраст. AZOPT се абсорбира системно и затова е възможно, същите проблеми да се наблюдават 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 нежелани 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 лекарствени продукти, освен бета-адренергичните блокери, по време на съпътстваща глаукомна терапия.

AZOPT е инхибитор на карбоанхидразата и независимо от това, че е за локално приложение се абсорбира системно. При проучванията, проведени с перорални инхибитори на карбоанхидразата се съобщава за киселинно-основни 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), CYP2A6, 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. Все пак е малко вероятно *brinzolamide* да кумулира, тъй като бъбречното елиминиране е основния път. *Brinzolamide* не е инхибитор на цитохром P-450 изозимите.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на *brinzolamide* при бременни жени. Проучванията, проведени с животни показват репродуктивна токсичност (виж 5.3.). Потенциалният риск при хората не е известен.

AZOPT не трябва да се прилага по време на бременност, 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. Силно се препоръчва AZOPT да не се използва 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.). Ако при поставянето на лекарствения продукт 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 при съпътстваща терапия към *timolol maleate 0.5%*, най-често докладваните нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението са: *дисгезия** (горчив или необичаен вкус)(5.3%) и временно замъгляване на зрението при приложение за няколко секунди или минути (4.8%). (в/ж и част 4.7.)

Следните нежелани лекарствени реакции сигурно, вероятно или възможно свързани с лечението, са докладвани по време на клиничните проучвания с AZOPT. Те биват чести (1% до по-малко от 10.0%; действително наблюдаваната максимална честота 5.3%) и нечести (0.1% до по-малко от 1.0%).

* *дисгезия* (промяна във вкусовете усещания)

Инфекции и инфестации

Нечести ($\geq 0.1\%$ до $< 1\%$): бронхити и фарингити.

Психиатрични смущения

Нечести ($\geq 0.1\%$ до $< 1\%$): депресия

Нервна система

Чести ($\geq 1\%$ до $< 10\%$): *дисгезия* (промяна във вкусовете усещания) и главоболие

Нечести ($\geq 0.1\%$ до $< 1\%$): замаяност и парестезия

Очни смущения

Чести ($\geq 1\%$ до $< 10\%$): аномално усещане в окото, възпаление на очите, очна хиперемия и замъглено зрение.

Нечести ($\geq 0.1\%$ до $< 1\%$): астигматизъм, блефарити, конюнктивити, алергични конюнктивити, ерозия на роговицата, отлагания по очната повърхност, отделяне на секрет, болка в окото, очен пруритус, люспести образувания по ръбовете на клепачите, пруритус на клепача, кератити, кератоконюнктивити (вкл. *keratoconjunctivitis sicca*), кератопатия, увеличено слъзене, очен дискомфорт, фотопсия и точковидни кератити.

Респираторни, торакални, медиастинални проблеми

Нечести ($\geq 0.1\%$ до $< 1\%$): кашлица, диспнея, епистаксис, фаринго-ларингеална болка, конгестия на респираторния тракт, ринорея, синусови смущения и възпаление на гърлото.



Гастроинтестинални

Нечести ($\geq 0.1\%$ до $< 1\%$): сухота в устата, диспепсия, хеморагия на устата и гадене.

Кожа и подкожни тъкани

Нечести ($\geq 0.1\%$ до $< 1\%$): алопеция, контактен дерматит и обрив.

Общи смущения и реакции на мястото на приложение

Нечести ($\geq 0.1\%$ до $< 1\%$): болка в гръдния кош.

Дисгезия (горчивият и необичаен вкус в устата непосредствено след приложение) е най-често докладваната, по време на клиничните проучвания, системна нежелана лекарствена реакция, свързвана с употребата на AZOPT. Тази реакция вероятно се причинява от преминаването на капките за очи през назолакрималния канал в назофарингса. Назолакрималното запушване или затварянето на клепача след приложение може да намали разпространението на този ефект (виж също 4.2.).

AZOPT е сулфонамид, инхибитор на карбоанхидразата със системна абсорбция. Гастроинтестиналните, свързаните с нервната система, хематологичните, бъбречните и метаболитните ефекти се свързват обикновено с инхибиторите на карбоанхидразата за системно приложение. При локалните инхибитори на карбоанхидразата могат да се наблюдават същите нежелани лекарствени реакции, които се свързват с пероралните инхибитори на карбоанхидразата.

4.9. Предозиране

Няма данни при хората относно предозирането на лекарствения продукт.

Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

Могат да се появят електролитен дисбаланс, развитие на ацидозни състояния, и поносими 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: Антиглаукомни препарати и миотици, инхибитори на карбоанхидразата.

АТС: S01E C 04

Карбоанхидразата (CA) 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.

Инхибирането на карбоанхидразата в цилиарните телца на окото, намалява секрецията на вътреочна течност, навярно чрез забавяне образуването 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. *Brinzolamide* (бринзоламид), който е инхибитор на карбоанхидраза II (CA-II), е преобладаващият изо-ензим в окото, с *in-vitro* $IC_{50} = 3.2 \text{ nM}$ и $K_i = 0.13 \text{ nM}$ спрямо CA-II.



5.2. Фармакокинетични свойства

Локално приложеният *бринзоламид* може да се резорбира в системното кръвообращение. Поради афинитета си към СА-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 СА-I в присъствието на бринзоламид. В плазмата концентрациите на *brinzolamide* и *N-desethyl brinzolamide* са ниски и обикновено под границата на количественото определяне ($< 7.5 \text{ ng/ml}$). Свързаните в плазмата протеини са приблизително 60%. *Бринзоламид* се елиминира основно чрез бъбречната екскреция (приблизително 60%). Около 20% от дозата е измерена в урината като метаболит. *Brinzolamide* и *N-desethyl brinzolamide* са основните компоненти в урината, заедно със следи от метаболитите *N-desmethoxypropyl* и *O-desmethyl*.

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* на карбоанхидразната активност в червените кръвни клетки е постигнато за 4 седмици (концентрацията на червени кръвни телца е приблизително 20 μM). *N-desethyl brinzolamide*, натрупан в червените кръвни телца *to steady state* в рамките на 20 – 28 седмици, достига концентрации 6 – 30 μM . Инхибирането на тоталната карбоанхидразна активност в червените кръвни телца (*at steady state*) е приблизително 70 – 75%.

Наблюдавани са и пациенти с умерени бъбречни увреждания ($\text{CrCl} = 30 \text{--} 60 \text{ ml/min}$), приемащи по 1 mg *бринзоламид* два пъти дневно – перорално, в продължение на 54 седмици. Концентрацията на *бринзоламид* в червените кръвни телца, през 4^{та} седмица от лечението, е 20 – 40 μM . В устойчиво състояние (*steady state*), концентрациите на *бринзоламид* и неговите метаболити в червените кръвни телца, съответно са между 22.0 – 46.1 μM и 17.8 – 88.6 μM .

Концентрацията на *N-desethyl brinzolamide* в червените кръвни телца нараства, а общата активност на карбоанхидразата в червените кръвни телца намалява с намаляването на креатининия 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% *at 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 % от нивата преди дозиране.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучванията за локалното очно приложение на *бринзоламид*, проведено в продължение на 6 месеца, при зайци показва малко 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 електролитите в серума).

Статистически значимо зачестяване на туморите 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.

Статистически значимо, повишаване на честота на образуване на тумор на пикочния мехур е наблюдавано само при изследванията с мишки.

Проучвания за токсичност върху развитието 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 намаление на вкостеняването на черепа и гръдната кост (*sternebrae*) при зародишите 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 зародишите на женски екземпляри, получили бринзоламид перорално както следва: при доза 2 mg/kg/ден – теглото слабо намалява (около 5 – 6%), а при доза 18 mg/kg/ден – намалява приблизително с 14 %.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Benzalkonium Chloride
Mannitol
Carbomer 974P
Tyloxapol
Edetate disodium
Sodium chloride
Hydrochloric Acid / Sodium Hydroxide (to adjust pH)
Purified Water

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 (две) години.

Да не се използва повече от 4 седмици след първоначалното отваряне на шишенцето.

6.4. Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5. Данни за опаковката

AZOPT капки за очи, суспензия се доставя в непрозрачни пластмасови шишенца от полиетилен-ниска плътност (LDPE) от 5 ml и 10 ml, снабдени с капачка на винт и откапващо устройство от полипропилен (PP).

Съществуват следните разновидности на опаковката: 1 шише от 5 ml в картонена кутия
3 шишета от 5 ml в картонена кутия
1 шише от 5 ml в картонена кутия

Не е задължително всички разновидности на опаковката да се предлагат на пазара.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Alcon Laboratories (UK)Ltd

Boundary Way,

Hemel Hempstead; Herts.,

HP2 7UD United Kingdom

8. Регистрационен номер: 20000425

9. Дата на първо разрешение за употреба в България: 25-07-2000

10. Дата на последна ревизия на текста: Март, 2005

