

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZOPT %1 steril göz damlası, süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml süspansiyon 10 mg brinzolamid içerir.

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür	0.1 mg/ml
Sodyum klorür	2.5 mg/ml
Mannitol (E421)	33.0 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril göz damlası, süspansiyon

AZOPT beyaz ila kırık beyaz renkli bir süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

AZOPT yüksek intraoküler basıncın düşürülmesi tedavisinde endikedir:

- oküler hipertansiyon
- açık-açılı glokom

sahibi hastalarda beta-blokörlere cevap vermeyen hastalarda veya beta-blokörlerin kontrendike olduğu hastalarda monoterapi olarak ya da beta blokörlere veya prostaglandin analoglarına ek tedavi olarak endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Monoterapi ya da ek tedavi olarak AZOPT hasta göz(ler)e günde iki kez 1 damla damlatılarak uygulanır. Bazı hastalarda günde üç kez bir damla daha iyi sonuç verebilir.

Damlatmadan sonra göz kapaklarının kapatılması veya nazolakrimal kanal üzerine hafifçe bastırılması önerilir. Bu oküler yolla uygulanan ilacın sistemik absorpsiyonunu azaltarak sistemik yan etkilerde azalmayı sağlayabilir.

Diğer bir topikal oftalmik antiglokom ilacıyla AZOPT'un değiştirilmesi gerektiğinde, diğer ilaç kesilmeli ve ertesi gün AZOPT ile tedaviye başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Oküler kullanım içindir.

Damlatmadan sonra göz kapaklarının kapatılması veya nazolakrimal kanal üzerine hafifçe bastırılması önerilir. Bu, oküler yolla uygulanan ilacın sistemik absorpsiyonunu azaltarak sistemik yan etkilerde azalma sağlayabilir.

Kullanmadan önce iyice çalkalanmalıdır. Damlalık ucunun ve solüsyonun kirlenmesini önlemek için, şişenin damlalık ucunun göz kapaklarına, gözün etrafına ya

da diğerk bölgelere değdirilmemesine dikkat edilmelidir. Kullanılmadığı zaman Şişe sıkıca kapalı olarak saklanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

AZOPT karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde çalışılmamıştır ve bu hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

AZOPT ciddi böbrek yetmezliği (keratinin klerensi <30 ml/dak) ya da hiperkloremik asidozu olan hastalar üzerinde çalışılmamıştır. Brinzolamid ve ana metaboliti ağırlıklı olarak böbreklerden atıldığı için, AZOPT bu hastalarda kontrendikedir (Ayrıca Bölüm 4.3'e bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kısıtlı deneyim bulunmaktadır. AZOPT'un güvenlilik ve etkililiği 6 yaŐın altındaki çok az sayıda pediyatrik hasta ile çalışılmıştır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1). Dolayısıyla AZOPT'un güvenliliği ve etkinliği 18 yaŐın altındaki hastalarda belirlenmemiŐtir ve bu hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon:

YaŐlı hastalarda dozaj deđiŐikliđi gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Brinzolamid veya iğerdiği diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan vakalarda
- Sülfonamidlere bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda (ayrıca 4.4'e bakınız)
- Ciddi böbrek yetmezliği olanlarda
- Hiperkloremik asidozu olanlarda kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:

Sistemik etkiler:

AZOPT karbonik anhidraz inhibitörü bir sülfonamiddir ve topikal olarak uygulanmasına rağmen sistemik yoldan emilir. Sülfonamidlere atfedilebilen aynı tip istenmeyen etkiler (Stevens-Johnson sendromu, fulminan hepatik nekroz, agranülositoz vb) topikal uygulama ile de görülebilir. Ciddi reaksiyon belirtileri veya aşırı duyarlılık ortaya çıkarsa, ilacın kullanımı kesilmelidir.

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile asit-baz bozuklukları rapor edilmiştir. Brinzolamid erken doğan bebeklerde (gebelik süresi 36 haftadan az) veya 1 haftalıktan küçük bebeklerde çalışılmamıştır. Belirgin renal tübüler yetmezliği veya anormalliği olan hastalarda brinzolamid muhtemel metabolik asidoz riski nedeniyle ancak risk yarar dengesi dikkatle değerlendirildikten sonra alınmalıdır.

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri, yaŐlı hastalarda zihin açıklığını ve/veya fiziksel koordinasyon gerektiren iŐleri yapabilme yeteneğini bozabilir. AZOPT sistemik olarak emilmektedir ve bu nedenle topikal uygulamayla bu durum oluşabilir.

EŞ zamanlı tedavi:

Oral karbonik anhidraz inhibitörü ve AZOPT kullanan hastalarda karbonik anhidraz inhibisyonunun bilinen sistemik etkileri üzerine ek etki potansiyeli mevcuttur. AZOPT

ve oral karbonik anhidraz inhibitörlerinin birlikte kullanımı çalışılmamıştır ve önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

Destekleyici glokom tedavisi sırasında AZOPT'un başlıca timolol ile eş zamanlı uygulaması değerlendirilmiştir. Ayrıca prostaglandin analogu travoprost ek tedavi olarak AZOPT'un göz içi basıncını düşürücü etkisi çalışılmıştır. Travoprost ek tedavi olarak AZOPT'un uzun süreli kullanımı için veri bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.1).

Psödoeksfoliatif glokom veya pigmenter glokomlu hastaların AZOPT ile tedavisinde kısıtlı sayıda deneyim bulunmaktadır. Bu hastaların tedavisinde dikkatli olunmalı ve göz içi basıncın (GİB) yakından gözlemlenmesi tavsiye edilmektedir. AZOPT dar açılı glokomlu hastalar üzerinde çalışılmamıştır ve bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Brinzolamidin korneal endotel fonksiyonu üzerindeki olası rolü korneal riski olan hastalarda çalışılmamıştır (bilhassa düşük endotel hücre sayılı hastalarda). Özellikle, kontakt lens kullanan hastalar üzerinde çalışılmamıştır, karbonik anhidraz inhibitörleri korneal hidrasyonu etkileyebileceğinden ve kontakt lens kullanma korneal riski arttırabileceğinden, brinzolamid kullanımı önerildiğinde, bu hastaların dikkatle gözlenmesi tavsiye edilmektedir. Aynı şekilde, diyabetes mellitus'u olan hastalar gibi, korneası tehlikede olan vakalarda, dikkatli bir gözlem tavsiye edilmektedir.

Genellikle oftalmik ürünlerde koruyucu madde olarak yaygın şekilde kullanılan benzalkonyum klorür'ün punktat keratopati ve/veya toksik ülseratif keratopatiye yol açabileceği bildirilmiştir. AZOPT'un benzalkonyum klorür içermesinden dolayı, sık sık veya uzun süreli olarak kullanıldığı kuru göz hastalarında ya da korneal riski olan durumlarda yakın gözlem gerekmektedir.

AZOPT kontakt lens kullanan hastalarda denenmemiştir. AZOPT koruyucu madde olarak göz iritasyonuna neden olabilen benzalkonyum klorür içermektedir. Benzalkonyum klorür yumuşak kontakt lensler tarafından absorbe edilebilir ve lensin renginin solmasına neden olabilir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınınız. Bu nedenle, hastalar AZOPT uygulamasının ardından kontakt lensi takmadan önce 15 dakika beklenilmesi konusunda bilgilendirilmelidir. AZOPT kontakt lensler takılı halde iken uygulanmamalıdır.

AZOPT ile yapılan tedavinin kesilmesinden sonra potansiyel rebound etkiler çalışılmamıştır; GİB'nı düşürücü etkisinin 5 ila 7 gün boyunca sürmesi beklenir.

Göz ameliyatı geçiren veya travma ve enfeksiyon gibi oküler durum gelişen hastaların mevcut multidoz kullanımının devamı ile ilgili olarak doktoruna danışmaları gerekmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AZOPT'un diğer tıbbi ürünlerle spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Klinik çalışmalarda, AZOPT prostaglandin analogları ve timolol içeren oftalmik ürünlerle eş zamanlı kullanılmış, istenmeyen etkileşim kanıtı olmamıştır. AZOPT ve miyotikler veya adrenerjik agonistler arasındaki ilişki destekleyici glokom tedavisi boyunca değerlendirilmemiştir.

AZOPT bir karbonik anhidraz inhibitörüdür ve topikal olarak uygulanmasına rağmen sistemik olarak emilir. AZOPT ve beta-adrenerjik blokörler dışındaki antiglokom ajanları arasındaki ilişki destekleyici glokom tedavisi boyunca değerlendirilmemiştir. Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile asit-baz bozuklukları rapor edilmiştir. AZOPT kullanan hastalarda etkileşim potansiyeline, dikkat edilmelidir.

Bir oral karbonik anhidraz inhibitörü ve AZOPT alan hastalarda karbonik anhidraz inhibasyonun bilinen sistemik etkiler üzerinde olası bir ek etkisi vardır. AZOPT ve karbonik anhidraz inhibitörlerinin eş zamanlı olarak uygulanması önerilmemektedir.

CYP3A4 (başlıca), CYP2A6, CYP2C8 ve CYP2C9 dahil olmak üzere sitokrom P-450 izozimleri brinzolamid metabolizmasından sorumludur. Ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir ve troleandomisin gibi CYP3A4 inhibitörlerinin, brinzolamid metabolizmasını inhibe etmeleri beklenir. CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı verilmesi durumunda dikkat edilmesi önerilmelidir. Ancak, renal eliminasyonun majör yol olmasından dolayı, brinzolamid birikimi olası değildir. Brinzolamid sitokrom P-450 izozimlerinin bir inhibitörü değildir.

Eğer birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa, ilaçların uygulanması arasında en az 5 dakika süre olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Brinzolamid ile yapılan hayvan çalışmalarında fertilité üzerine etkisi olmadığı kanıtlanmıştır. Brinzolamidin topikal oküler uygulamasının insan fertilitésine etkisini değerlendirmek için çalışma yapılmamıştır. Azopt doğum kontrolü uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

AZOPT ciddi anlamda gerekli görülmediği takdirde gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Brinzolamidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sistemik uygulama sonrasında üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Topikal uygulama sonrasında brinzolamidin/metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak, oral uygulama sonrasında bu madde sıçan sütüne geçmiştir. AZOPT'un laktasyon süresinde kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına karar verirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve AZOPT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi gösterir (5.3'e bakınız). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer göz damlalarında da olduğu gibi, geçici görme bulanıklığı veya diğer görsel rahatsızlıklar araç ya da makine kullanımını etkileyebilir. Uygulamadan sonra görmede bulanıklık meydana gelmesi durumunda, araç veya makine kullanılmadan önce görme bulanıklığı düzelineye kadar beklenmelidir.

Bu ürünün kullanımıyla ilgili araç ve makine kullanımını etkileyebilen sinir sistemi bozuklukları bildirilmiştir (ayrıca 4.8. İstenmeyen etkiler bölümüne bakınız).

4.8. İstenmeyen etkiler

Monoterapi olarak veya timolol maleat %0.5'e ek tedavi olarak AZOPT kullanan 1800'ün üzerinde hastayı içeren klinik çalışmalarda, en çok rapor edilen tedavi ile ilişkili istenmeyen etkiler şunlardır: acı tat (acı ya da garip tat alma, aşağıdaki tanımlamalara bakınız) (%5.8) ve uygulama sonrası birkaç saniye ile birkaç dakika arası süren geçici görme bulanıklığı (%5.8) (ayrıca 4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkiler bölümüne bakınız).

Advers etkilerin görülme sıklığı, aşağıdaki kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $<1/1.000$), çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Sıklığa göre gruplamada, istenmeyen etkiler ciddiyetine göre büyükten küçüğe doğru sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan : Nazofarenjit, farenjit ve sinüzit
Bilinmiyor : Rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : Alyuvar sayısında azalma, kan klorüründe artma

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor : Aşırı hassasiyet

Psikiyatrik hastalıkları:

Yaygın olmayan : Kayıtsızlık, depresyon, depresif ruh hali, düşük libido, kabus görme, sinirlilik, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın : Tat alma bozukluğu, baş ağrısı
Yaygın olmayan : Uykululuk hali, motor bozukluk, amnezi, hafıza bozukluğu, baş dönmesi, parestezi, ,
Bilinmiyor : Tremor, tat alamama, duyarlılığın azalması,

Göz hastalıkları:

Yaygın	: Blefarit, bulanık görme, göz tahrişi, göz ağrısı, kuru göz, gözde akıntı, gözde kaşıntı, gözlerde yabancı cisim hissi, oküler hiperemi
Yaygın olmayan	: Kornea erozyonu, keratit, punktat keratit, keratopati, gözde birikinti, korneal leke, korneal epitelyum hasarı, korneal epitelyum bozukluğu, intraoküler basınç artışı, optik sinir cup/disc oran artışı, korneal ödem, konjunktivit, gözde şişme, meibom bezlerinin iltihabı, diplopi, gözde kamaşma, fotofobi, fotopsi, görme keskinliğinde azalma, alerjik konjunktivit, pterijiyum, göz akında renklenme, göz yorgunluğu, gözde rahatsızlık, gözde anormal his, keratokonjunktivit sicca, gözde duyarlılığın azalması, subkonjunktival kist, konjunktival hiperemi, göz kapağında kaşıntı, göz kapağı kenarında çapaklanma, göz kapağında ödem, göz yaşında artış,
Bilinmiyor	: Korneal bozukluk, görme bozukluğu, gözde alerji, madarozis, göz kapağı bozukluğu, göz kapağında kızarıklık

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan	: Çınlama
Bilinmiyor	: Vertigo

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın olmayan	: Kardiyo-respiratuvar sıkıntı, bradikardi, anjina pektoris, düzensiz kalp atımı
Bilinmiyor	: Aritmi, taşikardi, hipertansiyon, kan basıncında artış, kalp atım hızında artış.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın olmayan	: Nefes darlığı, burun kanaması, faringolaringeal ağrı, boğaz iritasyonu, postnazal akıntı, aksırık, bronşiyal hiperaktivite, üst solunum yolu tıkanıklığı, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, öksürük, burun kuruluğu
Bilinmiyor	: Astım

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın	: Ağız kuruluğu
Yaygın olmayan	: Özofajit, ishal, bulantı, kusma, hazımsızlık, üst karın ağrısı, karında rahatsızlık, midede rahatsızlık, mide gazı, sık bağırsak hareketleri, gastrointestinal bozukluk, oral hipoestezi, oral parestezi,

Hepato-bilier hastalıkları:

Bilinmiyor	: Anormal karaciğer fonksiyon testi
------------	-------------------------------------

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan	: Ürtiker, döküntü, makülopapüler döküntü, deride gerilme kellik, genelleşmiş kaşıntı
----------------	---

Bilinmiyor : Dermatit, eritem

Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan : Sırt ağrısı, kas spazmı, kas ağrısı

Bilinmiyor : Eklem ağrısı, ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan : Böbrek ağrısı

Bilinmiyor : Polakiüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan : Ağrı, göğüs rahatsızlığı, bitkinlik, anormal hissetme,

Seyrek : Gergin hissetme, asteni, asabiyet

Bilinmiyor : Göğüs ağrısı, çevresel ödem, keyifsizlik, ilaç kalıntısı

Yaralanma ve zehirlenme:

Yaygın olmayan : Gözde yabancı cisim

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan : Eretil işlev bozukluğu

Küçük kısa süreli klinik çalışmalarda, pediyatrik hastaların yaklaşık %12.5'inde ilaçla ilgili istenmeyen etkilerin oluştuğu gözlenmiştir, çoğunluğu lokal, ciddi olmayan konjunktival hiperemi, göz tahrişi, gözde akıntı ve gözyaşı artışı gibi oküler etkilerdir (bkz. bölüm 5.1).

Tat alma bozukluğu (uygulama sonrası ağızda oluşan acı veya alışılmadık tat), klinik çalışmalar sırasında AZOPT'un kullanımı ile ilgili en çok rapor edilen sistemik istenmeyen etkidir. Muhtemelen, göz damlasının nasolakrimal kanal aracılığı ile nazofarenkse geçmesi nedeniyle oluşur. Damlatmadan sonra göz kapaklarının kapatılması veya nazolakrimal kanal üzerine hafifçe bastırılması bu etkinin görülme sıklığını azaltabilir (ayrıca 4.2. Dozaj ve uygulama yöntemine bakınız).

AZOPT, sistemik emilimi olan karbonik anhidrazın bir sülfonamid inhibitörüdür. Gastrointestinal, sinir sistemi, hematolojik, renal ve metabolik etkiler genellikle sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri ile ilgilidir. Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile ilişkili benzer istenmeyen etkiler, topikal uygulama ile oluşabilir.

Travoprost yardımcı tedavi olarak kullanıldığında AZOPT ile beklenmeyen herhangi bir istenmeyen vaka gözlenmemiştir. Bu iki ilacın birlikte kullanımı ile gözlenen yan etkiler, tek olarak yalnız kullanıldıkları zaman gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın risk/yarar dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri

gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir doz aşımı olgusu rapor edilmemiştir.

Eğer AZOPT göz damlası ile doz aşımı olursa, tedavi, semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Elektrolit dengesizliği, asidotik bir durumun ortaya çıkması ve muhtemel sinir sistemi etkileri görülebilir. Serum elektrolit seviyeleri (özellikle potasyum) ve kan pH seviyeleri takip edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiglukom preparatları ve miyotikler, karbonik anhidraz inhibitörleri.

ATC kodu: S01EC04

Etki Mekanizması

Karbonik anhidraz (KA), göz dahil olmak üzere vücuttaki birçok dokuda bulunan bir enzimdir. Karbonik anhidraz karbonik asitin dehidrasyonunu ve karbon dioksidin hidrasyonunu kapsayan dönüşümlü reaksiyonu katalize eder.

Gözün siliyer cisminde karbonik anhidrazın inhibisyonu, muhtemelen bikarbonat iyonlarının oluşumunun yavaşlamasını müteakip sodyum ve sıvı geçişinin azalması suretiyle aköz hümör sekresyonunu azaltır. Göz içi basıncının yükselmesi, glokomatöz görme alanı kaybı ve optik sinir hasarı patogeneğinde önemli rol oynayan risk faktörlerinden biridir. Bu durum göz içi basıncı düşmesi ile sonuçlanır. Brinzolamid, gözde predominant izoenzim olan bir karbonik anhidraz II (KA-II) inhibitörüdür, KA-II'ye karşı *in vitro* IC₅₀ değeri 3.2 nM ve K_i değeri 0.13 nM'dır.

Farmakodinamik Etkiler

AZOPT'un prostaglandin analogu travoprost yardımcı bir tedavi olarak göz içi basıncını (GİB) düşürücü etkisi çalışılmıştır. Travoprost ile 4 haftalık bir çalışmayı takiben GİB \geq 19 mmHg olan hastalar brinzolamid ve timolol ile ek tedaviye rasgele alındılar. Brinzolamid grubu için ortalama günlük 3.2 ila 3.4 mmHg'lık bir GİB ek düşüş ve timolol grubu için günlük 3.2 ila 4.2 mmHg'lık bir GİB ek düşüş gözlemlendi. Travoprost/brinzolamid grubunda genelde esas olarak lokal tahrişin belirtileriyle ilgili olan ciddi olmayan oküler istenmeyen etkilerin sıklığı daha fazlaydı. Bu vakalar ciddiye bakımdan orta seviyededir ve çalışmaların kesilme oranlarını etkilememiştir (bkz. bölüm 4.8)

Glokom veya oküler hipertansiyon tanısı almış, 6 yaşından küçük 32 pediyatrik hasta üzerinde AZOPT ile bir klinik çalışma yürütülmüştür. Hastaların bir kısmı daha önce herhangi bir GİB tedavisi almamışken, diğerleri başka GİB düşürücü ilaç/ilaçlar kullanmaktaydı. Önceden GİB düşürücü ilaç/ilaçlar kullananlardan AZOPT monoterapisi başlatılana kadar GİB düşürücü ilaçlarını kesmeleri istenmemiştir. Daha önce GİB tedavisi almamış olan (10 hasta) hastalar arasında AZOPT'un etkinliği erişkinlerde görülenlere benzerdi ve tedavi başlangıcına göre ortalama GİB azalması 5mmHg'ya kadardı. Topikal GİB düşürücü ilaç kullanan (22 hasta) hastalarda ortalama GİB, AZOPT grubunda başlangıca göre çok az artmıştı.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Topikal uygulamayı takiben brinzolamid sistemik dolaşıma geçer. KA-II için yüksek afinitesinden dolayı, brinzolamid alyuvarlara yaygın bir şekilde dağılır ve tam kanda uzun bir yarılanma ömrü (ortalama yaklaşık 24 hafta) gösterir. İnsanlarda, aynı zamanda KA'a bağlanan ve alyuvarlarda toplanan N-desetil brinzolamid metaboliti oluşur. Bu metabolit brinzolamid'in varlığında başlıca KA-I'e bağlanır. Plazmada brinzolamid ve N-desetil brinzolamid konsantrasyonları düşüktür ve genelde tayin limitlerinin altındadır (<7.5 ng/ml).

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek değildir (yaklaşık %60).

Biyotransformasyon:

Brinzolamid metabolizmasının metabolik yolları, N-dealkilasyonları, O-dealkilasyonları ve N-propil yan zincirinin oksidasyonunu içerir. N-desetil brinzolamid, brinzolamidin insanlarda görülen ana metabolitidir ve brinzolamid varlığında N-desetil brinzolamid de KA-I'e bağlanarak alyuvarlarda birikir. *In vitro* çalışmalar brinzolamidin, diğer izoenzimlerin (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9) yanı sıra başlıca CYP3A4 ile metabolize olduğunu göstermiştir.

Bir oral farmakokinetik çalışmada, sağlıklı gönüllüler 32 haftaya kadar günde 2 kez 1 mg brinzolamid kapsülü almıştır ve alyuvar KA aktivitesi, sistemik KA inhibasyonunun derecesini değerlendirmek amacıyla ölçülmüştür.

Alyuvar KA-II'nin brinzolamid doygunluğu 4 hafta içinde elde edilmiştir (alyuvar konsantrasyonu yaklaşık 20µM). N-desetil brinzolamid alyuvarlarda 20-28 haftada denge durumuna ulaşarak 6-30µM konsantrasyonları arasında birikir. Kararlı durumdaki toplam alyuvar KA aktivitesinin inhibasyonu yaklaşık %70-75'tir.

Orta dereceli böbrek yetmezliği (30-60 ml/dak kreatinin klerensi) olan bireylere 54 haftaya kadar oral olarak günde iki kez 1 mg brinzolamid uygulanmıştır. Brinzolamid alyuvar konsantrasyonu, tedavinin dördüncü haftasında 20 ila 40 µM aralığında olmuştur. Kararlı durumdaki, brinzolamid ve metabolitinin alyuvar konsantrasyonları sırasıyla 22.0 ila 46.1 µM ve 17.1 ila 88.6 µM aralığındadır.

Kreatinin klerensinin azalmasıyla N-desetil brinzolamid alyuvar konsantrasyonu artmış ve toplam alyuvar KA aktivitesi azalmıştır ancak brinzolamid alyuvar konsantrasyonları ve KA-II aktivitesi değişmeden kalmıştır. Toplam KA aktivitesi inhibasyonu kararlı durumda %90'dan düşük olmasına rağmen en ileri derecede böbrek yetmezliği olan kişilerde daha fazladır.

Topikal oküler bir çalışmada, kararlı durumda brinzolamid alyuvar konsantrasyonu oral çalışmada bulunan ile benzerdir, ancak N-desetil brinzolamid düzeyleri daha düşüktür. Karbonik anhidraz aktivitesi, doz öncesi düzeylerin yaklaşık %40-70'idir.

Eliminasyon:

Brinzolamid temelde idrarla atılır (yaklaşık %60). Dozun yaklaşık %20'si idrarda metaboliti olarak bulunur. Esas olarak brinzolamid ve N-desetil brinzolamid, ve eser

miktarda N-desmetoksipropil ve O-desmetil metabolitleri idrarda bulunan komponentlerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, sistemik toksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarından elde edilen klinik dışı verilere göre brinzolamid, insanlar için özel bir tehlike oluşturmaz.

Tavşanlarda yürütülen gelişimsel toksisite çalışmalarında oral olarak 6 mg/kg/gün dozuna kadar verilen brinzolamid (insanlarda tavsiye edilen oftalmik dozun 125 katı) önemli maternal toksisiteye rağmen fetal gelişim üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. Sıçanlarda yürütülen benzer çalışmalar, 6 mg/kg/gün dozunda olmamakla birlikte, 18 mg/kg/gün (insanlarda tavsiye edilen oftalmik dozun 375 katı) dozunda brinzolamid verilen dişilerin fetuslarında kafatası ve göğüs kemiğinde hafif bir kemikleşme azalması ile sonuçlanmıştır. Bu bulgular, dişilerde ve fetusta vücut ağırlığında azalma ile metabolik asidoza neden olan dozlarda elde edilmiştir. Fetus ağırlıklarındaki doza bağlı azalmalar, oral olarak 2 mg/kg/gün (%5-6 azalma) ila 18 mg/kg/gün (%14 azalma) doz aralığında brinzolamid alan dişilerin yavrularında gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Mannitol (E421)
Karbomer 974P
Tiloksapol
Edetat disodyum
Sodyum klorür
Hidroklorik asit ve/veya sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.
Açıldıktan sonra 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, plastik şişe (DROP-TAINER) damlalıklı ve polipropilen kapak emniyet halkalı, 5 ml süspansiyon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Kavacık /Beykoz /Istanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

2017/752

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

29.09.2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: