

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZOPT 10 mg/ml collirio, sospensione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di sospensione contiene 10 mg di brinzolamide.

Eccipiente con effetti noti

Ogni ml di sospensione contiene 0,1 mg di benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, sospensione.

Sospensione di colore dal bianco al biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AZOPT è indicato per ridurre l'elevata pressione intraoculare nei casi di:

- ipertensione oculare
 - glaucoma ad angolo aperto
- come monoterapia nei pazienti adulti in cui i beta-bloccanti si siano dimostrati inefficaci o nei pazienti adulti in cui i beta-bloccanti siano controindicati, o come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti o agli analoghi delle prostaglandine (vedere anche paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Quando usato in monoterapia o in terapia aggiuntiva, il dosaggio è di una goccia di AZOPT nel sacco congiuntivale dell'occhio/i affetto/i due volte al giorno. Alcuni pazienti possono avere una risposta migliore con la somministrazione di una goccia tre volte al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Compromissione epatica e renale

AZOPT non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica e pertanto non è raccomandato in tali pazienti.

AZOPT non è stato studiato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) o in pazienti con acidosi ipercloremica. Poiché la brinzolamide ed il suo metabolita principale sono escreti in modo predominante dal rene, AZOPT è controindicato in tali pazienti (vedere anche paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di AZOPT nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1. L'uso di AZOPT non è raccomandato nei neonati, nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

Per uso oftalmico.

Si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o l'abbassamento della palpebra dopo l'instillazione. Ciò può ridurre l'assorbimento sistemico del medicinale somministrato per via oftalmica e risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici.

Istruire il paziente ad agitare bene il flacone prima dell'uso. Dopo aver tolto il tappo, se l'anello di sicurezza di è allentato rimuoverlo prima di usare il prodotto.

Per prevenire la contaminazione della punta del flacone contagocce e della sospensione, si deve fare attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta del contagocce del flacone. Istruire i pazienti a conservare il flacone ben chiuso quando non lo si utilizza.

Quando AZOPT viene usato in sostituzione di un altro agente oftalmico antiglaucoma, interrompere la somministrazione dell'altro agente ed iniziare la terapia con AZOPT il giorno successivo.

Se viene usato più di un medicinale topico oftalmico, i medicinali devono essere somministrati singolarmente a distanza di almeno 5 minuti. Gli unguenti oftalmici devono essere somministrati per ultimi.

Se si salta una dose, proseguire il trattamento con la dose successiva come programmato. La dose non dovrà essere superiore ad una goccia tre volte al giorno per occhio affetto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Accertata ipersensibilità alle sulfonamidi (vedere anche paragrafo 4.4).
- Insufficienza renale grave.
- Acidosi ipercloremica (vedere paragrafo 4.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sistemici

AZOPT è una sulfonamide inibitore dell'anidasi carbonica e, sebbene somministrato per via topica, è assorbito a livello sistemico. Possono verificarsi con la somministrazione per via topica gli stessi tipi di reazioni avverse al farmaco che sono attribuibili alle sulfonamidi, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome, SJS*) e la necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis, TEN*). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati circa i segni e i sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se si manifestano segni di reazioni gravi o di ipersensibilità, AZOPT deve essere interrotto immediatamente.

Disturbi dell'equilibrio acido/base sono stati riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidasi carbonica. Usare con cautela in pazienti con rischio di compromissione renale a causa del possibile rischio di acidosi metabolica (vedere paragrafo 4.2).

Gli effetti della brinzolamide non sono stati studiati nei neonati prematuri (di età gestazionale inferiore alle 36 settimane) e in quelli di età inferiore a 1 settimana. Ai pazienti affetti da immaturità o anomalie significative a livello dei tubuli renali, può essere somministrata brinzolamide solo dopo un'attenta valutazione del rischio a causa del possibile rischio di acidosi metabolica.

Gli inibitori orali dell'anidrasi carbonica possono ridurre la capacità di eseguire operazioni che richiedono attenzione mentale e/o coordinazione fisica. AZOPT viene assorbito a livello sistemico e quindi ciò potrebbe verificarsi con la somministrazione topica.

Terapia concomitante

Esiste la possibilità di un effetto additivo sugli effetti sistemici noti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica, nei pazienti che ricevono un inibitore dell'anidrasi carbonica per via orale e AZOPT. La concomitante somministrazione di AZOPT e degli inibitori dell'anidrasi carbonica orali non è stata studiata e non è raccomandata (vedere anche paragrafo 4.5).

AZOPT è stato valutato principalmente in somministrazione concomitante con timololo nella terapia aggiuntiva del glaucoma. E' stato, inoltre, studiato l'effetto di riduzione della pressione intraoculare (PIO) di AZOPT, come terapia aggiuntiva all'i analogo delle prostaglandine travoprost. Non sono disponibili dati a lungo termine sull'uso di AZOPT come terapia aggiuntiva a travoprost (vedere anche paragrafo 5.1).

Esiste una esperienza limitata con AZOPT nel trattamento di pazienti con glaucoma pseudoesfogliativo o pigmentario. Si deve prestare attenzione nel trattare questi pazienti ed è raccomandato monitorare strettamente la pressione intraoculare (PIO). AZOPT non è stato studiato in pazienti con glaucoma ad angolo stretto e il suo utilizzo non è raccomandato in questi pazienti.

Il possibile ruolo della brinzolamide sulle funzioni corneali endoteliali di pazienti con cornea compromessa (particolarmente in pazienti con bassa conta cellulare endoteliale) non è stato studiato. Non sono stati studiati in modo specifico pazienti portatori di lenti a contatto e, in questi pazienti, è raccomandato un attento monitoraggio durante l'uso di brinzolamide, poiché gli inibitori dell'anidrasi carbonica possono alterare l'idratazione corneale e l'uso di lenti a contatto potrebbe aumentare i rischi per la cornea. E' raccomandato un attento monitoraggio dei pazienti con compromissione corneale come i pazienti affetti da diabete mellito o distrofie della cornea.

E' stato riportato che il benzalconio cloruro, che è usato comunemente come conservante nei prodotti oftalmici, può causare cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossica ulcerativa. Poiché AZOPT contiene benzalconio cloruro, è richiesto un attento monitoraggio in caso di uso frequente o prolungato, in pazienti affetti da secchezza oculare, o compromissione corneale.

AZOPT non è stato studiato in pazienti portatori di lenti a contatto. AZOPT contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare e di cui è nota l'azione di scolorimento delle lenti a contatto morbide. Deve essere evitato il contatto con lenti a contatto morbide. Il paziente deve essere informato di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di AZOPT e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di reinserirle.

La possibilità di un effetto rimbalzo dopo la sospensione del trattamento con AZOPT non è stata studiata; l'effetto di riduzione della pressione intraoculare dovrebbe durare per 5-7 giorni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di AZOPT nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite ed il suo uso non è raccomandato nei neonati, nei bambini e negli adolescenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non stati condotti studi specifici sull'interazione di altri medicinali con AZOPT. Negli studi clinici, l'uso concomitante di AZOPT e preparazioni oftalmiche a base di analoghi delle prostaglandine e timololo non ha evidenziato interazioni avverse. L'associazione tra AZOPT e miotici o agonisti adrenergici non è stata valutata durante terapie aggiuntive del glaucoma.

AZOPT è un inibitore dell'anidraasi carbonica e sebbene somministrato topicamente viene assorbito a livello sistemico. Disturbi dell'equilibrio acido/base sono stati riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidraasi carbonica. La possibilità di interazione deve essere considerata in pazienti in terapia con AZOPT.

Gli isoenzimi del citocromo P-450 responsabili del metabolismo della brinzolamide includono CYP3A4 (il principale), CYP2A6, CYP2C8 e CYP2C9. Gli inibitori di CYP3A4 come chetoconazolo, itraconazolo, clotrimazolo, ritonavir e troleandomicina possono inibire il metabolismo della brinzolamide attraverso CYP3A4. E' necessario prestare attenzione se si usano contemporaneamente CYP3A4 inibitori. Ad ogni modo, dato che l'eliminazione avviene principalmente per la via renale, l'accumulo di brinzolamide è poco probabile. La brinzolamide non è un inibitore degli isoenzimi citocromo P-450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono o sono disponibili in numero limitato dati provenienti dall'uso oftalmico della brinzolamide in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione per via sistemica (vedere anche paragrafo 5.3).

AZOPT non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se la brinzolamide/metaboliti siano escreti nel latte materno in seguito a somministrazione topica oftalmica. Studi condotti sugli animali hanno mostrato escrezione di minime quantità di brinzolamide nel latte materno in seguito a somministrazione per via orale.

Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. Si deve decidere se sospendere l'allattamento o la terapia con AZOPT tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Studi condotti sugli animali con brinzolamide non hanno mostrato effetti sulla fertilità. Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto della somministrazione topica oftalmica di brinzolamide sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AZOPT altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Un temporaneo offuscamento della visione o altri disturbi visivi possono influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari (vedere anche paragrafo 4.8 i). Se si manifesta un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare o usare macchinari.

Gli inibitori orali dell'anidraasi carbonica possono ridurre la capacità di eseguire operazioni che richiedono attenzione mentale e/o coordinazione fisica (vedere anche paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Negli studi clinici che sono stati condotti su oltre 2 732 pazienti trattati con AZOPT come monoterapia o terapia aggiuntiva al timololo maleato 5 mg/ml, le reazioni avverse correlate al trattamento più frequentemente riportate sono state: disgeusia (6,0%) (gusto amaro o inusuale, vedere la descrizione riportata sotto) e offuscamento temporaneo all'instillazione (5,4%) che dura da pochi secondi a pochi minuti (vedere anche paragrafo 4.7)

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con brinzolamide 10 mg/ml collirio, sospensione e sono classificate in accordo con la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), molto rara ($< 1/10\ 000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state riportate nel corso di studi clinici e come segnalazioni spontanee nel postmarketing.

Classificazione per sistemi e organi	Termine Preferito MedDRA (v.15.1)
Infezioni ed infestazioni	<u>Non comune</u> : nasofaringite, faringite, sinusite <u>Non nota</u> : rinite
Patologie del sistema emolinfopoietico	<u>Non comune</u> : diminuzione della conta di globuli rossi, aumento del cloruro ematico
Disturbi del sistema immunitario	<u>Non nota</u> : ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Non nota</u> : diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	<u>Non comune</u> : apatia, depressione, umore depresso, diminuzione della libido, incubo, nervosismo <u>Rara</u> : insonnia
Patologie del sistema nervoso	<u>Non comune</u> : disfunzione motoria, amnesia, capogiro, paraestesia, cefalea <u>Rara</u> : alterazione della memoria, sonnolenza <u>Non nota</u> : tremore, ipoestesia, ageusia
Patologie dell'occhio	<u>Comune</u> : visione offuscata, irritazione oculare, dolore oculare, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, iperemia oculare <u>Non comune</u> : erosione corneale, cheratite, cheratite puntata, cheratopatia, deposito oculare, colorazione corneale, difetto dell'epitelio corneale, disturbo dell'epitelio corneale, blefarite, prurito oculare, congiuntivite, gonfiore oculare, meibomianite, abbagliamento, fotofobia, secchezza oculare, congiuntivite allergica, pterigio, pigmentazione sclerale, astenopia, fastidio oculare, sensazione anomala agli occhi, cheratocongiuntivite secca, ciste subcongiuntivale, iperemia congiuntivale, prurito palpebrale, secrezione oculare, formazione di croste del margine palpebrale, aumento della lacrimazione <u>Rara</u> : edema corneale, diplopia, ridotta acuità visiva, fotopsia, ipoestesia dell'occhio, edema periorbitale, aumento della pressione intraoculare, incremento del rapporto coppa/disco del nervo ottico <u>Non nota</u> : disturbo corneale, problemi visivi, allergia oculare, madarosi, disturbo palpebrale, eritema palpebrale
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<u>Rara</u> : tinnito <u>Non nota</u> : vertigine

Patologie cardiache	<u>Non comune</u> : disturbo cardio-respiratorio, bradicardia, palpitazioni <u>Rara</u> : angina pectoris, frequenza cardiaca irregolare <u>Non nota</u> : aritmia, tachicardia, ipertensione, pressione arteriosa aumentata, pressione arteriosa ridotta, aumento della frequenza cardiaca
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<u>Non comune</u> : dispnea, epistassi, dolore orofaringeo, dolore faringolaringeale, irritazione della gola sindrome delle vie aeree superiori con tosse, rinorrea, starnuto <u>Rara</u> : iperreattività bronchiale, congestione delle vie respiratorie superiori, congestione sinusale, congestione nasale, tosse, secchezza nasale <u>Non nota</u> : asma
Patologie gastrointestinali	<u>Comune</u> : disgeusia <u>Non comune</u> : esofagite, diarrea, nausea, vomito, dispepsia, dolore dell'addome superiore, disturbo addominale, disturbo allo stomaco, flatulenza, defecazione frequente, disturbo gastrointestinale, ipoestesia orale, parestesia orale, bocca secca
Patologie epatobiliari	<u>Non nota</u> : test di funzionalità epatica anomalo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Non comune</u> : eruzione cutanea, eruzione maculo-papulare, tensione della pelle <u>Rara</u> : orticaria, alopecia, prurito generalizzato <u>Non nota</u> : sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.4.), dermatite, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<u>Non comune</u> : dolore alla schiena, spasmi muscolari, mialgia <u>Non nota</u> : artralgia, dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	<u>Non comune</u> : dolore renale <u>Non nota</u> : pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Non comune</u> : disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Non comune</u> : dolore, fastidio al petto, affaticamento, sensazione anomala, <u>Rara</u> : dolore al petto, sensazione di nervosismo, astenia, irritabilità <u>Non nota</u> : edema periferico, malessere
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	<u>Non comune</u> : corpo estraneo nell'occhio

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

La disgeusia (sapore amaro o inusuale in bocca in seguito all'instillazione) è stata la reazione avversa più frequentemente riportata a livello sistemico associata all'uso di AZOPT durante gli studi clinici; ciò è probabilmente dovuto al passaggio del collirio nel nasofaringe attraverso il canale nasolacrimale. L'occlusione nasolacrimale o la leggera chiusura delle palpebre dopo l'instillazione può aiutare a ridurre l'incidenza di questo effetto (vedere anche paragrafo 4.2).

AZOPT è una sulfonamide inibitore dell'anidrasi carbonica con assorbimento sistemico. Effetti gastrointestinali, sul sistema nervoso, ematologici, renali e metabolici sono generalmente associati agli inibitori sistemici dell'anidrasi carbonica. Lo stesso tipo di reazioni avverse attribuibili agli inibitori orali dell'anidrasi carbonica sono possibili con la somministrazione topica.

Non è stata osservata alcuna reazione avversa inattesa con AZOPT quando utilizzato come terapia aggiuntiva a travoprost. Le reazioni avverse rilevate con la terapia aggiuntiva sono state osservate con ciascun singolo principio attivo.

Popolazione pediatrica

In piccoli studi clinici a breve termine, in circa il 12,5% dei pazienti in età pediatrica sono state riportate reazioni avverse, la maggior parte delle quali erano reazioni oftalmiche locali, non gravi, come iperemia congiuntivale, irritazione oculare, secrezione oculare e aumento della lacrimazione (vedere anche paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Potrebbero manifestarsi sbilanciamento elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti a livello del sistema nervoso. Dovranno essere tenuti sotto controllo i livelli di elettroliti nel siero (in modo particolare il potassio) ed i livelli di pH del sangue.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparati antiglaucoma e miotici, inibitori dell'anidrasi carbonica, codice ATC: S01EC04

Meccanismo d'azione

L'anidrasi carbonica è un enzima presente in molti tessuti del corpo, incluso l'occhio. L'anidrasi carbonica catalizza la reazione reversibile che coinvolge l'idratazione del biossido di carbonio e la disidratazione dell'acido carbonico.

L'inibizione dell'anidrasi carbonica a livello dei processi ciliari dell'occhio diminuisce la secrezione dell'umore acqueo, presumibilmente per un rallentamento della formazione di ioni bicarbonato con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluido. Il risultato è una riduzione della pressione intraoculare (PIO), uno dei maggiori fattori di rischio nella patogenesi del danno al nervo ottico e nella perdita di campo visivo nel glaucoma. Brinzolamide, un inibitore dell'anidrasi carbonica II (CA-II), l'isoenzima predominante nell'occhio, con una IC_{50} *in vitro* di 3,2 nM ed una K_i di 0,13 nM verso la CA-II.

Efficacia e sicurezza clinica

E' stato studiato l'effetto di riduzione della pressione intraoculare (PIO) di AZOPT come terapia aggiuntiva all'analogo delle prostaglandine travoprost. Dopo un trattamento iniziale di 4 settimane con travoprost, pazienti con una $PIO \geq 19$ mmHg sono stati randomizzati a ricevere un trattamento aggiuntivo con brinzolamide o con timololo. E' stata osservata un'ulteriore diminuzione della media della IOP diurna da 3,2 a 3,4 mmHg per il gruppo trattato con brinzolamide e da 3,2 a 4,2 mmHg per il gruppo trattato con timololo. Si è verificata un'incidenza complessiva più elevata di reazioni avverse oculari non gravi, correlate principalmente a segni di irritazione locale, nei gruppi brinzolamide/travoprost. Gli eventi sono stati lievi e non hanno influenzato la percentuale complessiva di interruzione degli studi (vedere anche paragrafo 4.8).

È stato condotto uno studio clinico con AZOPT in 32 pazienti pediatriche di età inferiore ai 6 anni, ai quali era stato diagnosticato il glaucoma o l'ipertensione oculare. Alcuni pazienti non erano mai stati sottoposti a terapia ipotonizzante oculare mentre altri erano già in trattamento con altri medicinali per la riduzione della PIO. Questi ultimi non hanno dovuto sospendere la terapia fino all'inizio della monoterapia con AZOPT.

Tra i pazienti che non erano mai stati sottoposti a terapia ipotonizzante oculare (10 pazienti), l'efficacia di AZOPT è stata simile a quella osservata precedentemente in soggetti adulti, con riduzioni fino a 5 mmHg della PIO media rispetto al valore basale. Tra i pazienti che erano in terapia topica per la riduzione della PIO (22 pazienti), la PIO media è aumentata leggermente rispetto al valore basale nel gruppo trattato con AZOPT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione topica oculare, la brinzolamide è assorbita nella circolazione sistemica. A causa della sua alta affinità con l'anidrasi carbonica II, la brinzolamide si distribuisce estensivamente nei globuli rossi e mostra una lunga emivita nel sangue intero (che significa approssimativamente 24 settimane). Nell'uomo, si forma il metabolita N-desetil brinzolamide, che si lega anch'esso all'anidrasi carbonica e si accumula nei globuli rossi. Questo metabolita si lega principalmente all'anidrasi carbonica I in presenza di brinzolamide. Nel plasma, le concentrazioni sia della brinzolamide che del N-desetil brinzolamide sono basse e generalmente al di sotto dei limiti dell'analisi quantitativa (<7,5 ng/ml).

Il legame alle proteine plasmatiche non è elevato (circa 60%). La brinzolamide è eliminata principalmente attraverso l'escrezione renale (approssimativamente al 60%). Circa il 20% della dose è stato ritrovato nelle urine come metabolita. La brinzolamide e l'N-desetil-brinzolamide sono i componenti principali nelle urine, insieme a concentrazioni più basse dei metaboliti N-desmetossipropil e O-desmetil.

In uno studio di farmacocinetica orale, volontari sani hanno ricevuto capsule da 1 mg di brinzolamide due volte al giorno per 32 settimane ed è stata misurata l'attività dell'anidrasi carbonica nei globuli rossi per valutare il grado di inibizione sistemica dell'anidrasi carbonica.

La saturazione da parte della brinzolamide dell'anidrasi carbonica II nei globuli rossi è stata raggiunta entro quattro settimane (concentrazioni nei globuli rossi di approssimativamente 20 μM). L'N-desetil brinzolamide accumulata nei globuli rossi raggiungeva lo stato stazionario entro 20-28 settimane, con concentrazioni comprese tra 6 e 30 μM . L'inibizione dell'attività dell'anidrasi carbonica totale nei globuli rossi allo stato-stazionario era approssimativamente del 70-75%.

Soggetti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina di 30-60 ml/minuto) hanno ricevuto 1 mg di brinzolamide per via orale due volte al giorno fino a 54 settimane. La concentrazione di farmaco nei globuli rossi alla quarta settimana di trattamento era compresa tra circa 20 e 40 μM . Allo stato stazionario, le concentrazioni di brinzolamide e del suo metabolita nei globuli rossi erano comprese rispettivamente tra 22,0 e 46,1 e tra 17,1 e 88,6 μM .

La concentrazione di N-desetil-brinzolamide nei globuli rossi è aumentata e l'attività dell'anidrasi carbonica totale nei globuli rossi è diminuita con la riduzione dell'eliminazione della creatina, ma la concentrazione di brinzolamide nei globuli rossi e l'attività CA-II è rimasta invariata. In soggetti col livello più elevato di disfunzione renale l'inibizione dell'attività dell'anidrasi carbonica totale è stata più elevata, sebbene inferiore al 90% allo stato stazionario.

In uno studio topico oculare le concentrazioni di brinzolamide nei globuli rossi allo stato stazionario erano simili a quelle trovate nello studio orale, ma i livelli di N-desetil brinzolamide erano più bassi. L'attività dell'anidrasi carbonica era circa 40-70% dei livelli predose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a singola dose, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi della tossicità sullo sviluppo evolutivo dei conigli con dosi orali di brinzolamide fino a 6 mg/kg/giorno (125 volte la dose oftalmica raccomandata nell'uomo) non hanno rivelato effetti sullo sviluppo del feto nonostante una significativa tossicità materna. Studi simili nei ratti hanno mostrato una ossificazione lievemente ridotta del cranio e dello sterno dei feti da madri cui è stata somministrata brinzolamide nella dose di 18 mg/kg/giorno (375 volte la dose oftalmica raccomandata nell'uomo), ma non a dosi di 6 mg/kg/giorno. Questi risultati si sono avuti a dosi che hanno causato acidosi metabolica con una riduzione della crescita di peso corporeo nelle madri e nel peso dei feti. Una riduzione nel peso del feto dose-dipendente è stata osservata in piccoli di madre che hanno ricevuto brinzolamide oralmente con diminuzioni variabili da leggere (circa 5-6%) con 2 mg/kg/giorno fino a circa il 14% con 18 mg/kg/giorno. Durante l'allattamento, il livello a cui non si manifestano effetti avversi nella prole era di 5 mg/kg/giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro,
Mannitolo (E421),
Carbomer 974P,
Tyloxapol,
Disodio edeato,
Cloruro di sodio,
Acido cloridrico/idrossido di sodio (per aggiustare il pH)
Acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

4 settimane dalla prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di polietilene opaco a bassa densità con cappuccio a vite in polipropilene da 5 ml e 10 ml.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezione contenente 1 x 5 ml, 3 x 5 ml e 1 x 10 ml. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 5 ml: EU/1/00/129/001 (AIC n. 034770014/E)
Flacone da 10 ml: EU/1/00/129/002 (AIC n. 034770026/E)
3 Flaconi da 5 ml: EU/1/00/129/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 Marzo 2000
Data del rinnovo più recente: 29 Gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

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

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spagna

Siegfried El Masnou, S.A.
Camil Fabra 58
El Masnou
08320 Barcelona
Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco