AZOPT®
brinzolamida

APRESENTAÇÃO
AZOPT® 10mg/mL – embalagem contendo 5mL de suspensão oftálmica.

VIA OFTÁLMICA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL (28 gotas) contém:
10,0 mg de brinzolamida, ou seja 0,36 mg de brinzolamida por gota.
Excipientes: manitol, carbomer 974P, tiloxapol, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado e cloreto de benzalcônio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
AZOPT® suspensão oftálmica está indicado no tratamento da pressão intraocular elevada em pacientes com hipertensão ocular ou glaucoma de ângulo aberto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em dois estudos clínicos de três meses, AZOPT® suspensão oftálmica foi administrado três vezes por dia em pacientes com pressão intraocular elevada, produziu reduções significativas na PIO (4-5 mmHg). Estas reduções da PIO são equivalentes às reduções observadas com cloridrato dorzolamida solução oftálmica 2% administrado três vezes por dia nos mesmos estudos.[1,2] Em dois estudos clínicos em pacientes com pressão intraocular elevada, AZOPT® suspensão oftálmica foi associado com menos ardor e queimação após a instilação quando comparado ao cloridrato dorzolamida solução oftálmica.[34]

Referências bibliográficas

1. ReferênciasCamras CB et al. A triple-masked primary therapy study of efficacy and safety of BID and TIB-dosed brinzolamide 1% compared to TID-dosed dorzolamide 2% and BID-dosed timolol 0,5%. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997. 38:2605.
2. Sall K et al. The Efficacy and Safety of Brinzolamide 1% Ophthalmic Suspension (AZOPT®) as a Primary Therapy in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension Sur Ophthalmology 2000. 44(2):S155-S162
3. Silver LH et al. Ocular Comfort of Brinzolamide 1.0% Ophthalmic Suspension Compared With Dorzolamide 2.0% Ophthalmic Solution: Results From Two Multicenter Comfort Studies. Sur Ophthalmology 2000. 44(2):s141-s145
4. Stewart WC et al. Short-term ocular tolerability of dorzolamide 2% and brinzolamide 1% vs placebo in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension subjects. Eye 2004. 18:905-910

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Grupo farmacoterapêutico: preparações antiglaucoma e mióticos. Código ATC: S01EC04.
A anidrase carbônica (AC) é uma enzima que se encontra em muitos tecidos do corpo humano, incluindo os olhos. Ela catalisa a reação reversível de hidratação do anidrido carbônico e de desidratação do ácido carbônico. Nos seres humanos a anidrase carbônica existe como um grupo de isoenzimas, das quais a mais ativa é a anidrase carbônica II (AC II), que se encontra principalmente nos glóbulos vermelhos e também em outros tecidos. A inibição da anidrase carbônica nos processos ciliares dos olhos diminui a secreção do humor aquoso, presumivelmente diminuindo a formação de íons de bicarbonato com a redução subsequente do transporte de sódio e fluidos oculares. O resultado final é a redução da pressão intraocular (PIO).
AZOPT® contém brinzolamida, um inibidor da anidrase carbônica II (AC II). Depois de sua aplicação oftálmica, a brinzolamida inibe a formação do humor aquoso e reduz a pressão intraocular elevada, que é um fator de risco muito importante na patogênese do dano no nervo óptico e a perda do campo visual, que se observa no glaucoma.
O tempo médio para o início da ação deve ocorrer entre 0 e 2 horas após a instilação de AZOPT®, com base nos dados clínicos, onde a atividade inicial foi registrada 2 horas após a administração.

Absorção:

Depois da aplicação oftálimica, a brinzolamida é absorvida na circulação geral e acumula-se nos glóbulos vermelhos, apresentando meia vida no sangue de 111 dias. A concentração de brinzolamida nos eritrócitos após administração oral e oftálmica a longo prazo atinge uma concentração média de saturação de 20 µM. Esta concentração de brinzolamida é semelhante à concentração nos glóbulos vermelhos (22-27 µM) obtida após a administração oral de brinzolamida, 1 mg duas vezes ao dia por 32 semanas. Adicionalmente, o metabólito N-desetil brinzolamida também se acumula nos glóbulos vermelhos após administração oral e oftálmica No entanto, o grau de inibição da anidrase carbônica nesses níveis saturáveis não é suficiente para efeitos sistêmicos. As concentrações no plasma da brinzolamida e da N-desetil brinzolamida após a administração oftálmica de AZOPT® são geralmente próximas ou abaixo do limite de quantificação. (<10 ng/mL).

Distribuição:
A brinzolamida se liga moderadamente às proteínas plasmáticas humanas (~ 60%); portanto, o risco de interações medicamentosas com compostos que também se ligam às proteínas plasmáticas é baixo. A brinzolamida se liga moderadamente à melanina com base em estudos com coelho pigmentados e não pigmentados. No entanto, a meia-vida de brinzolamida nos tecidos de coelho é mais influenciada pela sua ligação aos glóbulos vermelhos do que à melanina.
A brinzolamida é distribuída aos tecidos oculares após a administração oftálmica de AZOPT® 1% em coelhos. Depois de doses oftálmicas únicas, as concentrações mais altas são encontradas nos tecidos anteriores em comparação com os tecidos posteriores; enquanto que, após doses múltiplas, o fármaco se acumula em muitos tecidos oculares, devido à sua alta afinidade e forte ligação às enzimas anidrase carbônica II. Isso resulta em meias-vidas longas no corpo da íris ciliar, coroide, retina e cristalino que são semelhantes à meia-vida no sangue (exceto no cristalino que resultou em meia-vida mais longa do que no sangue). Após doses múltiplas, o acúmulo de brinzolamida na região posterior tecidos como retina e coroide é o resultado da circulação sanguínea nesses tecidos, o que resulta em Tmax, bem como uma meia-vida longa. Em contraste, humor aquoso, humor vítreo e plasma têm relativamente meias-vidas curtas e acúmulo ausente após a administração de BID ou TID, que é o resultado da falta de anidrases carbônicas nesses tecidos.

Eliminação
Aproximadamente 60% se unem às proteínas do plasma. A brinzolamida é predominantemente eliminada pelos rins como fármaco inalterado (60%) e outros 20% excretados pela urina como metabólitos.

Em um estudo farmacocinético realizado administrando-se brinzolamida por via oral, voluntários sadios receberam cápsulas de 1 mg da droga duas vezes por dia durante um período de 32 semanas. Este regime contém concentrações similares às obtidas mediante a aplicação oftálmica de AZOPT® suspensão oftálmica em ambos os olhos, três vezes por dia, e imita as concentrações sistêmicas da droga e dos metabólitos que se apresentam com um tratamento oftálmico prolongado. A atividade da AC, nos glóbulos vermelhos foi medida para avaliar o grau de inibição sistêmica da mesma. A saturação dos glóbulos vermelhos com brinzolamida foi atingida depois de 4 semanas (concentração aproximada nos GV = 20 µM). A N-desetil brinzolamida se acumulou nos glóbulos vermelhos até atingir um nível constante em 20 a 28 semanas com concentrações de 6 a 30 µM. A inibição da AC II até atingir um nível constante foi de aproximadamente 70 a 75% de sua atividade, a qual está abaixo do nível de inibição esperado para produzir um efeito farmacológico na função renal ou respiratória de pessoas sadias.

Os dados não clínicos da brinzolamida não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e estudos de irritação oftálmica.

Dados em animais
Os estudos de desenvolvimento embriofetal foram conduzidos em ratas grávidas às quais foi administrado 0, 2, 6 ou 18 mg/kg/dia de brinzolamida oral nos dias 6 a 17 de gestação para atingir o período de organogênese. A diminuição do ganho de peso materno foi observada com 6 e 18 mg/kg/dia. Foram observados peso corporal fetal diminuído e ossificação esquelética reduzida com 18 mg/kg/dia (375 vezes o MROHD com base no peso corporal e 60 vezes o MROHD com base na área de superfície corporal (BSA)). O nível de efeito não observado (NOEL) foi de 2 mg/kg/dia (42 vezes o MROHD com base no BW e 7 vezes o MROHD com base no BSA).
Os estudos de desenvolvimento embriofetal foram conduzidos em coelhas grávidas aos quais foi administrado 0, 1, 3 ou 6 mg/kg/dia de brinzolamida oral nos dias 6 a 18 de gestação, para atingir o período de organogênese. A perda de peso materno durante a gravidez foi observada com 3 mg/kg/dia (63 vezes o MROHD com base no PC e 20 vezes o MROHD com base na BSA) e acima. Com 6 mg/kg/dia foram observados mortalidade, emagrecimento, falta de fezes e abortos em coelhos. O NOEL para toxicidade materna foi de 1 mg/kg/dia (21 vezes o MROHD com base no BW e 7 vezes o MROHD com base no BSA). Nenhum efeito fetal relacionado ao tratamento foi observado até a dose máxima testada de 6 mg/kg/dia (125 vezes o MROHD com base no peso corporal e 41 vezes o MROHD com base na BSA).

Em um estudo peri e pós-natal em ratos, a brinzolamida foi administrada por via oral em doses de 1, 5 e 15 mg/kg/dia desde o dia 16 de gestação até o dia 20 de lactação. Redução no consumo alimentar e ganho médio de peso corporal foram observados nas mães durante a gestação e lactação com 15 mg/kg/dia. A redução do peso corporal dos filhotes foi observada com 15 mg/kg/dia (313 vezes o MROHD com base no PC e 51 vezes o MROHD com base na BSA). O NOEL para toxicidade materna e de desenvolvimento foi de 5 mg/kg/dia (104 vezes o MROHD com base no PC e 17 vezes o MROHD com base no BSA).
Após a administração oral de ^{14}C-brinzolamida a ratas grávidas, verificou-se que a radioatividade atravessou a placenta e os níveis de radioatividade nos tecidos fetais foram 3 a 10 vezes inferiores aos medidos nas mães.

4. CONTRAINDICAÇÕES

AZOPT® suspensão oftálmica está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo, a qualquer um dos excipientes ou a sulfonamidas.
Este medicamento é contraindicado para uso por a pacientes com insuficiência renal grave ou acidose hiperclorêmica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Reações de hipersensibilidade relatadas com os derivados de sulfonamidas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), podem ocorrer em pacientes recebendo AZOPT® uma vez que este é absorvido sistemicamente. No momento da prescrição, os pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto a reações cutâneas. Caso ocorram sinais de reações graves ou de hipersensibilidade, descontinuar imediatamente o uso deste medicamento.
- Distúrbios ácido-base foram relatados com inibidores orais da anidrase carbônica. Usar com precaução em pacientes com risco de insuficiência renal por causa do possível risco de acidose metabólica.
- O possível papel da brinzolamida na função endotelial da córnea não foi investigado em pacientes com córneas comprometidas (particularmente em pacientes com baixa contagem de células endoteliais). Inibidores de anidrase carbônica podem afetar a hidratação da córnea, que pode levar a descompensação da córnea e edema. Recomenda-se monitoramento cuidadoso dos pacientes com córneas comprometidas, tais como pacientes com diabetes mellitus ou distrofias das córneas.
- AZOPT® contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação nos olhos, e sabe-se que descolore as lentes de contato gelatinosas. Evite o contato com lentes de contato gelatinosas. Os pacientes devem ser instruídos a remover as lentes de contato antes da aplicação de AZOPT®, e aguardar por pelo menos 15 minutos antes de recolocá-las.

Populações especiais
População pediátrica:
A segurança e eficácia de AZOPT® em pacientes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas e o uso não é recomendado nestes pacientes.

Insuficiência hepática e renal:
AZOPT® não foi estudado em pacientes com lesão hepática e, portanto, não é recomendado a estes pacientes. AZOPT® suspensão oftálmica não foi estudado em pacientes com lesão renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min/1,73 m2). Considerando que a brinzolamida e seu maior metabólito são predominantemente excretados pelos rins, AZOPT® é, portanto, contraindicado nestes pacientes. Entretanto, em pacientes com lesão renal moderada (clearance de creatinina 30-60 mL/min/1.73 m2) não há necessidade de ajuste de dose com a administração oftálmica.

População geriátrica (65 anos ou mais):
Não foram observadas diferenças gerais na segurança e eficácia entre pacientes idosos e jovens. Não é necessário nenhum ajuste de dose em idosos.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas
Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. Se ocorrer visão turva após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão volte ao normal antes de dirigir ou operar máquinas.
Adicionalmente, foram relatadas alterações no sistema nervoso com o uso do medicamento as quais podem afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas (vide “Reações adversas”).

Fertilidade, gravidez e lactação
Fertilidade
Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da administração oftálmica de AZOPT® sobre a fertilidade humana. Em um estudo de fertilidade em ratos não foram observados efeitos adversos na fertilidade ou capacidade reprodutiva

de machos ou fêmeas com doses até 18mg/kg/dia (375 vezes a dose oftálmica humana recomendada com base no peso corporal e 60 vezes o MROHD com base na BSA).
Nenhum efeito na fertilidade feminina e masculina é esperado com o uso de AZOPT® suspensão oftálmica.

Gravidez
Não há estudos adequados e bem controlados sobre o uso oftálmica em mulheres grávidas. Em estudos de toxicidade reprodutiva, a brinzolamida administrada por via oral em ratos durante a organogênese induziu toxicidade fetal a 375 vezes a dose oftálmica humana máxima recomendada com base no peso corporal. Em coelhos nenhuma toxicidade fetal foi observada após a administração oral durante a organogênese em 125 vezes a dose oftálmica máxima recomendada com base no peso corporal. AZOPT® não deve ser usado durante a gravidez a menos que claramente necessário.
Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez e por isso, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Lactantes
Não há dados adequados sobre o uso de AZOPT® durante a amamentação. Não há dados sobre os efeitos de brinzolamida em bebês amamentados ou na produção de leite. Não se sabe se a brinzolamida é transferida para o leite humano após a administração oftálmica; no entanto, não se pode excluir o risco para as crianças que são amamentadas. Após a administração oral de ^{14}C-brinzolamida a ratas lactantes, a radioatividade foi encontrada no leite em concertações abaixo daquelas encontradas no sangue e plasma.
Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe, bem como quaisquer potenciais efeitos na criança amamentada.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
AZOPT® suspensão oftálmica é um inibidor da anidrase carbônica, e embora administrado oftalmicamente, é absorvido sistemicamente. Foi relatado distúrbio ácido-base com inibidores da anidrase carbônica por via oral. Deve-se considerar o potencial para interações (por exemplo anti-inflamatórios não esteroides e salicilatos) em pacientes que estejam recebendo AZOPT® suspensão oftálmica.
Existe potencial para efeito aditivo sobre os efeitos sistêmicos conhecidos dos inibidores da anidrase carbônica em pacientes recebendo inibidores da anidrase carbônica e AZOPT® suspensão oftálmica. O uso concomitante de AZOPT® suspensão oftálmica e inibidores da anidrase carbônica não é recomendado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazene o frasco de AZOPT® suspensão oftálmica em temperatura ambiente entre 15 e 30ºC. A validade do produto é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, válido por 28 dias.

AZOPT® suspensão oftálmica é uma suspensão de aparência branca a quase branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
AGITAR BEM ANTES DE USAR.
Para uso oftálmico. Evitar que a ponta do conta-gotas entre em contato com qualquer tipo de superfície. A contaminação por bactérias pode causar infecção ocular. O uso de soluções contaminadas pode causar sérios danos ao olho, com subsequente perda da visão. Instilar 1 gota no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s) 3 vezes por dia. AZOPT® suspensão oftálmica pode ser usado concomitantemente com outro agente redutor da Pressão intraocular oftálmico. Se for usado mais do que um produto oftálmico, estes devem ser administrados com um intervalo de 5 minutos entre cada um. Pomadas oftálmicas devem ser administradas por último.
A oclusão nasolacrimal ou o fechamento das pálpebras por 2 minutos após a instilação é recomendável. Isto pode resultar no decréscimo dos eventos adversos sistêmicos e aumento da atividade local.
A segurança de AZOPT® com doses ou frequência de administrações maiores não foi estabelecida. A segurança do uso de AZOPT® por outras vias de administração não foi estabelecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com AZOPT® suspensão oftálmica e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), ou muito rara (< 1/10.000). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	**Reações Adversas**
Distúrbios psiquiátricos	Incomum: depressão Raro: insônia
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: tontura, parestesia, dor de cabeça Raro: perda de memória, sonolência
Distúrbios oculares	Comum: visão turva, irritação ocular, dor ocular, desconforto ocular, hiperemia ocular Incomum: erosão da córnea, ceratite ponteada, ceratite, conjuntivite, conjuntivite alérgica, blefarite, fotosensibilidade, olho seco, astenopia, prurido ocular, aumento de lágrimas, secreção nos olhos, crosta na margem da pálpebra Raro: edema da córnea, diplopia, acuidade visual reduzida, fotopsia, hipoestesia ocular, edema periorbital
Distúrbio no ouvido e labirinto	Raro: zumbido
Distúrbios cardíacos	Raro: angina pectoris, frequência cardíaca irregular
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum: dispneia, epistaxe, rinorreia, dor na região orofaríngea, síndrome da tosse do trato respiratório superior, irritação na garganta Raro: hiperreatividade dos brônquios, congestão do trato respiratório superior, congestão sinusal, congestão nasal, tosse, ressecamento nasal
Distúrbios gastrointestinais	Comum: disgeusia Incomum: náusea, diarreia, dispepsia, desconforto abdominal, boca seca
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Incomum: rash Raro: urticária, alopecia, prurido generalizado
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Incomum: fadiga Raro: dor no peito, nervosismo, astenia, irritabilidade

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis):

Classificação por sistema de órgão	**Reações Adversas**
Distúrbios do metabolismo e nutricional	Diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Hipoestesia
Distúrbios vasculares	Queda da pressão sanguínea

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET)
Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesqueléticas	Artralgia

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhuma reação específica é esperada com a superdose de AZOPT® pela via oftálmica. No caso de ingestão acidental pode ocorrer desbalanceamento eletrolítico, desenvolvimento do estado de acidose metabólica e possíveis efeitos no sistema nervoso. Deve-se monitorar a concentração dos eletrólitos séricos (especialmente de potássio) e o pH sanguíneo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0068.1114

Produzido por:
Neolab Soluções Farmacêuticas Estéreis do Brasil Ltda., São Paulo – SP

Registrado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Comercializado por:
Alcon Brasil Cuidados com a Saúde Ltda., São Paulo - SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 26.05.22
2022-PSB/GLC-1279-s
VPS7

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/11/2024.