

**Composition**

*Principes actifs*

Brinzolamide

*Excipients*

Chlorure de benzalkonium (0,1 mg/ml), édétate de sodium, chlorure de sodium, tyloxapol, mannitol, carbomère 974P, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH, eau purifiée.

**Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité**

1 ml de suspension ophtalmique contient: 10 mg de brinzolamide.

1 goutte contient 0,335 mg de brinzolamide.

**Indications/Possibilités d'emploi**

La suspension ophtalmique Azopt est indiquée en monothérapie ou en association avec un bêtabloquant topique (lorsque ce traitement seul n'a pas permis d'obtenir un effet suffisant) pour traiter la pression intraoculaire trop élevée en cas:

d'hypertension oculaire, de glaucome à angle ouvert.

**Posologie/Mode d'emploi**

*Posologie usuelle*

La suspension ophtalmique Azopt est administrée à la posologie d'une goutte deux fois par jour dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s), en monothérapie ou en association.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments administrés par voie oculaire, les instillations doivent être espacées d'au moins 10 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

*Passage d'un médicament antiglaucomateux à Azopt*

Lorsque la suspension ophtalmique Azopt remplace un autre traitement topique antiglaucomateux, la préparation précédente doit être arrêtée durant une journée après un emploi régulier, et le traitement par la suspension ophtalmique Azopt doit être instauré le lendemain.

*Patients présentant des troubles de la fonction hépatique*

Le collyre de brinzolamide n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique; il n'est donc pas recommandé pour ces patients.

*Patients présentant des troubles de la fonction rénale*

Le collyre de brinzolamide n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ( $C_{\text{créat}} < 30$  ml/min) ou chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique. Étant donné que le brinzolamide et son principal métabolite sont essentiellement éliminés par voie rénale, le collyre de brinzolamide est contre-indiqué chez ces patients.

*Patients âgés*

Dans le cadre d'études cliniques portant sur la suspension ophtalmique Azopt, aucune différence concernant l'efficacité et la sécurité n'a été observée lors de l'application chez des patients jeunes et des patients âgés (> 65 ans). Par conséquent, la posologie ne doit pas être adaptée chez les patients âgés.

*Enfants et adolescents*

L'efficacité et la sécurité de la suspension ophtalmique Azopt en pédiatrie n'ont pas été testées systématiquement dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. On dispose néanmoins d'une expérience limitée chez les enfants de moins de 6 ans.

*Mode d'administration*

La suspension ophtalmique Azopt est instillée dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s). Après administration du collyre, il est recommandé de réduire l'écoulement *via* le canal lacrymal par une légère compression ou une fermeture douce de la paupière pendant deux minutes, afin de minimiser la résorption des principes actifs par la muqueuse nasopharyngée et les effets indésirables systémiques consécutifs.

**Contre-indications**

La suspension ophtalmique Azopt est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue au principe actif brinzolamide ou à l'un des excipients du médicament. Le collyre de brinzolamide ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients souffrant d'acidose hyperchlorémique.

Hypersensibilité connue aux sulfonamides (voir «Mises en garde et précautions»).

**Mises en garde et précautions**

La suspension ophtalmique Azopt est destinée uniquement à une administration topique et non à l'injection ou à l'administration par voie orale.

Le brinzolamide est un sulfonamide qui, même administré localement, est absorbé systémiquement. La fermeture du canal lacrymal permet de réduire la résorption systémique (voir la rubrique «Mode d'administration»). Des réactions d'hypersensibilité signalées en lien avec des dérivés de sulfonamides peuvent aussi survenir chez les patients recevant Azopt. Ces réactions d'hypersensibilité incluent notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET). Les patients doivent être avertis au moment de la prescription des signes et symptômes correspondants et la survenue de réactions cutanées doit de plus être étroitement surveillée. Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés suite à l'administration orale d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Le brinzolamide n'a été étudié ni chez les prématurés (moins de 36 semaines d'âge gestationnel), ni chez les nourrissons âgés de moins d'une semaine. En raison du risque possible d'acidose métabolique, les patients présentant une immaturité ou des anomalies tubulaires rénales significatives ne peuvent être traités par le brinzolamide qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque.

Les effets secondaires typiques des sulfonamides administrés par voie systémique peuvent également se manifester lors d'un usage topique. En cas de signes de symptômes graves ou de réactions d'hypersensibilité, le traitement par cette préparation doit être arrêté immédiatement.

Lors de l'administration simultanée d'un inhibiteur oral de l'anhydrase carbonique et d'Azopt, les effets systémiques connus des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent s'additionner. L'administration simultanée d'Azopt et d'inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique n'a pas fait l'objet d'études et n'est pas recommandée.

Des déséquilibres acido-basiques ont été signalés lors de l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. En raison du risque d'acidose métabolique, Azopt doit être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants rénaux ou présentant un risque accru de développer une insuffisance rénale.

On ne dispose que d'expériences limitées sur le traitement par Azopt chez des patients atteints de glaucome pseudoexfoliatif ou de glaucome pigmentaire.

Utilisé en association dans le traitement du glaucome, Azopt a été étudié principalement en association avec le timolol.

Azopt n'a pas été étudié cliniquement chez des patients atteints d'un glaucome à angle étroit.

L'impact éventuel du brinzolamide sur la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez les patients présentant une cornée déjà endommagée (notamment chez les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales). En particulier, les patients porteurs de lentilles de contact n'ont pas été étudiés. Une surveillance attentive est recommandée chez ces patients s'ils utilisent du brinzolamide, car les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent affecter l'hydratation cornéenne, ce qui peut entraîner une décompensation de la cornée et des œdèmes. De même, une surveillance attentive est recommandée dans les autres cas de cornées déjà endommagées, comme chez les patients présentant un diabète sucré.

Il existe des rapports selon lesquels le chlorure de benzalkonium peut provoquer des irritations à l'œil et une sécheresse oculaire, et altérer le film lacrymal et la surface de la cornée. La prudence est de mise lors de son utilisation chez les patients présentant une sécheresse oculaire et chez les patients ayant une cornée endommagée.

En cas d'utilisation prolongée, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance.

Les effets rebonds potentiels à l'arrêt du traitement par Azopt n'ont pas été étudiés; l'abaissement de la PIO est supposé durer 5 à 7 jours.

Chez les patients âgés, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale peuvent affaiblir l'aptitude aux tâches nécessitant une attention accrue et/ou une coordination physique. Azopt faisant l'objet d'une absorption systémique, ceci peut aussi se produire après administration topique (voir aussi la rubrique «Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines»).

#### **Remarque concernant les porteurs de lentilles de contact**

Azopt n'a pas été étudié chez les patients porteurs de lentilles de contact. Azopt contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut être adsorbé sur les lentilles de contact souples. Il convient d'indiquer aux patients d'attendre 15 minutes après l'application d'Azopt avant de remettre les lentilles de contact. Il ne faut pas porter les lentilles de contact lors de l'instillation d'Azopt.

#### **Interactions**

Aucune étude spécifique sur les interactions de la suspension ophtalmique Azopt avec d'autres médicaments n'a été effectuée. Dans le cadre d'études cliniques, la suspension ophtalmique Azopt a été utilisée parallèlement à un collyre de timolol, sans provoquer de signes d'interactions indésirables. L'interaction entre la suspension ophtalmique Azopt et des myotiques ou des agonistes des récepteurs adrénergiques n'a pas été évaluée dans le cadre de son utilisation comme traitement d'appoint antiglaucomeux.

Les études d'interaction se sont limitées aux antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, lors de l'administration de la suspension ophtalmique Azopt en association avec un traitement antiglaucomeux.

Brinzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. Des déséquilibres acido-basiques ont été décrits avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux. Par conséquent, il convient de prendre en considération la possibilité d'interactions correspondantes (p.ex. avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] et les salicylates) chez les patients utilisant la suspension ophtalmique Azopt.

Les isoenzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme du brinzolamide comprennent principalement le CYP3A4 ainsi que le CYP2A6, le CYP2C8 et le CYP2C9. Il est supposé que les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et la troléandomycine inhibent aussi le métabolisme du brinzolamide par le CYP3A4. Il est conseillé d'être prudent lors de l'administration simultanée d'inhibiteurs du CYP3A4. Cependant, l'élimination rénale étant la voie principale, l'accumulation de brinzolamide est improbable. Le brinzolamide n'est pas un inhibiteur des iso-enzymes du cytochrome P450.

#### **Grossesse/Allaitement**

##### **Grossesse**

Aucune étude suffisante et bien contrôlée sur des femmes enceintes concernant l'administration oculaire d'Azopt n'a été réalisée.

Des études expérimentales menées chez l'animal avec le brinzolamide ont montré une toxicité sur la reproduction (voir «Données précliniques»). La suspension ophtalmique Azopt ne doit pas être administrée durant la grossesse, sauf en cas de nécessité manifeste.

##### **Allaitement**

On ignore si le brinzolamide passe dans le lait maternel après administration topique par voie oculaire. Après administration orale de brinzolamide marqué au <sup>14</sup>C à des rates en lactation, les concentrations de radioactivité détectées dans le lait ont été inférieures à celles détectées dans le sang et le plasma.

Il conviendra de décider d'arrêter l'allaitement ou de renoncer au traitement par Azopt, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la mère.

##### **Fertilité**

Aucune étude n'a été menée concernant l'influence de l'administration topique d'Azopt dans les yeux sur la fertilité humaine. Une étude de la fertilité chez le rat n'a mis en évidence aucun effet néfaste sur la fertilité ni sur les capacités reproductrices des animaux mâles et femelles.

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'est attendu en lien avec l'utilisation d'Azopt.

#### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

Comme les autres collyres, la suspension ophtalmique Azopt peut aussi provoquer une vision trouble passagère immédiatement après l'utilisation. Les patients devront attendre que leur vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En outre, des troubles du système nerveux, qui peuvent affecter l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines, ont été signalés sous traitement par Azopt (voir «Effets indésirables»).

#### **Effets indésirables**

Les réactions indésirables ou symptômes locaux liés au traitement qui ont été les plus fréquemment rapportés au cours des 27 études cliniques incluant 2080 patients traités par la suspension ophtalmique Azopt en monothérapie ou en association avec du maléate de timolol à 0,5%, ont été: troubles du goût (goût amer ou inhabituel) (5,8%) et vision floue passagère après l'instillation durant quelques secondes à quelques minutes (5,8%) (voir aussi «Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines»).

Les effets indésirables suivants sont considérés comme liés à l'administration du médicament. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante: très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), occasionnels ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ou très rares ( $< 1/10\ 000$ ). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

##### **Affections psychiatriques**

*Occasionnels:* dépression, apathie, humeur dépressive, baisse de libido, cauchemars, nervosité.

*Rares:* insomnie.

##### **Affections du système nerveux**

*Occasionnels:* vertige, paresthésie (fourmillement) des extrémités, céphalées.

*Rares:* atteinte de la mémoire, somnolence.

##### **Affections oculaires**

*Fréquents:* vision trouble, irritation oculaire, douleur oculaire, gêne oculaire, hyperémie oculaire, sensation de corps étranger.

*Occasionnels:* érosion de la cornée, kératite ponctuée, kératite, conjonctivite, conjonctivite allergique, blépharite, photophobie, sécheresse de l'œil, prurit de

l'œil, asthénopie, augmentation de la sécrétion lacrymale, écoulement oculaire, croûtes au bord de la paupière.

*Rares:* œdème cornéen, diplopie, baisse d'acuité visuelle, photopsie, hypoesthésie oculaire, œdème périorbital.

*Affections de l'oreille et du labyrinthe*

*Rares:* acouphènes.

*Affections cardiaques*

*Rares:* angine de poitrine, fréquence cardiaque irrégulière.

*Affections hématologiques et du système lymphatique*

*Occasionnels:* nombre de globules rouges diminué, taux de chlorure sanguin augmenté.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

*Occasionnels:* dyspnée, épistaxis, rhinorrhée, douleur pharyngolaryngée, toux, irritation de la gorge.

*Rares:* hyperactivité bronchique, congestion des voies aériennes supérieures, sécheresse nasale.

*Affections gastro-intestinales*

*Fréquents:* dysgueusie.

*Occasionnels:* diarrhée, nausée, dyspepsie, gêne abdominale, bouche sèche.

*Affections du rein et des voies urinaires*

*Occasionnels:* douleurs rénales.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

*Occasionnels:* rash, rash maculopapuleux, prurit généralisé, alopecie, constriction de la peau.

*Rares:* urticaire.

*Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif*

*Occasionnels:* dorsalgie, contractures musculaires, myalgie.

*Infections et infestations*

*Occasionnels:* rhinopharyngite, pharyngite, sinusite.

*Affections des organes de reproduction et du sein*

*Occasionnels:* dysérection.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

*Occasionnels:* fatigue.

*Rares:* troubles/douleurs thoraciques (p.ex. sensation de lourdeur ou d'oppression), agitation, asthénie, irritabilité.

*Effets indésirables après commercialisation*

Des effets indésirables signalés après la commercialisation et non rapportés précédemment lors des études cliniques avec Azopt sont listés ci-dessous. Contrairement aux données issues des études cliniques, la fréquence des effets indésirables dans le cas des données signalées après la commercialisation est inconnue et ne peut être estimée sur la base des données existantes. La fréquence est donc classée comme inconnue.

*Affections cardiaques:* arythmie, palpitations, tachycardie, hypertension artérielle.

*Affections du système nerveux:* tremblements, hypoesthésie, agueusie.

*Affections oculaires:* affection cornéenne, trouble visuel, gonflement oculaire, allergie oculaire, madarose, affection de la paupière, œdème de la paupière, érythème de la paupière.

*Affections de l'oreille et du labyrinthe:* vertige.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:* asthme.

*Affections gastro-intestinales:* vomissements, appétit diminué.

*Affections du rein et des voies urinaires:* pollakiurie.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané:* dermatite, érythème, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET).

*Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:* arthralgie, extrémités douloureuses.

*Infections et infestations:* rhinite.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration:* œdème périphérique, malaise, résidu de médicament.

*Affections du système immunitaire:* hypersensibilité.

*Affections hépatobiliaires:* test hépatique anormal.

*Affections vasculaires:* pression artérielle diminuée.

Au cours d'une étude clinique à court terme menée sur un petit nombre de patients, environ 12,5% des patients pédiatriques ont présenté des effets indésirables liés au traitement, la majorité d'entre eux étant des réactions oculaires locales et non graves telles qu'une hyperhémie conjonctivale, une irritation oculaire, des sécrétions oculaires anormales et un larmolement accru.

L'effet indésirable systémique le plus fréquemment rapporté au cours des essais cliniques avec Azopt a été la dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation). Il est probablement dû au passage du collyre dans le nasopharynx par le canal naso-lacrymal. L'occlusion du canal lacrymal ou la fermeture douce des paupières après l'instillation peut aider à réduire l'incidence de cet effet (voir également «Posologie/Mode d'emploi»).

Le brinzolamide est un sulfonamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique absorbé par voie systémique.

Des effets gastro-intestinaux, neurologiques, hématologiques, rénaux et métaboliques sont généralement associés à l'utilisation systémique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les effets indésirables des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale peuvent de ce fait être également observés lors d'une administration topique.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

**Surdosage**

Aucun cas de surdosage dû à une prise accidentelle ou délibérée n'a été rapporté à ce jour.

Une DL<sub>50</sub> orale variant entre 1000 et 2000 mg/kg de brinzolamide a été déterminée chez le rat.

*Signes et symptômes*

En cas de surdosage, un déséquilibre électrolytique, un état d'acidose et éventuellement des effets sur le système nerveux peuvent se manifester.

#### **Traitement**

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien est indiqué. Le taux sérique des électrolytes (particulièrement du potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés.

#### **Propriétés/Effets**

##### **Code ATC**

S01EC04

##### **Mécanisme d'action**

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme présente dans de nombreux tissus de l'organisme, y compris les yeux. L'anhydrase carbonique catalyse la réaction réversible d'hydratation du dioxyde de carbone et de déshydratation de l'acide carbonique. Chez l'homme, l'anhydrase carbonique existe sous la forme de diverses isoenzymes, parmi lesquelles l'anhydrase carbonique II (AC II) est la plus active; elle est principalement présente dans les érythrocytes, mais également dans d'autres tissus. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires des yeux diminue la production d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation des ions bicarbonates, ce qui conduit à une réduction du transport de sodium et de liquide. Il en résulte une baisse de la pression intraoculaire (PIO).

##### **Pharmacodynamique**

La suspension ophtalmique Azopt contient du brinzolamide, un inhibiteur efficace de l'AC II, présentant une  $CI_{50}$  de 3,2 nM in vitro et une  $K_i$  de 0,13 nM vis à vis de l'AC II. Il a été démontré que le brinzolamide ne possède pas, ou seulement peu, d'affinité pour 34 récepteurs connus ou messagers secondaires. Cela signifie que la spécificité pour l'AC II est très élevée et suggère que le potentiel des effets indésirables indépendants de l'inhibition de l'AC est minimal. Après administration topique dans l'œil, le brinzolamide inhibe la production d'humeur aqueuse et abaisse la pression intraoculaire élevée. Une pression intraoculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogenèse de la lésion du nerf optique et de la perte de champ visuel liée au glaucome.

##### **Efficacité clinique**

Administrée seule, deux fois par jour, la suspension ophtalmique Azopt a provoqué une diminution significative de la PIO, chez les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire. Administré deux fois par jour, en association avec le maléate de timolol à 0,5%, le collyre de brinzolamide a provoqué une diminution supplémentaire de la PIO. Chez les patients recevant le collyre de brinzolamide deux fois par jour en traitement primaire ou en association avec le maléate de timolol à 0,5%, une réduction de la PIO  $\geq 5$  mmHg ou une PIO  $\leq 21$  mmHg a été obtenue dans 60,0% à 89,3% des cas, 2 heures après l'instillation. Chez des volontaires souffrant d'affections obstructives réversibles des voies respiratoires, aucun effet significatif du collyre de brinzolamide sur la fonction pulmonaire (VEMS) n'a été constaté.

Une étude clinique a été conduite avec Azopt chez 32 patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans, pour lesquels un glaucome ou une hypertension oculaire avait été diagnostiqué. Certains patients n'avaient jamais reçu de médicament antiglaucomeux alors que d'autres en prenaient déjà. Pour les patients déjà traités par des antiglaucomeux, il n'y a pas eu de fenêtre thérapeutique avant initiation de la monothérapie avec Azopt. Chez les patients naïfs (10 patients), l'efficacité d'Azopt était similaire à celle observée préalablement chez les adultes, avec des réductions de PIO par rapport à la valeur initiale allant jusqu'à 5 mmHg. Chez les patients déjà sous médicaments antiglaucomeux topiques (22 patients), la PIO a légèrement augmenté par rapport à la valeur initiale.

##### **Pharmacocinétique**

###### **Absorption**

Après administration topique dans l'œil, le brinzolamide passe dans la circulation systémique.

###### **Distribution**

En raison de son affinité élevée pour l'AC II, la majeure partie du brinzolamide est distribuée dans les érythrocytes et présente une demi-vie prolongée dans le sang (env. 111 jours).

###### **Métabolisme**

Chez l'homme, il se forme le métabolite N-déséthylbrinzolamide qui se lie également à l'AC et s'accumule dans les érythrocytes. En présence de brinzolamide, le métabolite se lie principalement à l'AC I. Les taux plasmatiques aussi bien de la substance de départ brinzolamide que du N-déséthylbrinzolamide sont bas et généralement inférieurs à la limite de détermination de la concentration ( $< 10$  ng/ml). La liaison aux protéines s'élève à 60% environ.

###### **Élimination**

Le brinzolamide est principalement éliminé par voie rénale sous forme inchangée. Le N-déséthylbrinzolamide et, à des concentrations plus basses, les métabolites N-desméthoxypropylés et O-desméthylés sont également retrouvés dans les urines.

Des volontaires sains ont reçu 1 capsule à 1 mg de brinzolamide deux fois par jour (prise par voie orale) durant une période pouvant aller jusqu'à 32 semaines. Dans le cadre de ce schéma de traitement, le taux d'exposition systémique a été plus élevé que lors de l'administration du collyre de brinzolamide dans les deux yeux à raison de trois applications par jour. Des concentrations systémiques de principe actif et de métabolites proches de celles atteintes lors d'un traitement topique à long terme ont ainsi été obtenues.

La saturation en brinzolamide de l'AC II dans les érythrocytes a été obtenue en l'espace de 4 semaines (concentration érythrocytaire de 20  $\mu$ M environ).

Le N-déséthylbrinzolamide s'est accumulé à l'intérieur des érythrocytes pour atteindre l'état d'équilibre en l'espace de 20 à 28 semaines avec des concentrations comprises entre 6 et 30  $\mu$ M. L'inhibition de l'activité totale de l'AC dans les érythrocytes a varié entre 70% et 75% environ à l'état d'équilibre, ce qui est inférieur à la valeur à partir de laquelle il faut redouter une altération de la fonction rénale ou respiratoire chez les personnes saines.

###### **Cinétique pour certains groupes de patients**

Des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine située entre 30 et 60 ml/min) ont reçu deux fois par jour une capsule de 1 mg de brinzolamide par voie orale, durant une période pouvant aller jusqu'à 54 semaines. Au cours de la quatrième semaine de traitement, les concentrations de la substance de départ dans les érythrocytes ont varié entre 20 et 40  $\mu$ M et ne se sont que très peu modifiées par la suite. À saturation, les concentrations dans les érythrocytes de la substance de départ et du métabolite N-déséthylé ont varié respectivement entre 22,0 et 46,1  $\mu$ M et entre 17,1 et 88,6  $\mu$ M. Contrairement à ce qui se passe avec la substance de départ, une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de la concentration du métabolite dans les érythrocytes a été observée lorsque la clairance de la créatinine diminue. Lorsque la clairance de la créatinine diminue, une diminution significative de l'activité totale de l'AC dans les érythrocytes a pu être démontrée; toutefois, aucune diminution significative de l'activité de l'AC II n'a pu être démontrée. Chez tous les sujets souffrant d'insuffisance rénale, l'inhibition totale de l'AC déterminée à l'état d'équilibre était  $< 90\%$ . Par conséquent, une inhibition totale de l'AC  $\geq 99\%$ , qui provoque des effets secondaires systémiques, n'a pas non plus été obtenue chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée.

Dans le cadre d'une autre étude, des patients souffrant d'un glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ont reçu deux ou trois fois par jour la suspension ophtalmique Azopt durant une période pouvant aller jusqu'à 18 mois. Le principe actif de départ et le métabolite ont tous deux quasiment ou totalement atteint l'état d'équilibre chez la plupart des sujets en l'espace de 12 à 18 mois. À l'état d'équilibre, les concentrations érythrocytaires de brinzolamide étaient semblables à celles atteintes dans le cadre de l'étude sur l'administration par voie orale; les taux du métabolite N-déséthylé, par contre, étaient plus bas. L'activité de l'anhydrase carbonique a été réduite à un taux variant entre 40 et 70% de son activité initiale avant traitement. Cela suggère que l'inhibition de l'anhydrase carbonique lors de l'administration topique dans l'œil est nettement plus faible que lors de l'administration orale de

brinzolamide et indique que l'apparition d'effets systémiques cliniquement significatifs est peu probable.

**Données précliniques**

Les données précliniques concernant le brinzolamide, issues d'études conventionnelles sur la toxicité en administration répétée, la génotoxicité, la carcinogénicité et sur les irritations oculaires topiques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

**Toxicité sur la reproduction**

Les études de toxicité sur le développement n'ont pas montré de signes d'un effet fœtotoxique lors de l'administration orale de doses de brinzolamide allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (soit 61 fois la dose ophtalmique maximale recommandée pour l'homme [MROHD] sur la base de la surface corporelle) chez le lapin, malgré des signes de toxicité importants chez les mères. Une mortalité, un amaigrissement, une absence de la vidange intestinale et des fausses couches ont été constatés chez les mères à la dose de 6 mg/kg/jour. Lors d'études de la toxicité sur le développement réalisées chez le rat, une légère diminution de l'ossification du crâne et des segments sternaux a été observée chez les fœtus de mères ayant reçu des doses de brinzolamide de 18 mg/kg/jour (soit 91 fois la MROHD sur la base de la surface corporelle). Ces observations ont été faites à des doses qui ont entraîné une acidose métabolique et une diminution de la prise de poids chez les mères et une diminution du poids des fœtus.

Dans une étude péri-/postnatale sur des rats, le brinzolamide a été administré à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg/jour par voie orale. Une diminution significative de la prise de nourriture et de la prise de poids moyenne a été constatée chez les mères pendant la gestation et la lactation à des doses de 15 mg/kg/jour. Une diminution du poids corporel des petits a été observée à des doses de 15 mg/kg/jour (soit 76 fois la MROHD sur la base de la surface corporelle).

Après administration orale de brinzolamide marqué au <sup>14</sup>C à des rates gravides, il a été observé que la radioactivité passant le placenta et les taux de radioactivité dans les tissus fœtaux étaient 3 à 10 fois plus faibles que les taux mesurés chez les mères.

**Remarques particulières**

**Incompatibilités**

Inconnues.

**Influence sur les méthodes de diagnostic**

L'emploi du collyre de brinzolamide n'a pas entraîné de trouble significatif de l'équilibre électrolytique.

**Stabilité**

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

**Stabilité après ouverture**

À utiliser dans les 4 semaines après ouverture du flacon.

**Remarques particulières concernant le stockage**

Conserver à température ambiante (15–25 °C) et hors de portée des enfants. Bien fermer le flacon après emploi.

**Remarques concernant la manipulation**

Bien agiter avant l'emploi. Afin d'éviter la contamination du compte-gouttes et de la solution, il est important d'éviter de toucher les paupières et le contour des yeux ou d'autres surfaces avec le compte-gouttes du flacon.

Après la première ouverture du capuchon, la bague de sécurité est lâche et doit être retirée avant utilisation du produit.

**Numéro d'autorisation**

55236 (Swissmedic)

**Titulaire de l'autorisation**

Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; domicile: 6343 Rotkreuz.

**Mise à jour de l'information**

Novembre 2022

27827 / 21.03.2023

Produit	Firme	Prix	Cat. de remise
Description	Emballage le plus petit	CHF	Cat. de remboursement
<b>AZOPT susp oph</b>	Novartis Pharma Schweiz AG	19.65	<b>B</b>
S01EC04 Brinzolamide	flacon 5 ml		LS: 10%