

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**BRINZOLAMIDE BIOGARAN 10 mg/mL, collyre en suspension**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de suspension contient 10 mg de brinzolamide.

Une goutte contient approximativement 309 microgrammes de brinzolamide.

Excipient à effet notoire :

Chaque mL de suspension contient approximativement 0,1 mg de chlorure de benzalkonium.

Une goutte contient approximativement 3,1 microgrammes de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en suspension.

Suspension blanche homogène.

pH : 7.1-7.9

Osmolalité : 270-320 mOsm/Kg

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

BRINZOLAMIDE BIOGARAN est indiqué pour diminuer la pression intra-oculaire élevée en cas :

- d'hypertension intra-oculaire ;
- de glaucome à angle ouvert ;

en monothérapie chez les patients adultes ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients adultes pour qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués, ou bien en association avec les bêta- bloquants ou les analogues des prostaglandines (voir également rubrique 5.1).

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

En monothérapie ou en association, la posologie est d'une goutte de BRINZOLAMIDE BIOGARAN dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s) deux fois par jour. Certains patients peuvent avoir une meilleure réponse avec une goutte trois fois par jour.

#### Populations particulières

## Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

## Insuffisance hépatique et rénale

Le brinzolamide n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique et par conséquent n'est pas recommandé chez ces patients.

Le brinzolamide n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique. Etant donné que le brinzolamide et ses principaux métabolites sont majoritairement excrétés par le rein, BRINZOLAMIDE BIOGARAN est par conséquent contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique 4.3).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du brinzolamide chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Des données actuellement disponibles, sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

L'utilisation du brinzolamide n'est pas recommandée chez les nourrissons, les enfants et les adolescents.

## Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après l'instillation est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie ophtalmique et conduire à une diminution des effets secondaires systémiques.

Demander aux patients de bien agiter le flacon avant usage. Après avoir retiré le capuchon, si la bague de sécurité est trop lâche, la retirer avant utilisation du produit.

Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la suspension, il faut faire attention à ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Indiquer aux patients de conserver le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé.

En cas de remplacement d'un autre traitement anti-glaucomeux ophtalmique par BRINZOLAMIDE BIOGARAN, interrompre l'autre médicament et commencer BRINZOLAMIDE BIOGARAN le jour suivant.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments administrés par voie ophtalmique, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante comme prévu. La posologie ne doit pas excéder une goutte trois fois par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s).

## **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

Hypersensibilité connue aux sulfonamides (voir également rubrique 4.4) ;

Insuffisance rénale sévère ;

Acidose hyperchlorémique.

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### **Effets systémiques**

Le brinzolamide est un sulfonamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui même administré localement, est absorbé par voie générale. Les effets indésirables des sulfonamides peuvent aussi être observés avec la voie locale, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET). Lors de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et les réactions dermiques doivent être surveillés de près. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, le brinzolamide doit être immédiatement arrêté.

Des perturbations acido-basiques ont été rapportées suite à l'administration orale d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Utiliser avec précaution chez les patients à risque d'insuffisance rénale en raison du risque potentiel d'acidose métabolique (voir rubrique 4.2).

Le brinzolamide n'a été étudié ni chez les prématurés (moins de 36 semaines d'âge gestationnel), ni chez les enfants 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 inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique. Ces effets peuvent aussi se produire après administration topique puisque le BRINZOLAMIDE BIOGARAN présente une absorption systémique.

### **Traitement concomitant**

Chez les patients recevant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et du brinzolamide, il y a une possibilité d'addition des effets systémiques inhérents à l'inhibition de l'anhydrase carbonique. L'administration simultanée de brinzolamide et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée (voir également rubrique 4.5).

En association, le brinzolamide a été évalué principalement avec le timolol lors du traitement du glaucome. Par ailleurs, l'effet du brinzolamide associé à l'analogue des prostaglandines travoprost sur la réduction de la PIO a été étudié. Il n'existe pas de données à long terme quant à l'association concomitante de brinzolamide et de travoprost (voir également rubrique 5.1).

L'expérience du traitement par brinzolamide chez des patients présentant un glaucome pseudoexfoliatif ou un glaucome pigmentaire est limitée. Il conviendra de faire particulièrement attention lors du traitement de ces patients et une surveillance étroite de la pression intraoculaire (PIO) est recommandée. Le brinzolamide n'a pas été évalué chez les patients présentant un glaucome à angle étroit et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Le rôle éventuel du brinzolamide sur la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez les patients présentant une cornée fragilisée (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 et une surveillance attentive est recommandée chez ces patients sous brinzolamide étant donné que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent affecter l'hydratation cornéenne et que le port de lentilles de contact peut augmenter le risque pour la cornée. De même, une surveillance attentive est recommandée chez les patients présentant une cornée fragilisée, tels que les patients présentant un diabète sucré ou des dystrophies de la cornée.

Le brinzolamide n'a pas été étudié chez les patients portant des lentilles de contact. BRINZOLAMIDE BIOGARAN contient du chlorure de benzalkonium, qui est connu pour teinter/jaunir les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Il convient de demander aux patients d'enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation de BRINZOLAMIDE BIOGARAN et d'attendre au moins 15 minutes après l'instillation avant de remettre des lentilles de contact.

Le chlorure de benzalkonium est connu pour provoquer une irritation des yeux, des symptômes du syndrome de l'œil sec et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée. Doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'œil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée. Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

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

### **Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité de BRINZOLAMIDE BIOGARAN chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez les nourrissons, les enfants et les adolescents.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude spécifique des interactions avec d'autres médicaments n'a été effectuée avec le brinzolamide.

Lors des études cliniques, le brinzolamide a été utilisé avec des préparations ophtalmiques d'analogues des prostaglandines et de timolol sans mettre en évidence d'interactions médicamenteuses. L'association de brinzolamide à des myotiques ou des agonistes adrénergiques n'a pas été évaluée au cours de traitements du glaucome.

Le 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 rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. La possibilité d'interactions doit être envisagée chez les patients traités avec du brinzolamide.

Les iso-enzymes du cytochrome P-450 responsables du métabolisme du brinzolamide comprennent le CYP3A4 (principal), 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 le métabolisme du brinzolamide par le CYP3A4. Il est conseillé d'être prudent lorsque les inhibiteurs du CYP3A4 sont donnés simultanément.

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 P-450.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation ophtalmique du brinzolamide chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après une administration systémique (voir également rubrique 5.3).

BRINZOLAMIDE BIOGARAN n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

#### **Allaitement**

L'excrétion du brinzolamide et de ses métabolites dans le lait maternel, après administration topique oculaire, n'est pas connue. Des études chez l'animal ont mis en évidence un faible niveau d'excrétion du brinzolamide dans le lait maternel après administration orale.

L'existence d'un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/ suspendre le traitement par le BRINZOLAMIDE BIOGARAN, doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant ainsi que le bénéfice du traitement pour la femme.

## **Fertilité**

Les études chez l'animal n'ont démontré aucun effet sur la fertilité. Les études n'ont pas permis d'évaluer l'effet d'une administration oculaire topique du brinzolamide sur la fertilité humaine.

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le brinzolamide a une influence mineure sur la capacité à conduire et utiliser des machines. Une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir également rubrique 4.8). En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude à réaliser des tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique (voir également rubrique 4.4 et rubrique 4.8).

### **4.8. Effets indésirables**

#### **Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques incluant plus de 2732 patients traités avec du brinzolamide en monothérapie ou en association avec du maléate de timolol 5 mg/mL étaient : dysgueusie (6,0%) (goût amer ou inhabituel, voir description ci-dessous) et trouble de la vision, survenant de façon transitoire lors de l'instillation et dont la durée varie de quelques secondes à quelques minutes (5,4%) (voir également rubrique 4.7).

#### **Tableau résumé des effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été déclarés avec le brinzolamide 10mg/mL collyre en suspension, et sont classés de la façon suivante : très fréquents (?1/10), fréquents (? 1/100 à < 1/10), peu fréquents (?1/1000 à <1/100), rares (?1/10000 à <1/1000), très rares (<1/10000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Ces effets indésirables ont été obtenus sur la base des études cliniques ou des rapports spontanés après commercialisation.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Terme préféré MedDRA (v.15.1)</b>
Infections et infestations	Peu fréquentes : rhinopharyngite, pharyngite, sinusite Fréquence indéterminée : rhinite

Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquentes : diminution du nombre de globules rouges, augmentation du taux de chlorure dans le sang
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : hypersensibilité
Affections métaboliques et nutritionnelles	Fréquence indéterminée : diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Peu fréquentes : apathie, dépression, troubles de l'humeur, diminution de la libido, cauchemars, nervosité Rares : insomnie
Affections du système nerveux	Peu fréquentes : troubles de l'appareil locomoteur, amnésie, vertiges, paresthésie, maux de tête Rares : troubles de la mémoire, somnolence Fréquence indéterminée : tremblements, hypoesthésie, agueusie
Affections oculaires	Fréquentes : vision floue, irritation oculaire, douleur oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, hyperhémie oculaire Peu fréquentes : érosion cornéenne, kératite, kératite ponctuée, kératopathie, dépôt oculaire, coloration cornéenne, atteinte de l'épithélium cornéen, blépharites, prurit oculaire, conjonctivite, gonflement oculaire, meibomite, éblouissements, photophobie, ?il sec, conjonctivite allergique, ptérygion, pigmentation sclérale, asthénopie, gêne oculaire, sensation anormale dans l'?il, kératoconjonctivite sèche, kyste sous-conjonctival, hyperhémie conjonctivale, prurit des paupières, écoulement de l'?il, formation de croûtes sur le bord de la paupière, augmentation du larmoiement Rares : ?dème cornéen, diplopie, baisse de l'acuité visuelle, photopsie, hypoesthésie oculaire, ?dème péri orbital, augmentation de la pression intraoculaire, augmentation du rapport « excavation papillaire/disque du nerf optique » Fréquence indéterminée : affection de la cornée, trouble visuel, allergie oculaire, madarose, affection de la paupière, érythème de la paupière
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rares : acouphènes Fréquence indéterminée : vertiges

Affections cardiaques	<p>Peu fréquentes : détresse respiratoire, bradycardie, palpitations</p> <p>Rares : angine de poitrine, rythme cardiaque irrégulier</p> <p>Fréquence indéterminée : arythmie, tachycardie, hypertension, augmentation de la pression artérielle, diminution de la tension artérielle, accélération du rythme cardiaque</p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p>Peu fréquentes : dyspnée, épistaxis, douleur oropharyngée, douleur pharyngolaryngée, irritation de la gorge, syndrome de toux des voies aériennes supérieures, rhinorrhée, éternuements</p> <p>Rares : hyperréactivité bronchique, congestion des voies respiratoires supérieures, congestion sinusale, congestion nasale, toux, sécheresse nasale</p> <p>Fréquence indéterminée : asthme</p>
Affections gastro-intestinales	<p>Fréquentes : dysgueusie</p> <p>Peu fréquentes : ?sophagite, diarrhée, nausée, vomissement, dyspepsie, douleur abdominale haute, gêne abdominale, maux d'estomac, flatulences, selles fréquentes, troubles gastro-intestinaux, hypo esthésie orale, paresthésie orale, bouche sèche.</p>
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée : bilan hépatique anormal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p>Peu fréquentes : rash, rash maculopapuleux, tiraillements cutanés</p> <p>Rares : urticaire, alopecie, prurit généralisé</p> <p>Fréquence indéterminée : dermatite, érythème, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir section 4.4)</p>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<p>Peu fréquentes : maux de dos, spasmes musculaires, myalgie</p> <p>Fréquence indéterminée : arthralgie, douleur des extrémités</p>
Affections du rein et des voies urinaires	<p>Peu fréquentes : douleurs rénales</p> <p>Fréquence indéterminée : pollakiurie</p>
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquentes : dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p>Peu fréquentes : douleurs, gêne thoracique, fatigue, sensation de mal-être</p> <p>Rares : douleur thoracique, sensation de nervosité, irritabilité, asthénie</p> <p>Fréquence indéterminée : ?dème périphérique, malaise</p>

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquentes : corps étranger dans l'œil
--	--

## **Description des effets indésirables sélectionnés**

L'effet indésirable systémique le plus fréquemment rapporté au cours des essais cliniques avec le brinzolamide 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 nasolacrimal. L'occlusion nasolacrymale ou la fermeture douce des paupières après l'instillation peut aider à réduire l'incidence de cet effet (voir également rubrique 4.2).

Le brinzolamide est un sulfonamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique absorbé par voie systémique. Les effets gastro-intestinaux, affectant le système nerveux, hématologiques, rénaux et métaboliques sont généralement associés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique systémiques. Les effets indésirables des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent être observés avec la voie locale.

Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé avec le brinzolamide utilisé en association avec le travoprost. Les effets indésirables observés avec le traitement concomitant ont été ceux rapportés avec chacune des substances actives prise séparément.

## **Population pédiatrique**

Au cours de petites études cliniques à court terme, approximativement 12,5% des patients pédiatriques ont présenté des effets indésirables, la majorité d'entre eux étant des effets oculaires locaux et non graves tels qu'une hyperhémie conjonctivale, une irritation oculaire, un écoulement oculaire et une augmentation du larmoiement (voir également la rubrique 5.1).

## **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

## **4.9. Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Le traitement devra être symptomatique et général. Un déséquilibre hydro-électrolytique, le développement d'un état d'acidose et d'éventuels effets sur le système nerveux peuvent survenir. L'ionogramme (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Antiglaucmateux et myotiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, code ATC : S01EC04**

## **Mécanisme d'action**

L'anhydrase carbonique (AC) est un enzyme retrouvé dans de nombreux tissus de l'organisme y compris dans l'œil. L'anhydrase carbonique catalyse la réaction réversible d'hydratation du dioxyde de carbone et de déshydratation de l'acide carbonique.

L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation des ions bicarbonates, ce qui conduit à une réduction du transport de sodium et d'eau. Le résultat est une diminution de la pression intra-oculaire (PIO) qui est un facteur de risque majeur dans la pathogénie des altérations du nerf optique et de la perte du champ visuel d'origine glaucomateuse. Le brinzolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique II (AC-II), l'iso-enzyme prédominant de l'œil avec un  $IC_{50}$  in vitro de 3,2 nM et un  $K_i$  de 0,13 nM vis-à-vis de l'AC-II.

### **Efficacité et sécurité clinique**

L'effet de brinzolamide associé à l'analogue des prostaglandines travoprost sur la réduction de la PIO a été étudié. Après une période de 4 semaines de traitement par travoprost, les patients qui avaient une PIO  $\geq$  19 mm Hg ont été randomisés afin de recevoir un traitement additionnel par brinzolamide ou par timolol. Des baisses supplémentaires de la PIO moyenne diurne, allant de 3,2 à 3,4 mm Hg dans le groupe brinzolamide et de 3,2 à 4,2 mm Hg dans le groupe timolol, ont été observées. L'incidence globale des effets indésirables oculaires non graves, représentés essentiellement par des signes d'irritation locale, a été plus élevée dans les groupes brinzolamide/travoprost. Les effets ont été modérés et n'ont pas modifié les taux de sortie d'études (voir également rubrique 4.8).

Une étude clinique a été conduite avec du brinzolamide 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, il n'y a pas eu de fenêtre thérapeutique avant l'initiation de la monothérapie avec du brinzolamide. Chez les patients naïfs (10 patients), l'efficacité du brinzolamide était similaire à celle observée préalablement chez les adultes, avec des réductions moyennes de PIO allant jusqu'à 5 mm Hg.

Chez les patients déjà sous médicaments antiglaucomeux (22 patients), la PIO moyenne a légèrement augmenté par rapport à la valeur initiale dans le groupe brinzolamide.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après instillation oculaire, le brinzolamide est absorbé dans la circulation générale. En raison de sa forte affinité pour l'AC-II, le brinzolamide se distribue de façon importante dans les globules rouges et possède une demi-vie prolongée dans le sang total (moyenne d'environ 24 semaines). Chez l'homme, il se forme le métabolite N-déséthylbrinzolamide, qui se lie également à l'anhydrase carbonique et s'accumule dans les globules rouges. Ce métabolite se lie principalement à l'AC-I en présence de brinzolamide. Dans le plasma, les concentrations de brinzolamide et de N-déséthylbrinzolamide sont faibles et généralement inférieures au seuil de quantification de la méthode de dosage ( $<7,5$  ng/mL).

La liaison aux protéines plasmatiques est peu importante (environ 60%). Le brinzolamide est principalement éliminé par excrétion rénale (environ 60%). Environ 20% de la dose a été retrouvé dans les urines sous forme de métabolite. Le brinzolamide et le N-déséthylbrinzolamide sont les principaux composants retrouvés dans les urines avec des traces ( $<1\%$ ) de métabolites N- desméthoxypropyl et O-desméthyl.

Dans une étude pharmacocinétique par administration orale, des volontaires sains ont reçu des gélules de brinzolamide à 1 mg, deux fois par jour, pendant une durée atteignant 32 semaines et l'activité de l'anhydrase carbonique a été déterminée dans les globules rouges afin

d'évaluer le degré d'inhibition systémique de l'anhydrase carbonique.

La saturation par le brinzolamide de l'AC-II érythrocytaire a été obtenue en 4 semaines (concentrations intra-érythrocytaires d'environ 20 µM). Le N-déséthylbrinzolamide s'accumulait dans les globules rouges pour atteindre un état d'équilibre en 20-28 semaines, jusqu'à des concentrations de 6 à 30 µM. A l'état d'équilibre, l'inhibition de l'activité de l'AC érythrocytaire totale était d'environ 70- 75%.

Des sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/minute) ont reçu 1 mg de brinzolamide par voie orale deux fois par jour pendant une durée atteignant 54 semaines. Les concentrations érythrocytaires de brinzolamide étaient comprises entre 20 et 40 µM à la quatrième semaine de traitement. A l'état d'équilibre, les concentrations érythrocytaires de brinzolamide et de son métabolite étaient respectivement comprises entre 22,0 et 46,1 µM et 17,1 et 88,6 µM.

Les concentrations érythrocytaires en N-déséthylbrinzolamide étaient augmentées et l'activité de l'AC érythrocytaire totale était diminuée lorsque la clairance de la créatinine diminuait mais les concentrations érythrocytaires de brinzolamide et l'activité de l'AC-II restaient inchangées. Chez les sujets présentant l'insuffisance rénale la plus sévère, l'inhibition de l'activité de l'anhydrase carbonique totale était plus importante bien qu'inférieure à 90% à l'état d'équilibre.

Dans une étude utilisant la voie ophtalmique, à l'état d'équilibre, les concentrations érythrocytaires de brinzolamide étaient similaires à celles observées dans l'étude par voie orale, mais les concentrations du N-déséthylbrinzolamide étaient plus faibles. L'activité de l'anhydrase carbonique était environ 40 à 70% de sa valeur avant traitement.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicité chez le lapin recevant des doses de brinzolamide allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (125 fois la dose ophtalmique thérapeutique journalière recommandée) n'ont pas révélé d'effet sur le développement fœtal malgré une toxicité maternelle significative. Des études similaires chez le rat ont conduit à de légères réductions de l'ossification du crâne et des barres sternales des fœtus des mères recevant du brinzolamide aux doses de 18 mg/kg/jour (375 fois la dose humaine ophtalmique recommandée) ; ces réductions n'ont pas été observées à 6 mg/kg/jour. Ces résultats sont apparus à des doses entraînant des acidoses métaboliques avec diminution du gain de poids corporel des mères et diminution des poids fœtaux. Chez les petits de mères recevant du brinzolamide par voie orale, des diminutions dose-dépendantes des poids fœtaux ont été observées, allant d'une légère diminution (environ 5-6%) à la dose de 2 mg/kg/jour à près de 14% à la dose de 18 mg/kg/jour. Pendant l'allaitement, la dose sans effet sur la portée était de 5 mg/kg/jour.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Solution de Chlorure de benzalkonium 50%, mannitol (E421), poloxamère 407, carbomère 974P, édétate disodique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau pour préparation injectable.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

4 semaines après la première ouverture.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

5 mL de suspension blanche homogène en flacon (polyéthylène basse densité) de 10 mL muni d'un compte-goutte (polyéthylène basse densité) et d'un bouchon à vis blanc inviolable en polypropylène ; boîte de 1 flacon ou 3 flacons ou 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **BIOGARAN**

15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92707 COLOMBES CEDEX

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 300 431 1 0 : 5 mL en flacon (PEBD), boîte de 1.
- 34009 550 157 8 9 : 5 mL en flacon (PEBD), boîte de 3.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.