

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Brinzovis 10mg/mL, kapi za oči, suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki mL suspenzije sadrži 10mg brinzolamida.
1 kap sadrži oko 309 mikrograma brinzolamida

Pomoćne supstance sa potvrđenim djelovanjem:
Svaki mL suspenzije sadrži 0,1 mg benzalkonijum hlorida.
Jedna kap sadrži približno 3,1 mcg benzalkonijum hlorida.

Za punu listu pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, suspenzija.

Bijela homogena suspenzija.
pH: 7.1 - 7.9
Osmolalitet: 270-320 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Brinzovis se koristi za smanjenje povišenog intraokularnog pritiska kod:

- Očne hipertenzije
- Glaukoma otvorenog ugla

kao monoterapija kod odraslih pacijenata koji ne reaguju na beta blokatore, kod odraslih pacijenata kod kojih su beta blokatori kontraindikovani, ili kao prateća terapija uz beta blokatore ili analoge prostaglandina (vidjeti i dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kada se primjenjuje kao monoterapija ili prateća terapija, uobičajena doza je jedna kap lijeka Brinzovis ukapana u konjunktivalnu kesicu oboljelog oka/očiju dva puta dnevno. Kod nekih pacijenata se postiže bolji odgovor sa dozom od jedne kapi tri puta dnevno.

Posebne populacije

Primjena kod starijih pacijenata

Nije potrebno prilagođavanje doziranja kod starijih pacijenata.

Primjena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega

Primjena brinzolamida nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, pa se njegova primjena ne preporučuje kod ovih grupa pacijenata.

Primjena brinzolamida nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) ni kod pacijenata hiperhloremijskom acidozom. Pošto se brinzolamid i njegov glavni metabolit izlučuju uglavnom preko bubrega, lijek Brinzovis je kontraindikovan kod takvih pacijenata (Vidjeti dio 4.3).

Primjena kod djece

Efikasnost i bezbjednost primjene brinzolamida kod dojenčadi, djece i adolescenata starosti od 0 do 17 godina nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su prikazani u dijelovima 4.8 i 5.1. Ne preporučuje se primjena brinzolamida kod dojenčadi, djece i adolescenata.

Način primjene

Za okularnu upotrebu.

Preporučuje se okluzija nazolakrimalnog kanala ili nježno zatvaranje očnog kapka nakon ukapavanja lijeka. Na ovaj način se može smanjiti sistemska resorpcija lijekova primijenjenih okularnim putem i tako smanjiti sistemska neželjena djelovanja.

Posavjetujte pacijenta da bočicu dobro promućka prije upotrebe. Nakon uklanjanja poklopca, ukoliko primijetite da je sigurnosni navoj labav, uklonite ga prije upotrebe proizvoda.

Da bi se izbjegla kontaminacija vrha kapaljke kao i suspenzije, trebalo bi paziti da se vrhom kapaljke na bočici ne dodirnu očni kapci, okolna tkiva ili bilo koje druge površine. Posavjetujte pacijenta da bočicu drži čvrsto zatvorenu kad nije u upotrebi.

Kada se drugi oftamološki lijek za liječenje glaukoma zamjenjuje lijekom Brinzovis, treba prekinuti sa primjenom tog lijeka, a primjenu lijeka Brinzovis započeti sljedeći dan.

U slučaju primjene više od jednog topikalnog lijeka za oči, neophodan je interval od bar 5 minuta između primjene različitih preparata. Masti za oči treba primijeniti posljednje.

Ukoliko zaboravite da stavite dozu kapi, treba nastaviti sa sljedećom dozom po planu. Doza ne treba da bude veća od 1 kapi u oboljelo oko/oči tri puta dnevno.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.
- Poznata preosjetljivost na sulfonamide (Vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje bubrega.
- Hiperhloremijska acidoza.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sistemske efekte

Brinzolamid je sulfonamidni inhibitor karboanhidraze i premda se primjenjuje lokalno, apsorbira se sistemski. Isti tip nuspojava koje se povezuju sa sulfonamidima može se pojaviti kod lokalne primjene. Ako se primijete znakovi ozbiljnih reakcija ili preosjetljivost, primjenu lijeka je potrebno prekinuti.

Acidobazni poremećaji zabilježeni su kod oralnih inhibitora karboanhidraze. Primijeniti sa oprezom kod bolesnika kod kojih postoji rizik od poremećaja bubrega zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze (vidjeti dio 4.2).

Primjena brinzolamida nije ispitivana kod nedonoščadi (manje od 36 sedmica gestacijske dobi) ili mlađih od 1 sedmice starosti. Bolesnici sa značajno nerazvijenim ili abnormalnim renalnim tubulima smiju primiti brinzolamid tek nakon pažljive procjene rizika i koristi zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze.

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu umanjiti sposobnost obavljanja zadataka koji zahtijevaju pribranost i/ili tjelesnu koordinaciju. Lijek Brinzovis se apsorbira sistemski, te su stoga ti učinci mogući i pri lokalnoj primjeni.

Istovremena terapija

Postoji mogućnost aditivnog djelovanja na poznate sistemske efekte inhibicije karboanhidraze u bolesnika koji primaju oralni inhibitor karboanhidraze i brinzolamid. Istovremena primjena brinzolamida i oralnih inhibitora karboanhidraze nije ispitivana te se stoga ne preporučuje (vidjeti također dio 4.5).

Brinzolamid je primarno evaluiran u kombinovanoj terapiji glaukoma uz istovremenu primjenu timolola. Dodatno je ispitivan uticaj brinzolamida na snižavanje očnog pritiska kao dodatne terapije sa

analogom prostanglandina travoprostom. Nisu dostupni dugoročni podaci o primjeni brinzolamida kao dodatne terapije sa travoprostom (vidjeti takođe dio 5.1).

Iskustva primjene brinzolamida u liječenju bolesnika sa pseudoeksfolijativnim glaukomom ili pigmentnim glaukomom su ograničena. Potreban je oprez u liječenju ovih bolesnika, te se preporučuje praćenje intraokularnog pritiska (IOP). Brinzolamid nije ispitivan kod bolesnika sa glaukomom uskog ugla, te se njihova primjena ne preporučuje kod ovih bolesnika.

Moguća uloga brinzolamida na funkciju endotela rožnjače nije istraživana kod bolesnika sa oštećenjem rožnjače (posebno kod bolesnika sa malim brojem ćelija endotela). Posebno, u ispitivanjima nisu učestvovali bolesnici koji nose kontaktna sočiva, stoga se preporučuje pažljivo praćenje tih bolesnika kod primjene brinzolamida, jer inhibitori karboanhidraze mogu uticati na vlažnost rožnjače i nošenje kontaktnih sočiva kod njihove primjene može povećati rizik za rožnjaču. Kod bolesnika sa oštećenjem rožnjače, npr. kod bolesnika sa diabetes mellitusom ili distrofijom rožnjače, preporučuje se pažljivo praćenje.

Benzalkonijum hlorid, koji se obično primjenjuje kao konzervans u oftalmološkim preparatima, može uzrokovati tačkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulceroznu keratopatiju. Budući da lijek BrinzoVvis sadrži benzalkonijum hlorid, kod česte ili dugotrajne primjene tog lijeka potrebno je praćenje bolesnika sa suvim očima ili u uslovima kada je oštećena rožnjača.

Brinzolamid nije ispitivan kod bolesnika koji nose kontaktna sočiva. Lijek Brinzovis sadrži benzalkonijum hlorid koji može promijeniti boju mekih kontaktnih sočiva. Treba izbjegavati kontakt sa mekim kontaktnim sočivima. Bolesnike se mora upozoriti da izvade kontaktna sočiva prije primjene lijeka Brinzovis i da pričekaju najmanje 15 minuta nakon ukapavanja prije ponovnog stavljanja sočiva.

Potencijano povratno djelovanje nakon prestanka liječenja brinzolamidom nisu ispitivani; očekivani efekat smanjenja IOP-a je 5-7 dana.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost brinzolamida u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene, te se njegova primjena u dojenčadi, djece i adolescenata ne preporučuje.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Studije o specifičnim interakcijama brinzolamida sa drugim lijekovima nisu provedene.

U kliničkim studijama u kojima je brinzolamid primjenjivan istovremeno sa analogima prostaglandina i oftalmološkim preparatima timolola, nisu zabilježene neželjene interakcije. Tokom dodatne terapije glaukoma brinzolamid kapima i mioticima ili adrenergičkim agonistima nije praćeno njihovo međusobno djelovanje.

Brinzolamid je inhibitor karboanhidraze i iako se primjenjuje lokalno, apsorbuje se sistemski.

Acidobazni poremećaji zabilježeni su sa oralnim inhibitorima karboanhidraze. U bolesnika koji uzimaju brinzolamid mora se uzeti u obzir mogućnost interakcija.

Izoenzimi citrokroma P-450, koji su odgovorni za metabolizam brinzolamida su CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2C8 i CYP2C9. Očekivano je da inhibitori CYP3A4 kao što su ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir i troleandomicin inhibiraju metabolizam brinzolamida preko CYP3A4. Kod istodobne primjene CYP3A4 inhibitora preporučuje se oprez. Ipak, akumulacija brinzolamida se ne očekuje s obzirom da je renalna eliminacija glavni put. Brinzolamid nije inhibitor citrokrom P-450 izoenzima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni oftalmološkog brinzolamida u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon sistemske primjene (vidjeti takođe dio 5.3).

Ne preporučuje se upotreba lijeka Brinzovis tokom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se brinzolamid/metaboliti u majčino mlijeko nakon lokalne primjene u oko. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje minimalnih količina brinzolamida u majčino mlijeko nakon oralne primjene.

Rizik za novorođenče/dojenče ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od liječenja lijekom Brinzovis uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama provedena sa brinzolamidom nisu pokazala uticaj na plodnost. Nisu provedena ispitivanja procjene uticaja brinzolamida primijenjenog lokalno u oko na plodnost u ljudi.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Brinzolamid ima minimalan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Prolazno zamućenje vida ili druge smetnje vida mogu imati uticaj na upravljanje vozilima ili mašinama (vidjeti takođe dio 4.8). Ako dođe do zamućenja vida nakon primjene, potrebno je pričekati da se vid razbistri, prije upravljanja vozilima ili mašinama.

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu uticati na sposobnost obavljanja radnji koje zahtijevaju pribranost i/ili tjelesnu koordinaciju (vidjeti takođe dio 4.4 i dio 4.8).

4.8 Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim studijama koje su uključile 2732 bolesnika liječenih brinzolamidom, kao monoterapija ili dodatna terapija sa timolol maleatom 5mg/ml najčešće zabilježena neželjena djelovanja povezane sa terapijom su bila: disgeuzija (6,0%) (gorak ili neobičan okus, vidjeti opis niže) i privremeno zamagljen vid (5,4%) nakon ukapavanja, u trajanju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta (vidjeti takođe dio 4.7).

Tabelarni prikaz neželjenih djelovanja

Sljedeća neželjena djelovanja su zabilježena prilikom primjene brinzolamida 10mg/mL kapi za oči, suspenzija i razvrstane su prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjena djelovanja su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Neželjena djelovanja su zabilježena u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim spontanim prijavama.

Klasifikacija organskih sistema	MedDRA preporučeni pojam (v.15.1)
Infekcije i infestacije	<u>Manje često</u> : nazofaringitis, faringitis, sinusitis <u>Nepoznato</u> : rinitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Manje često</u> : smanjenje broja crvenih krvnih ćelija, povećanje hlorida u krvi
Poremećaji imunološkog sistema	<u>Nepoznato</u> : preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Nepoznato</u> : smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	<u>Manje često</u> : apatija, depresija, potištenost, smanjen libido, noćne more, nervoza <u>Rijetko</u> : nesanica

Poremećaji nervnog sistema	<p><u>Manje često</u>: poremećaj motorike, amnezija, omaglica, parestezija, glavobolja</p> <p><u>Rijetko</u>: zaboravljivost, somnolencija</p> <p><u>Nepoznato</u>: tremor, hipoestezija, ageuzija</p>
Poremećaji oka	<p><u>Često</u>: zamagljen vid, iritacija oka, bol u oku, osjećaj stranog tijela u oku, hiperemija oka</p> <p><u>Manje često</u>: erozija rožnice, keratitis, punktiformni keratitis, keratopatija, depoziti u oku, obojenje rožnjače, defekt epitela rožnjače, poremećaj epitela rožnjače, blefaritis, svrbež oka, konjunktivitis, oticanje oka, meibomianitisa, blještavilo pred očima, fotofobija, , alergijski konjunktivitis, pterigij, skleralna pigmentacija, astenopija, nelagodan osjećaj u oku, neuobičajen osjećaj u oku, keratokonjunktivitis sicca, subkonjunktivalna cista, konjunktivalna hiperemija, svrbež očnih kapaka, iscjedak iz oka, krustanje rubova očnih kapaka, pojačano suzenje</p> <p><u>Rijetko</u>: edem rožnjače, diplopija, smanjena oštrina vida, fotopsija, hipoestezija oka, periorbitalni edem, povišeni intraokularni pritisak, povećanje omjera jamice/diska glave vidnog živca.</p> <p><u>Nepoznato</u>: poremećaj rožnjače, smetnje vida, alergija oka, madaroza, poremećaj očnih kapaka, eritem očnih kapaka</p>
Poremećaji uha i labirinta	<p><u>Rijetko</u>: tinitus</p> <p><u>Nepoznato</u>: vrtoglavica</p>
Srčani poremećaji	<p><u>Manje često</u>: kardio-respiratorni distres, bradikardija, palpitacije</p> <p><u>Rijetko</u>: angina pectoris, nepravilna srčana frekvencija</p> <p><u>Nepoznato</u>: aritmija, tahikardija, hipertenzija, povišeni krvni pritisak, sniženi krvni pritisak, povišena srčana frekvencija</p>
Poremećaji disajnih organa, prsišta i sredoprsja	<p><u>Manje često</u>: dispneja, epistaksa, orofaringealna bol, faringolaringealna bol, iritacija grla, postnazalni drip, rinoreja, kihanje</p> <p><u>Rijetko</u>: hiperaktivnost broha, kongestija</p>

	gornjeg dijela respiratornog trakta, kongestija sinusa, nazalna kongestija, kašalj, suhoća nosa <u>Nepoznato</u> : astma
Poremećaji probavnog sistema	<u>Često</u> : disgeuzija <u>Manje često</u> : ezofagitis, dijareja, mučnina, povraćanje, dispepsija, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu, flatulencija, učestalo pražnjenje crijeva, gastrointestinalni poremećaj, oralna hipoestezija, oralna parestezija, suha usta
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Nepoznato</u> : abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	<u>Manje često</u> : osip, makulopapularni osip, zategnutost kože <u>Rijetko</u> : urtikarija, alopecija, generalizirani svrbež <u>Nepoznato</u> : dermatitis, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Manje često</u> : bol u leđima, spazam mišića, mijalgija <u>Nepoznato</u> : artralgija, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	<u>Manje često</u> : bol u bubrezima <u>Nepoznato</u> : polakizurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<u>Manje često</u> : erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Manje često</u> : bol, nelagoda u prsima, umor, neuobičajen osjećaj <u>Rijetko</u> : bol u prsima, osjećaj treme, astenija, razdražljivost <u>Nepoznato</u> : periferni edem, malaksalost
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Manje često</u> : strano tijelo u oku

Opis odabranih neželjenih djelovanja

Disgeuzija (gorak ili neobičan okus u ustima nakon ukapavanja) je najčešće zabilježeno sistemsko neželjeno djelovanje povezano sa primjenom brinzolamida tokom kliničkih ispitivanja. Vjerovatno je uzrokovano prolazom kapi u nazofarinks preko nazolakrimalnog kanala. Nazolakrimalna okluzija ili lagano zatvaranje kapka nakon ukapavanja mogu pomoći u smanjenju incidence ovog neželjenog djelovanja (vidjeti takođe dio 4.2). Brinzolamid je sulfonamidni inhibitor karboanhidraze sa sistemskom apsorpcijom. Gastrointestinalni, hematološki i metabolički efekti, te efekti na nervni sistem i bubrege

uopšteno su povezani sa sistemskim inhibitorima karboanhidraze. Iste vrste neželjenih djelovanja koje su vezane uz peroralnu primjenu inhibitora karboanhidraze mogu se javiti i pri lokalnoj primjeni.

Neočekivana neželjena djelovanja nisu zabilježene kod primjene brinzolamida kao dodatne terapije sa travoprostom. Primijećena neželjena djelovanja zabilježena kod dodatne terapije opažena su sa svakom aktivnom supstancom zasebno.

Pedijatrijska populacija

U manjim kratkoročnim kliničkim ispitivanja neželjena djelovanja su zabilježene kod otprilike 12,5 % pedijatrijskih bolesnika, od kojih su većina bile lokalne, neozbiljne okularne reakcije poput konjunktivalne hiperemije, iritacije oka, iscjetka iz oka i pojačanog suženja (vidjeti takođe dio 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekova: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu
Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine,
Veljka Mladenovića bb,
Banja Luka,
ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja.

Liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Moguća je pojava neravnoteže elektrolita, nastanka acidoze i mogućih efekata na nervni sistem. Mora se pratiti nivo elektrolita u serumu (naročito kalijuma) i nivo pH vrijednosti krvi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: lijekovi za liječenje glaukoma i miotici, inhibitori karboanhidraze, ATC oznaka: S01EC04

Mehanizam djelovanja

Karboanhidraza (CA) je enzim nađen u mnogim tkivima u tijelu, uključujući i oči. Karboanhidraza katalizira reverzibilnu reakciju koja obuhvata i hidraciju ugljen-dioksida i dehidraciju ugljene kiseline.

Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim nastavcima u oku smanjuje se sekrecija očne vodice, vjerovatno usporavanjem stvaranja bikarbonatnih jona sa posljedičnom redukcijom transporta natrijuma i tečnosti. Rezultat je redukcija intraokularnog pritiska (IOP) koji je glavni faktor rizika u patogenezi oštećenja očnog nerva i gubitka vidnog polja kod glaukoma. Brinzolamid je inhibitor karboanhidraze II (CA-II), predominantnog izoenzima u oku, sa IC₅₀ od 3,2 nM in vitro i K_i od 0,13 nM prema CA-II.

Klinička efikasnost i sigurnost

Ispitivano je djelovanje brinzolamida na snižavanje IOP-a kao dodatne terapije analogu prostaglandina travoprostu. Nakon uključivanja i 4 sedmice terapije travoprostom; bolesnici sa IOP ≥ 19 mmHg su randomizovani na primanje dodatne terapije brinzolamida ili timolola. Dodatno smanjenje prosječnog diurnalnog IOP-a od 3,2 do 3,4 mmHg zabilježeno je za grupu na terapiji brinzolamidom i od 3,2 do 4,2 mmHg za grupu na terapiji timololom. U cjelini je zabilježena veća incidenca neozbiljnih neželjenih djelovanja na oku, većinom znakovi lokalne iritacije, u grupi na terapiji brinzolamidom/travoprostom. Događaji su bili blagi i nisu uticali na ukupnu stopu prekida primjene u studijama (vidjeti takođe dio 4.8.).

Kliničko ispitivanje primjene brinzolamida provedeno je u 32 pedijatrijska bolesnika mlađa od 6 godina sa dijagnostikovanom glaukomom ili očnom hipertenzijom. Nekim bolesnicima to je bila prva terapija IOP-a, dok su drugi već bili na terapiji nekim od lijekova za sniženje IOP-a. Bolesnici koji su bili na terapiji snižavanja IOP-a sa nekim od drugih lijekova nisu trebali prekidati terapiju sa IOP lijekom (lijekovima) prije početka monoterapije brinzolamidom.

Među bolesnicima koji do tada nisu liječeni IOP terapijom (10 bolesnika), djelotvornost brinzolamida bila je slična ranije zabilježenoj kod odraslih, sa srednjim vrijednostima smanjenja IOP-a od početne vrijednosti do 5 mmHg.

Među bolesnicima koji su bili na lokalnom (lokalnim) lijeku (lijekovima) za sniženje IOP-a (22 bolesnika), srednje vrijednosti IOP-a blago su se povećale od početne vrijednosti u odnosu na brinzolamid grupu.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nakon lokalne primjene u oko, brinzolamid se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Zahvaljujući svom visokom afinitetu za CA-II, brinzolamid se distribuira najvećim dijelom u eritrocite i ima dugi poluživot eliminacije u punoj krvi (srednja vrijednost od oko 24 sedmice). Kod ljudi nastaje metabolit N-desetil-brinzolamid, koji se veže na CA i akumulira u eritrocitima. U prisutnosti brinzolamida ovaj metabolit se uglavnom veže na CA-I. U plazmi su koncentracije i brinzolamida i N-desetil-brinzolamida niske i uopšteno su ispod limita testa za određivanje ($< 7,5$ ng/mL).

Vežanje na proteine plazme nije izraženo (oko 60%). Brinzolamid se eliminiše prvenstveno izlučivanjem putem bubrega (približno 60%). Oko 20% doze u urinu pripisuje se metabolitu. Brinzolamid i N-desetil-brinzolamid su predominantne komponente u urinu, zajedno sa N-dezmetoksipropilnim i O-dezmetilnim metabolitima u tragovima ($< 1\%$).

Sa zdravim dobrovoljcima provedena je oralna farmakokinetička studija u kojoj su u razdoblju do 32 sedmice dobijali dvaput dnevno kapsulu od 1 mg brinzolamida. Izmjerena je aktivnost eritrocitne CA, kako bi se mogao odrediti stepen sistemske inhibicije CA.

Zasićenje eritrocitne CA-II brinzolamidom postignuto je unutar 4 sedmice (eritrocitna koncentracija od oko 20 μ M). N-desetil-brinzolamid se akumulirao u eritrocitima do stanja dinamičke ravnoteže unutar 20-28 sedmica dostižući koncentracije u rasponu od 6-30 μ M. Inhibicija ukupne CA aktivnosti u eritrocitima u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 70-75%.

Ispitanici s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 30-60ml/min) dobijali su dvaput dnevno peroralno brinzolamid od 1mg u razdoblju do 54 sedmice. Do 4. sedmice liječenja koncentracije brinzolamida u eritrocitima bile su između 20 i 40 μ M. U stanju dinamičke ravnoteže koncentracije brinzolamida i njegovog metabolita u eritrocitima bile su od 22,0 do 46,1 μ M, odnosno 17,1 do 88,6 μ M.

Sa smanjenjem klirensa kreatinina povećavala se je koncentracija N-desetil-brinzolamida u eritrocitima te smanjila ukupna aktivnost CA u eritrocitima, ali su koncentracija brinzolamida u eritrocitima i aktivnost CA-II ostale nepromijenjene. Kod ispitanika sa najvećim stepenom oštećenja bubrega inhibicija ukupne aktivnosti CA je bila veća, iako manja od 90% u stanju dinamičke ravnoteže.

U ispitivanju lokalne primjene u oko, u stanju dinamičke ravnoteže, koncentracija brinzolamida u eritrocitima bila je slična vrijednosti dobijenoj u oralnoj studiji, ali je koncentracija N-desetil-brinzolamida bila niža. Aktivnost karboanhidraze je bila približno 40-70% od vrijednosti izmjerene prije primjene.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanja razvojne toksičnosti kod kunića sa peroralnim dozama brinzolamida do 6 mg/kg/dan (125 puta više od preporučene doze u oko za ljude) nisu pokazale nikakav uticaj lijeka na razvoj ploda uprkos znatnoj toksičnosti za majku. Slična ispitivanja na štakorima pokazala su blago smanjenje okoštavanja lobanje i sternebra kod fetusa ženki koje su primale brinzolamid u dozama od 18 mg/kg/dan (375 puta više od preporučene doze u oko za ljude), ali ne pri 6 mg/kg/dan. Ovi rezultati dobijeni su kod doza koje su uzrokovale metaboličku acidozu sa smanjenjem prirasta tjelesne težine kod ženki i smanjenjem težine ploda. O doziranju ovisno smanjenje težine ploda zabilježeno je kod mladunaca ženki koje su brinzolamid primale peroralno, u rasponu od manjeg smanjenja (približno 5 do 6%) pri 2 mg/kg/dan do skoro 14% smanjenja pri 18 mg/kg/dan. Doza pri kojoj nije bilo neželjenih djelovanja kod podmlatka tokom dojenja iznosila je 5 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Benzalkonijum hlorid 50% rastvor
Manitol (E421)
Poloksamer 407
Carbomer 974P
Dinatrijev edetat
Natrijev hlorid
Natrijev hidroksid (za regulisanje pH vrijednosti)
Voda za injekciju

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

4 sedmice nakon prvog otvaranja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

6.5. Čuvati na temperaturi do 25°C. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Dozator volumena od 10mL sastavljen od LDPE bočice sa LDPE kapaljkom i bijelim PP ili HDPE zapečaćenim poklopcem. Bočica sadrži 5ml bijele homogene suspenzije.

Dostupna veličina pakovanja: 1x5mL.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište):
Pharmavision Europe Ltd
Alexander Makedonski br.4, Sofija, Bugarska

Proizvođač (mjesto puštanja lijeka u promet):

Pharmathen S.A.
Dervenakion str.6, 15351 Palini, Atina, Grčka

Famar S.A.
Plant A, 63 Agiou Dimitrou str., 17456 Alimos, Atina, Grčka

Balkanpharma - Razgrad AD,
68 Aprilsko vastanie Blvd.,Razgrad, 7200 Bugarska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Pharmavision BH d.o.o.
Mladena Stojanovića 4, Banja Luka
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-2417/21 od 28.10.2021.