

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

BRINZUNO 10 mg/ml kapi za oko, suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida.
Jedna kap sadrži približno 309 mikrograma brinzolamida.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom:

Svaki ml suspenzije sadrži 0,1 mg benzalkonijeva hlorida.
Jedna kap sadrži približno 3,1 mikrograma benzalkonijevog hlorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, suspenzija.

Bijela homogena suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

BRINZUNO je indiciran za smanjenje povišenog intraokularnog pritiska kod:

- očne hipertenzije
- glaukoma otvorenog ugla

kao monoterapija u odraslih bolesnika koji ne reagiraju na beta-blokatore ili u kojih su beta-blokatori kontraindicirani, ili kao dodatna terapija uz beta-blokatore ili analoge prostaglandina (vidjeti također dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kada se daje kao monoterapija ili dodatna terapija, doza je jedna kap BRINZUNO u vrećicu spojnice oboljelog oka (očiju) dvaput dnevno. Neki bolesnici bolje reagiraju na primjenu jedne kapi tri puta dnevno.

Posebne populacije

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika.

Oštećenje jetre

Brinzolamid nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetre te se stoga primjena kod tih bolesnika ne preporučuje.

Oštećenje bubrega

Brinzolamid nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) niti u bolesnika s hiperhloremičnom acidozom. Budući da se brinzolamid i njegov glavni metabolit

izlučuju uglavnom putem bubrega, BRINZUNO je kontraindiciran kod takvih bolesnika (vidjeti također dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost brinzolamida u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1. Brinzolamid se ne preporučuje za primjenu u dojenčadi, djece i adolescenata.

Način primjene

Za okularnu primjenu.

Nakon ukapavanja preporučuje se nazolakrimalna okluzija ili lagano zatvaranje kapka. Na taj se način može smanjiti sistemska apsorpcija lijekova primijenjenih u oko, što rezultira smanjenjem sistemskih nuspojava.

Preporučite bolesniku da dobro protrese bočicu prije primjene. Nakon skidanja zatvarača, ukoliko je zaštitni obruč s evidencijom otvaranja klimav, uklonite ga prije primjene lijeka.

Da bi se spriječila kontaminacija vrha kapaljke i suspenzije, potrebno je paziti da se vrhom kapaljke ne dotiču vjeđe, okolna područja ili druge površine. Preporučite bolesniku da bočicu drži dobro zatvorenom kada se ne koristi.

Kada drugi oftalmološki lijek za liječenje glaukoma zamjenjujete lijekom BRINZUNO, prekinite terapiju drugim lijekom, a zatim sljedećeg dana započnite terapiju lijekom BRINZUNO.

Ako se primjenjuje više od jednog oftalmološkog lijeka za lokalnu primjenu, lijekovi se moraju primijeniti s najmanje 5 minuta razmaka. Masti za oko se moraju primjenjivati posljednje.

Ako se preskoči jedna doza, liječenje se mora nastaviti sa sljedećom dozom kako je planirano. Doza ne smije biti više od jedne kapi u oboljelo oko (oči) tri puta dnevno.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- poznata preosjetljivost na sulfonamide (vidjeti također dio 4.4)
- teško oštećenje bubrega
- hiperhloremična acidoza

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sistemske učinci

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 s 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 s 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 zadaća koje zahtijevaju pribranost i/ili tjelesnu koordinaciju. BRINZUNO se apsorbira sistemski te su stoga ti učinci mogući i pri lokalnoj primjeni.

Istodobna terapija

Postoji mogućnost aditivnog učinka na poznate sistemske učinke 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 kombiniranoj terapiji glaukoma uz istodobno primjenjivan timolol. Dodatno je ispitivan utjecaj brinzolamida na snižavanje IOP-a kao dodatne terapije s analogom prostaglandina travoprostom. Nisu dostupni dugoročni podaci o primjeni brinzolamida kao dodatne terapije s travoprostom (vidjeti također dio 5.1).

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

Moguća uloga brinzolamida na funkciju endotela rožnjače nije istraživana kod bolesnika s oštećenjem rožnjače (osobito kod bolesnika s malim brojem stanica endotela). Posebno, u ispitivanjima nisu sudjelovali bolesnici koji nose kontaktne leće, stoga se preporučuje pažljivo praćenje tih bolesnika kod primjene brinzolamida, jer inhibitori karboanhidraze mogu utjecati na vlažnost rožnjače i nošenje kontaktnih leća kod njihove primjene može povećati rizik za rožnjaču. Kod bolesnika s oštećenjem rožnjače, npr. kod bolesnika s diabetes mellitusom ili distrofijom rožnjače, preporučuje se pažljivo praćenje.

Za benzalkonijev hlorid se navodi da izaziva iritaciju oka, simptome suhih očiju i da može utjecati na suzni film i površinu rožnjače. Potrebno je pomno praćenje bolesnika sa suhim okom ili u uvjetima kada je oštećena rožnjača. Bolesnike treba nadzirati u slučaju duže upotrebe.

Brinzolamid nije ispitivan kod bolesnika koji nose kontaktne leće. BRINZUNO sadrži benzalkonijev hlorid koji može izazvati iritacije oka te promijeniti boju mekih kontaktnih leća. Treba izbjegavati kontakt s mekim kontaktnim lećama. Bolesnike se mora upozoriti da izvade kontaktne leće prije primjene lijeka BRINZUNO i da pričekaju najmanje 15 minuta nakon ukapavanja prije ponovnog stavljanja leća.

Potencijani povratni (rebound) učinci nakon prestanka liječenja brinzolamidom nisu ispitivani; očekivani učinak smanjenja IOP-a je 5-7 dana.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost 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 s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Studije o specifičnim interakcijama brinzolamida s drugim lijekovima nisu provedene.

U kliničkim studijama u kojima je brinzolamid primjenjivan istovremeno s analogima prostaglandina i oftalmološkim pripravcima 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 premda se primjenjuje lokalno, apsorbira se sistemski. Acidobazični poremećaji zabilježeni su s oralnim inhibitorima karboanhidraze. U bolesnika koji uzimaju brinzolamid mora se uzeti u obzir mogućnost interakcija.

Izoenzimi citrohroma 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 citrohrom 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 također dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti BRINZUNO 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 BRINZUNO uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama provedena s brinzolamidom nisu pokazala utjecaj na plodnost. Nisu provedena ispitivanja procjene utjecaja brinzolamida primijenjenog lokalno u oko na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

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

Prolazno zamućenje vida ili druge smetnje vida mogu imati utjecaj na upravljanje vozilima ili mašinama (vidjeti također 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 utjecati na sposobnost obavljanja radnji koje zahtijevaju pribranost i/ili tjelesnu koordinaciju (vidjeti također dio 4.4 i dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim studijama koje su uključile 2732 bolesnika liječenih brinzolamidom, kao monoterapija ili dodatna terapija s timolol maleatom 5 mg/ml najčešće zabilježene nuspojave povezane s terapijom bile su: 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 također dio 4.7).

Tablični prikaz nuspojava

Niže navedene nuspojave zabilježene su s brinzolamidom 10 mg/ml kapi za oko, suspenzijom 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 nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave su zabilježene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim spontanim prijavama.

Klasifikacija organskih sistema	MedDRA preporučeni pojam
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 stanica, 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 živčanog sistema	<u>Manje često</u> : poremećaj motorike, amnezija, omaglica, parestezije, glavobolja <u>Rijetko</u> : zaboravljivost, somnolencija <u>Nepoznato</u> : tremor, hipoestezija, ageuzija
Poremećaji oka	<u>Često</u> : zamagljen vid, iritacija oka, bol u oku, osjećaj stranog tijela u oku, hiperemija oka <u>Manje često</u> : erozija rožnjače, 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, suho oko, alergijski konjunktivitis, pterigij, skleralna pigmentacija, astenopija, nelagodan osjećaj u oku, neuobičajen osjećaj u oku, keratokonjunktivitis sicca, subkonjunktivalna cista, konjunktivalna hiperemija, svrbež vjeđa, iscjedak iz oka, krustanje rubova vjeđa, pojačano suzenje <u>Rijetko</u> : edem rožnjače, diplopija, smanjena oštrina vida, fotopsija, hipoestezija oka, periorbitalni edem, povišeni intraokularni tlak, povećanje omjera jamice/diska glave vidnog živca. <u>Nepoznato</u> : poremećaj rožnjače, smetnje vida, alergija oka, madaroza, poremećaj vjeđa, eritem vjeđa
Poremećaji uha i labirinta	<u>Rijetko</u> : tinitus <u>Nepoznato</u> : vrtoglavica
Srčani poremećaji	<u>Manje često</u> : kardio-respiratorni distres, bradikardija, palpitacije <u>Rijetko</u> : angina pektoris, nepravilna srčana frekvencija <u>Nepoznato</u> : aritmija, tahikardija, hipertenzija, povišeni krvni tlak, sniženi krvni tlak, povišena srčana frekvencija
Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja	<u>Manje često</u> : dispneja, epistaksa, orofaringealna bol, faringolaringealna bol, iritacija grla, postnazalni drip, rinoreja, kihanje <u>Rijetko</u> : hiperaktivnost broha, kongestija 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
Poremećaji jetre i žuči	<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 prsištu, umor, neuobičajen osjećaj, <u>Rijetko:</u> bol u prsištu, osjećaj treme, astenija, razdražljivost <u>Nepoznato:</u> periferni edem, malaksalost
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Manje često:</u> strano tijelo u oku

Opis odabranih nuspojava

Disgeuzija (gorak ili neobičan okus u ustima nakon ukapavanja) je najčešće zabilježena sistemska nuspojava povezana sa primjenom brinzolamida tokom kliničkih studija. Vjerojatno je uzrokovana prolazom kapi u nazofarinks preko nazolakrimalnog kanala. Nazolakrimalna okluzija ili lagano zatvaranje vjeđe nakon ukapavanja mogu pomoći u smanjenju incidencije ove nuspojave (vidjeti također dio 4.2).

Brinzolamid je sulfonamidni inhibitor karboanhidraze sa sistemskom apsorpcijom. Gastrointestinalni, hematološki i metabolički učinci te učinci na živčani sistem i bubrege općenito su povezani sa sistemskim inhibitorima karboanhidraze. Iste vrste nuspojave koje su vezane uz peroralnu primjenu inhibitora karboanhidraze mogu se javiti i pri lokalnoj primjeni.

Neočekivane nuspojave nisu zabilježene kod primjene brinzolamida kao dodatne terapije s travoprostom. Primijećene nuspojave zabilježene kod dodatne terapije opažene su sa svakom aktivnom supstancom zasebno.

Pedijatrijska populacija

U manjim kratkoročnim kliničkim ispitivanjima nuspojave 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 također dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava 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 koristi/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 nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH

Odobreno
ALMBIH
29.10.2021.

putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja.

Liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Moguća je pojava neravnoteže elektrolita, nastanka acidoze i mogućih učinaka na živčani sistem. Mora se pratiti razina elektrolita u serumu (naročito kalija) i razina pH krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje glaukoma i miotici, inhibitori karboanhidraze, ATK oznaka: S01EC04

Mehanizam djelovanja

Karboanhidraza (CA) je enzim nađen u mnogim tkivima u tijelu, uključujući i oči. Karboanhidraza katalizira reverzibilnu reakciju koja obuhvaća i hidraciju ugljičnog dioksida i dehidraciju ugljične kiseline.

Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim nastavcima u oku smanjuje se sekrecija očne vode, vjerojatno usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona s posljedičnom redukcijom transporta natrija i tekućine. Rezultat je redukcija intraokularnog pritiska (IOP) koji je glavni faktor rizika u patogenezi oštećenja očnog živca i gubitka vidnog polja kod glaukoma. Brinzolamid je inhibitor karboanhidraze II (CA-II), predominantnog izoenzima u oku, s IC₅₀ od 3,2 nM *in vitro* i K_i od 0,13 nM prema CA- II.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivan je učinak brinzolamida na snižavanje IOP-a kao dodatne terapije analogu prostaglandina travoprostu. Nakon uključivanja i 4 tjedna terapije travoprostom; bolesnici s IOP ≥ 19 mmHg su randomizirani 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 incidencija neozbiljnih nuspojava na oku, većinom znakovi lokalne iritacije, u grupi na terapiji brinzolamidom/travoprostom. Događaji su bili blagi i nisu utjecali na ukupnu stopu prekida primjene u studijama (vidjeti također dio 4.8.).

Kliničko ispitivanje primjene brinzolamida provedeno je u 32 pedijatrijska bolesnika mlađa od 6 godina s dijagnosticiranim 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 s nekim od drugih lijekova nisu trebali prekidati terapiju s 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 Farmakokinetička svojstva

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 poluvijek eliminacije u punoj krvi (srednja vrijednost od oko 24 tjedna). 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 općenito su ispod limita testa za određivanje (<7,5 ng/ml).

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

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

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

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

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 s najvećim stupnjem 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 dobivenoj 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 temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Ispitivanja razvojne toksičnosti kod kunića s peroralnim dozama brinzolamida do 6 mg/kg/dan (125 puta više od preporučene doze u oko za ljude) nisu pokazale nikakav utjecaj lijeka na razvoj ploda unatoč znatnoj toksičnosti za majku. Slična ispitivanja na štakorima pokazala su blago smanjenje okoštavanja lubanje 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 dobiveni 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 nuspojava kod podmlatka tijekom dojenja iznosila je 5 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

benzalkonijev hlorid otopina 50%
manitol (E421)
poloksamer 407
karbomer 974P
dinatrijev edetat
natrijev hlorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
pročišćena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

4 sedmice nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakovanju sadrži LDPE bocu od 10 ml sa zapečaćenom LDPE kapaljkom i bijelom PP ili HDPE nepropusnom kapicom koja sadrži 5 ml bijele homogene supstance.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na recept

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Pharmathen S.A.
Pallini 15351, Atitiki, Grčka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Pharmathen S.A.
Pallini 15351, Atitiki, Grčka

Famar A.V.E.
Alimos Plant, 63 Ag. Dimitriou Str. 17456 Alimos, Grčka

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

Odobreno
ALMBIH
29.10.2021.

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva Pharma d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, 71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Brinzuno, 10 mg/ml kapi za oko, suspenzija, 5 ml: 04-07.3-1-12278/19 od 29.10.2021.

**Odobreno
ALMBIH
29.10.2021.**