

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Brinogan<sup>®</sup>, 10 mg/mL, kapi za oči, suspenzija

INN: brinzolamid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL kapi za oči, suspenzije, sadrži 10 mg brinzolamida.  
Jedna kap sadrži 0,27 mg brinzolamida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

1 mL kapi za oči, suspenzije sadrži 0,15 mg benzalkonijum-hlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, suspenzija.

Bela do skoro bela homogena suspenzija.

Osmolalnost: 250~300 mOsmol/kg

pH: 7,3 – 7,7

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Brinogan je indikovano za smanjenje povišenog intraokularnog pritiska kod:

- okularne hipertenzije
- glaukoma otvorenog ugla

kao monoterapija kod pacijenata koji ne reaguju na beta blokatore, kod odraslih pacijenata kod kojih su beta blokatori kontraindikovani, ili kao dodatna terapija beta blokatorima ili analogima prostaglandina (videti odeljak 5.1).

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Kada se primenjuje kao monoterapija ili dodatna terapija, uobičajena doza je jedna kap leka Brinogan koju treba ukapati u konjunktivalnu kesicu obolelog oka/očiju dva puta dnevno. Kod nekih pacijenata se postiže bolji odgovor sa dozom od jedne kapi tri puta dnevno.

##### *Posebne populacije pacijenata*

##### Primena kod starijih pacijenata

Nije potrebno prilagođavanje doziranja kod starijih pacijenata.

##### Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega

Brinzolamid nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, pa se njegova primena ne preporučuje kod ovih grupa pacijenata.

Brinzolamid nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) ni kod pacijenata sa hiperhloremijskom acidozom. Pošto se brinzolamid i njegov glavni metabolit

izlučuju uglavnom putem bubrega, lek Brinogan je kontraindikovano kod takvih pacijenata (videti odeljak 4.3).

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost brinzolamida kod novorođenčadi, dece i adolescenata starosti od 0 do 17 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8 i 5.1. Ne preporučuje se primena leka brinzolamida kod novorođenčadi, dece i adolescenata.

#### Način primene

Za okularnu upotrebu.

Savetuju se okluzija nazolakrimalnog kanala ili nežno zatvaranje ocnog kapka nakon ukapavanja leka. Ovim može da se smanji sistemska resorpcija lekova primenjenih okularnim putem, kao i sistemska neželjena dejstva.

Posavetujte pacijenta da bočicu dobro promućka pre primene leka. Nakon skidanja zatvarača, ukoliko je sigurnosni prsten olabavljen, treba ga ukloniti pre primene leka.

Da bi se izbegla kontaminacija vrha kapaljke kao i suspenzije, potrebno je paziti da se vrhom kapaljke na bočici ne dodirnu očni kapci, okolna tkiva ili bilo koje druge površine. Posavetujte pacijenta da bočicu treba držati čvrsto zatvorenu kad se ne koristi.

Kada se drugi oftamološki lek za lečenje glaukoma zamenjuje lekom Brinogan, treba prekinuti sa primenom tog leka, a primenu leka Brinogan započeti sledećeg dana.

U slučaju primene više od jednog oftalmološkog leka za lokalnu primenu, neophodan je interval od bar 5 minuta između primene različitih preparata. Masti za oči treba primeniti poslednje.

Ukoliko pacijent zaboravi da primeni Brinogan kapi, treba nastaviti sa sledećom dozom po planu. Doza ne treba da bude veća od 1 kapi u obolelo oko/oči tri puta dnevno.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na brinzolamid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Poznata preosetljivost na sulfonamide (videti odeljak 4.4).
- Teško oštećenje funkcije bubrega.
- Hiperhloremijska acidoza

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Sistemske efekte

Lek Brinogan je sulfonamidski inhibitor karboanhidraze koji se sistemski resorbuje i kada se primenjuje lokalno. Prema tome, mogu da se jave ista neželjena dejstva koja se pripisuju sulfonamidima i kod lokalne primene. Ukoliko se jave znaci ozbiljnih neželjenih dejstava ili preosetljivosti, obustaviti primenu ovog preparata.

Prijavljeni su acido-bazni poremećaji kod primene oralnih inhibitora karboanhidraze. Oprezno koristiti kod pacijenata sa potencijalnim oštećenja funkcije bubrega zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze (videti odeljak 4.2).

Lek Brinzolamid nije proučavan kod prevremeno rođenih beba (manje od 36 nedelja gestacijske starosti) ili kod novorođenčadi manje od 1 nedelje starosti. Pacijenti sa značajnom nezrelošću ili abnormalnostima bubrega mogu da prime brinzolamid samo nakon pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze.

Oralni inhibitori karboanhidraze kod starijih pacijenata mogu da umanje sposobnost obavljanja zadataka koji

zahtevaju mentalnu budnost i/ili fizičku koordinaciju. Lek Brinogan se resorbuje sistemski pa prema tome ovo može da se dogodi i pri lokalnoj primeni.

#### Istovremena terapija

Postoji potencijal za aditivno dejstvo sa poznatim sistemskim dejstvima inhibicije karboanhidraze kod pacijenata koji uzimaju oralni inhibitor karboanhidraze i lek Brinogan. Istovremena primena leka Brinogan i oralnih inhibitora karboanhidraze nije proučavana i ne preporučuje se. (videti odeljak 4.5).

Lek Brinogan je uglavnom evaluiran kod istovremene primene sa timololom u kombinovanoj terapiji glaukoma. Dodatno, proučavan je efekat smanjenja intraokularnog pritiska leka Brinogan kao prateće terapije analogu prostaglandina, travoprostu. Nisu dostupni dugoročni podaci o upotrebi leka Brinogan kao prateće terapije travoprostu (videti odeljak 5.1).

Postoji ograničeno iskustvo sa lekom Brinogan u lečenju pacijenata sa pseudoeksfolijativnim glaukomom ili pigmentnim glaukomom. Potreban je oprez kod lečenja ovih pacijenata i preporučuje se pažljivo praćenje intraokularnog pritiska (IOP). Lek Brinogan nije ispitivan kod pacijenata sa glaukomom uskog ugla, pa se ne preporučuje upotreba kod ovih pacijenata.

Mogući uticaj brinzolamida na funkciju endotela rožnjače nije ispitivan kod pacijenata sa ugroženom rožnjačom (naročito kod pacijenata sa niskim brojem ćelija u endotelijumu). Pacijenti koji nose kontaktna sočiva nisu posebno ispitivani, pa je neophodno pažljivo praćenje ovih pacijenata kada se primenjuje brinzolamid, jer inhibitori karboanhidraze mogu da utiču na hidrataciju rožnjače a nošenje kontaktnih sočiva može da poveća rizik za korneu. I u drugim slučajevima kod kojih je rožnjača ugrožena, kao što su pacijenti sa dijabetes melitusom, neophodno je pažljivo praćenje u periodu lečenja.

Prijavljeno je da benzalkonijum-hlorid, koji se često koristi kao konzervans u oftamološkim proizvodima, izaziva tačkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulceroznu keratopatiju. Pošto lek Brinogan sadrži benzalkonijum-hlorid, neophodno je pažljivo praćenje kod česte ili dugotrajne primene kod pacijenata sa suvoćom očiju, ili kod stanja u kojima je rožnjača oštećena.

Lek Brinogan nije ispitivan kod pacijenata koji nose kontaktna sočiva.

Lek Brinogan sadrži konzervans benzalkonijum-hlorid, koji može izazoti iritaciju očiju. Izbegavati kontakt sa mekim kontaktnim sočivima. Pre primene skinuti kontaktna sočiva i sačekati najmanje 15 minuta pre njihovog ponovnog stavljanja. Poznato je da menja boju mekih kontaktnih sočiva.

Potencijalni povratni efekti nakon prekida terapije lekom Brinogan nisu ispitivani; očekuje se da dejstvo smanjenja intraokularnog pritiska traje 5-7 dana.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Brinogan kod odojčadi, dece i adolescenata uzrasta od 0 do 17 godina nije ustanovljena pa se ne preporučuje za primenu kod novorođenčadi, dece i adolescenata.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka Brinogan sa drugim lekovima.

Lek Brinogan je u kliničkim studijama primenjivan zajedno sa analogima prostaglandina i sa timololom bez prijavljenih neželjenih interakcija. Veza između leka Brinogan i miotika ili adrenergičkih agonista nije ispitivana u toku kombinovane terapije glaukoma.

Lek Brinogan je inhibitor karboanhidraze koji se resorbuje sistemski i pri lokalnoj primeni. Prijavljeni su i poremećaji acidobazne ravnoteže pri primeni inhibitora karboanhidraze. Kod pacijenata koji uzimaju lek Brinogan mora da se uzme u obzir potencijal za interakcije.

Citohrom P-450 izoenzimi odgovorni za metabolizam brinzolamida uključuju CYP3A4 (glavni), CYP2A6,

CYP2C8 i CYP2C9. Očekivano je da će inhibitori CYP3A4 kao što su ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir i troleandomicin inhibirati metabolizam brinzolamida preko CYP3A4. Savetuje se oprez ukoliko se inhibitori CYP3A4 daju istovremeno. Međutim, mogućnost akumulacije brinzolamida je malo verovatna jer je glavni put eliminacije preko bubrega. Brinzolamid nije inhibitor citohrom P-450 izoenzima.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka ili su podaci o okularnoj primeni brinzolamida kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost nakon sistemske primene (videti odeljak 5.3).

Ne preporučuje se primena leka Brinogan tokom trudnoće ni kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

##### Dojenje

Nije poznato da li se brinzolamid/metaboliti izlučuju u majčino mleko nakon lokalne primene u oko. Ispitivanja na životinjama pokazuju da se brinzolamid izlučuje u majčino mleko nakon oralne primene.

Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Mora se doneti odluka o prekidu dojenja ili o prekidu primene leka Brinogan, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

##### Plodnost

Ispitivanja na životinjama sa brinzolamidom su pokazale da nema uticaja na plodnost. Nisu rađene evaluacione studije o efektu topikalne okularne primene brinzolamida na plodnost kod ljudi.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Brinogan ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Privremeno zamućenje vida ili drugi poremećaji vida mogu da utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8). Ukoliko dođe do zamućenja vida prilikom primene leka, pacijent mora da sačeka da se vid razbistri, pre upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu da umanje sposobnost obavljanja zadataka koji zahtevaju mentalnu budnost i/ili fizičku koordinaciju (videti odeljke 4.4 i odeljak 4.8).

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbedonosnog profila

U kliničkim studijama koje su uključile 2732 pacijenta lečenih lekom Brinogan, kao monoterapijom ili dodatnom terapijom uz timolol maleat 5 mg/mL najčešće prijavljivana neželjena dejstva bila su: disgeuzija (6,0 %) (gorak ili neobičan ukus u ustima, videti opis niže) i privremeno zamućenje vida (5,4 %) nakon ukapavanja, u trajanju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta (videti odeljak 4.7).

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene sa brinzolamidom, 10 mg/mL, kapi za oči, suspenzijom i klasifikovane su prema učestalosti: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) ili nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe, učestalosti neželjene reakcije su prikazane prema ozbiljnosti, opadajućim redom. Neželjene reakcije su zabeležene u kliničkim studijama i postmarketinškim spontanim prijavama.

Klasa sistema organa	Učestalost neželjenih dejstava
----------------------	--------------------------------

<b>Infekcije i infestacije</b>	<u>Povremeno:</u> nazofaringitis, faringitis, sinuzitis <u>Nepoznato:</u> rinitis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	<u>Povremeno:</u> smanjen broj crvenih krvnih zrnaca, povećane vrednosti hlorida u krvi
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	<u>Nepoznato:</u> preosetljivost
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	<u>Nepoznato:</u> smanjen apetit
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	<u>Povremeno:</u> apatija, depresija, depresivno raspoloženje, smanjen libido, košmari, nervoza <u>Retko:</u> nesаница
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	<u>Povremeno:</u> motorna disfunkcija, amnezija, vrtoglavica, parestezija, glavobolja <u>Retko:</u> poremećaj pamćenja, somnolencija <u>Nepoznato:</u> tremor, hipoestezija, ageuzija
<b>Poremećaji oka</b>	<u>Često:</u> zamućenje vida, iritacija oka, bol u oku, osećaj stranog tela u oku, okularna hiperemija. <u>Povremeno:</u> erozija rožnjače, keratitis, tačkasti keratitis, keratopatija, depoziti u oku, prebojenost rožnjače, oštećenje epitela rožnjače, poremećaji epitela rožnjače, blefaritis, svrab u oku, konjunktivitis, otok oka, meibomianitis, bljeskovi svetla pred očima, suvoća oka, fotofobija, alergijski konjunktivitis, pterigijum, pigmentacija sklere, astenopija, osećaj nelagodnosti u oku, neobičajen osećaj u oku, keratokonjunktivitis <i>sicca</i> , subkonjunktivalna cista, konjunktivalna hiperemija, svrab očnih kapaka, sekrecija iz oka, krustacija ivice očnih kapaka, pojačano suženje <u>Retko:</u> edem rožnjače, diplopija, smanjena oštrina vida, fotopsija, hipoestezija oka, periorbitalni edem, povećan intraokularni pritisak, povećan odnos prečnika ekskavacije i optičkog diska <u>Nepoznato:</u> poremećaj rožnjače, poremećaj vida, alergija oka, madaroza, poremećaj očnih kapaka, eritem očnih kapaka
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	<u>Retko:</u> tinitus <u>Nepoznato:</u> vertigo
<b>Kardiološki poremećaji</b>	<u>Povremeno:</u> kardio-respiratorni poremećaji, bradikardija, palpitacije <u>Retko:</u> angina pectoris, nepravilan puls <u>Nepoznato:</u> aritmija, tahikardija, hipertenzija, povišen krvni pritisak, snižen krvni pritisak, povećan puls
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	<u>Povremeno:</u> dispneja, epistaxa, orofaringealni bol, faringolaringealni bol, iritacija grla, postnazalno slivanje, rinoreja, kijanje <u>Retko:</u> bronhijalna preosetljivost, kongestija gornjeg respiratornog trakta, kongestija sinusa, nazalna kongestija, kašalj, nazalna suvoća <u>Nepoznato:</u> astma
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	<u>Često:</u> disgeuzija <u>Povremeno:</u> ezofagitis, dijareja, mučnina, povraćanje, dispepsija, bol u gornjem delu abdomena, nelagodnost u abdomenu, nelagodnost u želucu, nadimanje, učestali pokreti creva, gastrointestinalni poremećaj, oralna hipoestezija, oralna parestezija, suvoća usta
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	<u>Nepoznato:</u> Poremećaji u vrednostima funkcionalnih testova jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<u>Povremeno:</u> osip, makulo-papularni osip, zategnutost kože <u>Retko:</u> urtikarija, alopecija, generalizovani pruritis <u>Nepoznato:</u> dermatitis, eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	<u>Povremeno:</u> bol u leđima, mišićni spazam, mialgija <u>Nepoznato:</u> artralgija, bol u ekstremitetima

<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	<u>Povremeno:</u> renalni bol <u>Nepoznato:</u> polakiurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	<u>Povremeno:</u> erektilna disfunkcija
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	<u>Povremeno:</u> bol, nelagodnost u grudima, umor, neuobičajen osećaj <u>Retko:</u> bol u grudima, osećaj nelagode i nervoze, astenija, iritabilnost <u>Nepoznato:</u> periferni edem, slabost
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	<u>Povremeno:</u> strano telo u oku

#### Opis odabranih neželjenih dejstava:

Disgeuzija (gorak ili neobičan ukus u ustima nakon ukapavanja) je najčešće prijavljeno sistemsko neželjeno dejstvo povezano sa primenom leka Brinogan u toku kliničkih studija. Verovatno je izazvana prolaskom kapi za oči u nazofarinks preko nazolakrimalnog kanala. Okluzija nazolakrimalnog kanala ili nežno zatvaranje očnog kapka i nakon ukapavanja leka mogu da pomognu u smanjenju incidence ovog dejstva (videti odeljak 4.2).

Lek Brinogan je sulfonamidski inhibitor karboanhidraze sa sistemskom resorpcijom. Gastrointestinalna dejstva na nervni sistem, hematološka, bubrežna i metabolička dejstva su uglavnom povezana sa sistemskim inhibitorima karboanhidraze. Ista vrsta neželjenih dejstava koja se može pripisati oralnim inhibitorima karboanhidraze može da se javi i kod lokalne primene.

Nisu primećene neočekivane neželjene reakcije kod leka Brinogan kada se koristi kao dodatna terapija travoprostu. Neželjene reakcije zabeležene u pratećoj terapiji su već primećene kod svake aktivne supstance posebno.

#### Pedijatrijska populacija

U malim kratkotrajnim kliničkim studijama, približno 12,5 % pedijatrijskih pacijenata je imalo neželjene reakcije, većina su bile lokalne, očne reakcije koje nisu ozbiljnog karaktera kao što su konjunktivalna hiperemija, iritacija oka, sekrecija iz oka i pojačano suzenje (videti odeljak 5.1).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Nije prijavljen ni jedan slučaj predoziranja.

Lečenje treba da bude simptomatsko i podržavajuće. Disbalans elektrolita, razvoj stanja acidoze i moguća dejstva na nervni system mogu da se jave. Moraju da se prate koncentracije elektrolita u serumu (posebno kalijum) kao i pH krvi.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi u terapiji glaukoma i miotici;  
Inhibitori karboanhidraze

**ATC šifra:** S01EC04

### Mehanizam delovanja

Karboanhidraza (CA) je enzim koji se može naći u mnogim tkivima tela, uključujući oko. Karboanhidraza katalizuje reverzibilnu reakciju koja uključuje hidrataciju ugljen dioksida i dehidrataciju ugljene kiseline.

Inhibicija karboanhidraze u cilijarnim procesima oka smanjuje sekreciju očne vodice, verovatno usporavanjem formiranja bikarbonatnih jona i posledičnim smanjenjem transporta natrijuma i tečnosti. Rezultat je smanjenje intraokularnog pritiska (IOP) koji je veliki faktor rizika u patogenezi oštećenja optičkog nerva i gubitka vidnog polja usled glaukoma. Brinzolamid je inhibitor karboanhidraze II (CA-II) predominantnog izoenzima u oku, sa *in vitro* IC<sub>50</sub> od 3,2 nM i Ki od 0,13 nM naspram CA-II.

### Klinička efikasnost i bezbednost

Proučavan je efekat sniženja IOP leka Brinogan kao prateće terapije analogu prostaglandina travoprostu. Nakon 4 nedelje na terapiji travoprostom, pacijenti sa IOP  $\geq$  19 mmHg su randomizovani da prime dodatnu terapiju brinzolamid ili timolol. Uočeno je dodatno sniženje u prosečnoj dnevnoj vrednosti IOP od 3,2 do 3,4 mmHg u grupi brizolamida i sniženje od 3,2 do 4,2 mmHg u grupi koja primenjuje timolol. Ukupno bila je veća incidenca očnih neželjenih reakcija koje nemaju ozbiljan karakter, uglavnom povezanih sa znacima lokalne iritacije u grupi brinzolamid/travoprost. Dejstva su bila blaga i nisu uticala na ukupan odnos prekida terapije u studijama (videti odeljak 4.8).

Sprovedena je klinička studija sa lekom Brinogan kod 32 pedijatrijska pacijenta mlađa od 6 godina starosti, sa dijagnozom glaukom ili okularna hipertenzija. Neki pacijenti nisu ranije primali terapiju za sniženje IOP dok su drugi bili pod terapijom drugih lekova za sniženje IOP. Od pacijenata koji su prethodno bili pod terapijom leka/lekova za sniženje IOP, nije zahtevano da prekinu svoju terapiju do uvođenja leka Brinogan kao monoterapije.

Među pacijentima koji nisu ranije primali terapiju za sniženje IOP (10 pacijenata), efikasnost leka Brinogan je bila slična kao kod odraslih pacijenata sa prosečnim sniženje IOP od opsega početne vrednosti do 5 mmHg. Među pacijentima koji su primali lekove za lokalno sniženje IOP (22 pacijenta), prosečni IOP je blago povišen od početne vrednosti u grupi koja primenjuje Brinogan.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Nakon lokalne okularne primene, brinzolamid se resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Brinzolamid se, usled jakog afiniteta za CA-II, široko distribuira u eritrocite i pokazuje dugo poluvreme eliminacije u punoj krvi (u proseku oko 24 nedelja). Kod ljudi se formira metabolit N-dezetil-brinzolamid, koji se takođe vezuje za CA i akumulira u eritrocitima. Ovaj metabolit se u prisustvu brinzolamida uglavnom vezuje za CA-I. U plazmi su koncentracije brinzolamida i N-dezetil-brinzolamida niske i uglavnom ispod granice određivanja metode (<7,5 nanograma/mL).

Vezivanje za proteine plazme nije izraženo (oko 60%). Brinzolamid se primarno eliminiše renalnom ekskrecijom (približno 60%). Oko 20% doze u urinu čine metaboliti. Brinzolamid i N-dezetil-brinzolamid su preovladavajuće komponente u urinu uz koncentracije u tragovima N-desmetoksipropila i 0-dezmetil metabolita u tragovima (<1%).

U oralnoj farmakokinetičkoj studiji, zdravi dobrovoljci dobijali su kapsule brinzolamida od 1mg dva puta dnevno do 32 nedelje, i merena je aktivnost CA eritrocita da bi se procenio stepen sistemske inhibicije CA.

Saturacija CA-II eritrocita brinzolamidom postignuta je za 4 nedelje (koncentracije u eritrocitima su bile približno 20 mikromola). N- dezetil-brinzolamid akumulirao se u crvenim krvnim ćelijama do stanja ravnoteže za 20-28 nedelja, postižući koncentracije u rasponu od 6 do 30 mikromola. Inhibicija ukupne aktivnosti CA eritrocita u stanju ravnoteže iznosila je približno 70-75%.

Osobe sa umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 30-60 mL/minutu) dobijale su 1mg brinzolamida dva puta dnevno, oralno, do 54 nedelje. Koncentracija brinzolamida u eritrocitima bila je u

rasponu od 20 do 40 mikromola do 4 nedelje lečenja. Koncentracije brinzolamida i njegovog metabolita u eritrocitima u stanju ravnoteže bile su u rasponu od 22,0 do 46,1, odnosno 17,1 do 88,6 mikromola.

Koncentracije N-dezetil-brinzolamida u eritrocitima se povećala a ukupna aktivnost CA eritrocita se smanjila sa smanjenjem klirensa kreatinina, međutim koncentracije brinzolamida u eritrocitima i aktivnost CA-II ostale su nepromenjene. Kod osoba sa najvećim stepenom oštećenja bubrega, inhibicija ukupne aktivnosti CA bila je veća iako je bila manja od 90% u stanju ravnoteže.

U lokalnoj okularnoj studiji, u stanju ravnoteže su koncentracije brinzolamida u eritrocitima bile slične onima nađenim u oralnoj studiji, ali su koncentracije N-dezetil-brinzolamida bile manje. Aktivnost karboanhidraze iznosila je približno 40-70% od vrednosti izmerene pre primene.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Razvojne studije toksičnosti kod kunića sa oralnim dozama brinzolamida do 6 mg/kg/dan (125 puta više od preporučene oftamološke humane doze) nisu pokazale bilo kakvo dejstvo na fetalni razvoj uprkos značajne toksičnosti po ženku. Slične studije na pacovima pokazale su blago smanjenu osifikaciju lobanje i sternebre fetusa majki koje su dobijale brinzolamid u dozama od 18 mg/kg/dan (375 puta više od preporučene oftamološke humane doze), ali ne i pri dozama od 6 mg/kg/dan. Ovi nalazi pojavljivali su se pri dozama koje su izazivale metaboličku acidozu sa smanjenom telesnom masom kod majki i smanjenom telesnom masom fetusa. Dozno zavisno smanjenje fetalne telesne mase primećeno je kod okota ženki koje su oralno dobijale brinzolamid, u rasponu od blagog smanjenja (oko 5-6%) pri dozi od 2 mg/kg/dan do skoro 14% pri dozama od 18 mg/kg/dan. Tokom laktacije, vrednosti od 5 mg/kg/danu nije izazivao neželjene efekte na potomstvu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

benzalkonijum-hlorid,  
manitol (E421),  
karbomer (974P),  
dinatrijum-edetat,  
natrijum-hlorid,  
hlorovodonična kiselina /natrijum-hidroksid (za korekciju pH),  
voda prečišćena

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nema podataka o inkompatibilnosti.

### **6.3. Rok upotrebe**

*Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka:*  
2 godine.

*Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka:*  
4 nedelje

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati u originalnom pakovanju, bez posebnih temperaturnih uslova čuvanja.



Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je sterilna bočica od (LDPE) na kojoj se nalazi (HDPE) zatvarač na navoj i kapaljkom od (LDPE), zapremina bočice je 5 mL.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočicu sa kapaljkom i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PHARMASWISS D.O.O.BEOGRAD  
Batajnički drum 5 A, Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj dozvole: 515-01-05052-16-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

11.10.2018.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktobar, 2018.