

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Azopt[®], 10 mg/mL, kapi za oči, suspenzija

INN: brinzolamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: 1 mL suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 1 mL suspenzije sadrži 0,1 mg benzalkonijum-hlorida.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, suspenzija.

Bela do skoro bela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Azopt je indikovano za smanjenje povišenog intraokularnog pritiska kod:

- okularne hipertenzije
- glaukoma otvorenog ugla

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Kada se primenjuje kao monoterapija ili dodatna terapija, uobičajena doza je jedna kap leka Azopt 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

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

Lek Azopt 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 Azopt je kontraindikovano kod takvih pacijenata (videti i odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost leka Azopt kod novorođenčadi, dece i adolescenata starosti od 0 do 17 godina nije utvrđena. Trenutno raspoloživi podaci opisani su u delovima 4.8 i 5.1. Ne preporučuje se primena leka Azopt kod novorođenčadi, dece i adolescenata.

Način primene

Za okularnu upotrebu.

Savetuju se okluzija nazolakrimalnog kanala ili nežno zatvaranje očnog kapka nakon ukapavanja leka. Ovim može da se smanji sistemska resorpcija lekova primenjenih u oko, 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. Posavetovati pacijenta da bočicu treba držati čvrsto zatvorenu kad se ne koristi.

Kada se drugi oftamološki lek za lečenje glaukoma zamenjuje lekom Azopt, treba prekinuti terapiju tim lekom, a primenu leka Azopt započeti sledećeg dana.

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

Ukoliko pacijent zaboravi da primeni Azopt 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 i odeljak 4.4).
- Teško oštećenje funkcije bubrega.
- Hiperhloremijska acidoza

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sistemske efekte

Lek Azopt je sulfonamidski inhibitor karboanhidraze koji se sistemski resorbuje i kada se primenjuje topikalno. Prema tome, mogu da se jave ista neželjena dejstva koja se pripisuju sulfonamidima i kod topikalne primene. Ukoliko se jave znaci ozbiljnih neželjenih dejstava, 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).

Brinzolamid nije proučavan kod prevremeno rođenih beba (manje od 36 nedelja gestacijske starosti) ili kod novorođenčadi ispod 1 nedelje starosti. Pacijenti sa značajnom nezrelošću ili abnormalnim renalnim

tubulima mogu da prime brinzolamid samo nakon pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze.

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu da umanje sposobnost obavljanja zadataka koji zahtevaju mentalnu budnost i/ili fizičku koordinaciju. Lek Azopt se resorbuje sistemski pa prema tome ovo može da se dogodi i pri topikalnoj primeni.

Istovremena terapija

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

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

Postoji ograničeno iskustvo sa lekom Azopt 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 Azopt 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 oštećenom rožnjačom (naročito kod pacijenata sa malim brojem ćelija endotela). 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 hidraciju rožnjače a nošenje kontaktnih sočiva može da poveća rizik za rožnjaču. Neophodno je pažljivo praćenje pacijenata kod kojih je rožnjača oštećena, kao što su pacijenti sa dijabetes melitusom ili distrofijom rožnjače.

Prijavljeno je da benzalkonijum-hlorid, koji se često koristi kao konzervans u oftamološkim proizvodima, izaziva tačkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulceroznu keratopatiju. Pošto lek Azopt 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 Azopt nije ispitivan kod pacijenata koji nose kontaktna sočiva.

Lek Azopt sadrži konzervans benzalkonijum-hlorid, koji može izazvati 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 Azopt nisu ispitivani; očekuje se da dejstvo smanjenja intraokularnog pritiska traje 5-7 dana.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Azopt kod novorođenčadi, dece i adolescenata uzrasta od 0 do 17 godina nije ustanovljena, pa se njegova upotreba ne preporučuje kod novorođenčadi, dece i adolescenata.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu rađene posebne studije interakcija leka Azopt sa drugim lekovima.

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

Lek Azopt je inhibitor karboanhidraze koji se resorbuje sistemski i pri topikalnoj primeni. Prijavljeni su i

poremećaji acidobazne ravnoteže pri primeni inhibitora karboanhidraze. Kod pacijenata koji uzimaju lek Azopt mora da se uzme u obzir mogućnost interakcija.

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 putem bubrega. Brinzolamid nije inhibitor citohrom P-450 izoenzima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka ili su podaci o oftalmološkoj primeni brinzolamida kod trudnica ograničeni. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti i odeljak 5.3) nakon sistemske primene.

Lek Azopt se ne preporučuje u trudnoći ni kod žena koje mogu ostati trudne i ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato da li se brinzolamid/metaboliti izlučuju u humano mleko nakon topikalne okularne primene. Studije na životinjama su pokazale da se minimalne količine brinzolamida izlučuju u mleko nakon oralne primene.

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

Plodnost

Studije 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 Azopt ima minimalan 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 i odeljak 4.8). Ukoliko dođe do zamućenja vida prilikom primene leka, potrebno je sačekati 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 i odeljak 4.4 i 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim studijama koje su uključile 2732 pacijenta lečenih lekom Azopt, 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 i 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	MedDRA preporučeni termini (<i>Preferred Term</i>) (v.15.1)
Infekcije i infestacije	<u>Povremeno</u> : nazofaringitis, faringitis, sinuzitis <u>Nepoznato</u> : rinitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Povremeno</u> : smanjen broj crvenih krvnih zrnaca, povećan nivo hlorida u krvi
Poremećaji imunskog sistema	<u>Nepoznato</u> : preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Nepoznato</u> : smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	<u>Povremeno</u> : apatija, depresija, depresivno raspoloženje, smanjen libido, košmari, nervoza <u>Retko</u> : nesanic
Poremećaji nervnog sistema	<u>Povremeno</u> : motorna disfunkcija, amnezija, vrtoglavica, parestezija, glavobolja <u>Retko</u> : poremećaj pamćenja, somnolencija <u>Nepoznato</u> : tremor, hipoestezija, ageuzija
Poremećaji oka	<u>Često</u> : zamagljen vid, 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 oka, konjunktivitis, otok oka, meibomianitis, bljetaštavilo pred očima, fotofobija, suvoća oka, alergijski konjunktivitis, pterigijum, skleralna pigmentacija, astenopija, nelagodan osećaj u oku, neuobičajen 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
Poremećaji uha i labirinta	<u>Retko</u> : tinitus <u>Nepoznato</u> : vertigo
Kardiološki poremećaji	<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
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Povremeno</u> : dispneja, epistaxa, orofaringealni bol, faringolaringealni bol, iritacija grla, sindrom kašlja gornjih respiratornih puteva, rinoreja, kijanje <u>Retko</u> : bronhijalna preosetljivost, kongestija gornjeg dela respiratornog trakta, sinusna kongestija, nazalna kongestija, kašalj, nazalna suvoća <u>Nepoznato</u> : astma
Gastrointestinalni poremećaji	<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
Hepatobiliarni poremećaji	<u>Nepoznato</u> : Abnormalne vrednosti funkcionalnih testova jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Povremeno</u> : osip, makulo-papularni osip, zategnutost kože <u>Retko</u> : urtikarija, alopecija, generalizovani pruritis <u>Nepoznato</u> : dermatitis, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Povremeno</u> : bol u leđima, mišićni spazam, mialgija <u>Nepoznato</u> : artralgija, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<u>Povremeno</u> : renalni bol <u>Nepoznato</u> : polakiurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<u>Povremeno</u> : erektilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Povremeno</u> : bol, nelagodnost u grudima, umor, neuobičajen osećaj <u>Retko</u> : bol u grudima, osećaj nerвозe, astenija, razdražljivost <u>Nepoznato</u> : periferni edem, slabost
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije	<u>Povremeno</u> : strano telo u oku

Opis odabranih neželjenih dejstava

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

Lek Azopt 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 topikalne primene.

Nisu primećene neočekivane neželjene reakcije kod leka Azopt kada se koristi kao dodatna terapija travoprostu. Neželjene reakcije zabeležene kod dodatne terapije 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 suženje (videti i 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
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije prijavljen ni jedan slučaj predoziranja.

Lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno. Mogu da se jave disbalans elektrolita, razvoj stanja acidoze i moguća dejstva na nervni sistem. Moraju da se prate koncentracije elektrolita u serumu (posebno kalijum) kao i pH krvi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na oko; Lekovi u terapiji glaukoma i miotici; inhibitori karboanhidraze.

ATC šifra: S01EC04

Mehanizam dejstva

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

Inhibicija karboanhidraze u cilijarnim nastavcima 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* IC₅₀ od 3,2 nM i K_i od 0,13 nM naspram CA-II.

Klinička efikasnost i bezbednost

Proučavan je efekat sniženja IOP leka Azopt kao dodatne terapije analogu prostaglandina travoprostu. Nakon 4 nedelje na terapiji travoprostom, pacijenti sa IOP \geq 19 mmHg su randomizirani da prime kao dodatnu terapiju brinzolamid ili timolol. Uočeno je dodatno sniženje u prosečnoj dnevnoj vrednosti IOP od 3,2 do 3,4 mmHg u grupi brinzolamida i sniženje od 3,2 do 4,2 mmHg u grupi koja primenjuje timolol. Ukupno bila je veća incidenca neželjenih reakcija na oku 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 i odeljak 4.8).

Sprovedena je klinička studija sa lekom Azopt 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 Azopt kao monoterapije.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon topikalne 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 N-desmetoksipropila i O-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 funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30-60 mL/minuti) 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 ispitanika sa najvećim stepenom oštećenja funkcije bubrega, inhibicija ukupne aktivnosti CA bila je veća iako je bila manja od 90% u stanju ravnoteže.

U topikalnoj 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 i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Studije razvojne toksičnosti kod kunića sa oralnim dozama brinzolamida do 6 mg/kg/dan (125 puta veće 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 sternalne kosti kod 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 težinom kod majki i smanjenom telesnom težinom fetusa. Dozno zavisno smanjenja fetalne telesne težine 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, nivo od 5 mg/kg/danu nije izazivao neželjene efekte na potomstvu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzalkonijum-hlorid, rastvor
Manitol (E421)
Karbomer (974P)
Tiloksapol
Dinatrijum-edetat
Natrijum-hlorid
Hlorovodonična kiselina/Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka je 28 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica sa kapaljkom od polietilena niske gustine zapremine 5 mL koja se zatvara zatvaračem sa navojem i sigurnosnim prstenom od polipropilena.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 5 mL suspenzije 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

PREDSTAVNIŠTVO ALCON PHARMACEUTICALS LTD BEOGRAD
Omladinskih brigada 90a, Beograd – Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03455-17-001

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

Datum prve dozvole: 23.04.2002.

Datum poslednje obnove dozvole: 25.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2018.