

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: brinzolamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida.

Jedna kap sadrži 0,309 mg brinzolamida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 mL rastvora sadrži 0,195 mg benzalkonijum-hlorida.

1 kap sadrži 0,0060mg benzalkonijum-hlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, suspenzija.

Bela homogena suspenzija.

Osmolalnost: 270 - 320 mOsmol/kg

pH: 7,1 – 7,9

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Brinzuno je indikovano za smanjenje povišenog intraokularnog pritiska kod:

- okularne hipertenzije
- glaukoma otvorenog ugla

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Kada se primenjuje kao monoterapija ili dodatna terapija, doza je jedna kap leka Brinzuno ukapana u konjunktivalnu kesicu obolelog oka (očiju) dva puta dnevno. Neki pacijenti bolje reaguju na primenu jedne kapi tri puta dnevno.

Posebne populacije pacijenata

Primena kod starijih osoba

Nije potrebno prilagođavanje doziranja kod starijih osoba.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

Lek Brinzuno nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, pa se zato njegova primena kod tih pacijenata ne preporučuje.

Lek Brinzuno nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min), niti kod pacijenata sa hiperhloremijskom acidozom. Pošto se brinzolamid i njegov glavni metabolit izlučuju uglavnom preko bubrega, lek Brinzuno je kontraindikovano kod takvih pacijenata (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Brinzuno kod odojčadi, dece i adolescenata uzrasta od 0 do 17 godina nisu ustanovljeni. Trenutno raspoloživi podaci opisani su u odeljcima 4.8 i 5.1. Lek Brinzuno se ne preporučuje za primenu kod odojčadi, dece i adolescenata.

Način primene

Za okularnu primenu.

Nakon ukapavanja leka preporučuje se nazolakrimalna okluzija ili nežno zatvaranje očnog kapka. Na taj način se može smanjiti sistemska resorpcija lekova primenjenih u oko, što rezultira smanjenjem sistemskih neželjenih dejstava.

Posavetujte pacijenta da dobro protrese bočicu pre primene. Nakon skidanja zatvarača, ukoliko je zaštitni prsten sa evidencijom otvaranja olabavljen, uklonite ga pre primene leka.

Da bi se sprečila kontaminacija vrha kapaljke i suspenzije, mora se paziti da se vrhom kapaljke ne dotiču očni kapci, okolna područja ili druge površine. Posavetujte pacijenta da bočicu drži čvrsto zatvorenu kada se ne koristi.

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

Ako se primenjuje više od jednog oftalmološkog leka za lokalnu primenu, lekovi se moraju primeniti sa najmanje 5 minuta razmaka. Masti za oči treba staviti poslednje.

Ako se preskoči jedna doza, lečenje treba nastaviti sa sledećom dozom kako je planirano. Doza ne treba da bude više od jedne kapi u obolelo oko (oči) tri puta dnevno.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na brinzolamid ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu 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

Sistemska dejstva

Lek Brinzuno je sulfonamidski inhibitor karboanhidraze i s obzirom na to da se primenjuje lokalno, resorbuje se sistemski. Isti tip neželjenih reakcija koje se povezuju sa sulfonamidima može se pojaviti kod lokalne primene. Ukoliko se pojave znakovi ozbiljnih neželjenih reakcija ili preosetljivosti treba obustaviti primenu ovog leka.

Acido-bazni poremećaji su zabeleženi kod primene oralnih inhibitora karboanhidraze. Primenjivati sa

oprezom kod pacijenata kod kojih postoji rizik od poremećaja funkcije bubrega zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze (videti odeljak 4.2).

Primena brinzolamida nije ispitivana kod prevemeno rođenih beba (manje od 36 nedelja gestacijske starosti) ili kod novorođenčadi do 1 nedelje starosti. Pacijenti sa nerazvijenim ili abnormalnim renalnim tubulima mogu da primenjuju brinzolamid samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika zbog mogućeg rizika od metaboličke acidize.

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu da umanje sposobnost obavljanja zadataka koji zahtevaju pribranost i/ili telesnu koordinaciju. Lek Brinzuno se resorbuje sistemski pa su zbog toga ova dejstva moguća i pri lokalnoj primeni.

Istovremena terapija

Postoji mogućnost za aditivno dejstvo sa poznatim sistemskim dejstvima inhibicije karboanhidraze kod pacijenata koji uzimaju oralni inhibitor karboanhidraze i lek Brinzuno. Istovremena primena leka Brinzuno i oralnih inhibitora karboanhidraze nije ispitivana, te se zato ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Lek Brinzuno je primarno evaluiran u kombinovanoj terapiji glaukoma uz istovremeno primenjivan timolol. Dodatno je ispitivan uticaj leka Brinzuno na snižavanje intraokularnog pritiska (IOP) kao dodatne terapije sa analogom prostaglandina travoprostom. Nisu dostupni dugoročni podaci o primeni leka Brinzuno kao dodatne terapije sa travoprostom (videti odeljak 5.1).

Iskustva primene leka Brinzuno u lečenju pacijenata sa pseudoeksfolijativnim glaukomom ili pigmentnim glaukomom su ograničena. Potreban je oprez pri lečenju ovih pacijenata, pa se preporučuje pažljivo praćenje intraokularnog pritiska (IOP). Lek Brinzuno nije ispitivan kod pacijenata sa glaukomom uskog ugla, pa se njegova primena ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Mogući uticaj brinzolamida na funkciju endotela rožnjače nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem rožnjače (naročito kod pacijenata sa malim brojem ćelija endotela). Posebno, u ispitivanjima nisu učestvovali pacijenti koji nose kontaktna sočiva, zato se preporučuje pažljivo praćenje tih pacijenata kada se primenjuje brinzolamid, jer inhibitori karboanhidraze mogu da utiču na vlažnost rožnjače pa nošenje kontaktnih sočiva kod njihove primene može da poveća rizik za rožnjaču. Kod pacijenata sa oštećenjem rožnjače, kao što su pacijenti sa dijabetes melitusom ili distrofijom rožnjače, preporučuje se pažljivo praćenje.

Prijavljeno je da benzalkonijum-hlorid, koji se često koristi kao konzervans u oftalmološkim lekovima, može dovesti do tačkaste keratopatije i/ili toksične ulcerativne keratopatije. Pošto lek Brinzuno sadrži benzalkonijum-hlorid, kod česte ili dugotrajne primene ovog leka potrebno je pažljivo praćenje pacijenata sa suvim očima ili u uslovima kada je oštećena rožnjača.

Lek Brinzuno nije ispitivan kod pacijenata koji nose kontaktna sočiva. Lek Brinzuno sadrži benzalkonijum-hlorid koji može da izazove iritaciju oka i promeni boju mekih kontaktnih sočiva. Treba izbegavati kontakt sa mekim kontaktnim sočivima. Pacijenti se moraju upozoriti da skinu kontaktna sočiva pre primene leka Brinzuno i da sačekaju najmanje 15 minuta nakon ukapavanja pre ponovnog stavljanja sočiva.

Potencijalna povratna (*rebound*) dejstva nakon prestanka terapije lekom Brinzuno nisu ispitivani; očekivana dejstva smanjenja intraokularnog pritiska su 5-7 dana.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Brinzuno kod odojčadi, dece i adolescenata uzrasta od 0 do 17 godina nisu ustanovljeni, pa se njegova primena kod odojčadi, dece i adolescenata ne preporučuje.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene specifične studije interakcija leka Brinzuno sa drugim lekovima.

U kliničkim studijama u kojima je lek Brinzuno primenjivan istovremeno sa analozima prostaglandina i oftalmološkim preparatima timolola, nisu zabeležene neželjene interakcije. Tokom dodatne terapije glaukoma lekom Brinzuno i mioticima ili adrenergičkim agonistima nije praćeno njihovo međusobno delovanje.

Lek Brinzuno je inhibitor karboanhidraze i s obzirom na to da se primenjuje lokalno, resorbuje se sistemski. Prijavljeni su acidobazni poremećaji pri primeni oralnih inhibitora karboanhidraze. Kod pacijenata koji primenjuju lek Brinzuno mora da se uzme u obzir mogućnost interakcija.

Izoenzimi citohroma 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. Preporučuje se oprez ukoliko se inhibitori CYP3A4 primenjuju istovremeno. Međutim, akumulacija brinzolamida se ne očekuje s obzirom na to da je glavni put eliminacije preko bubrega. Brinzolamid nije inhibitor citohrom P-450 izoenzima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

Nije poznato da li se brinzolamid/metaboliti izlučuju u majčino mleko kod ljudi nakon lokalne primene u oko. Studije na životinjama su pokazale da se minimalne količine brinzolamida izlučuju u majčino mleko nakon oralne primene.

Rizik za novorođenče/odojče se ne može isključiti. Mora se doneti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti primenu leka Brinzuno, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Studije na životinjama sa brinzolamidom su pokazale da brinzolamid nema uticaja na plodnost. Nisu sprovedena ispitivanja procene uticaja brinzolamida primenjenog lokalno u oko na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Brinzuno ima minimalan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Prolazno zamućenje vida ili druge smetnje vida mogu imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8). Ukoliko dođe do zamućenja vida nakon primene leka, pacijent mora da sačeka da se vid razbistri pre vožnje ili upravljanja mašinama.

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu da umanje sposobnost obavljanja zadataka koji zahtevaju pribranost i/ili telesnu koordinaciju (videti odeljke 4.4 i 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim studijama koje su uključile 2732 pacijenta lečenih lekom Brinzuno, kao monoterapijom ili dodatnom terapijom sa timolol maleatom 5 mg/mL, najčešće prijavljivane neželjene reakcije povezane sa terapijom bile su: disgeuzija (6,0%) (gorak ili neobičan ukus u ustima, videti u nastavku teksta) i privremeno zamućenje vida (5,4%) nakon ukapavanja, u trajanju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta (videti odeljak 4.7).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Dole navedene neželjene reakcije prijavljene su pri primeni brinzolamid 10 mg/mL kapi za oči, suspenzija i klasifikovane su prema sledećoj 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 nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema ozbiljnosti, opadajućim redosledom. Neželjene reakcije su zabeležene u kliničkim studijama i postmarketinškim spontanim prijavama.

Klasa sistema organa	MedDRA preporučeni termini (<i>Preferred Term</i>)
Infekcije i infestacije	<u>Povremeno</u> : nazofaringitis, faringitis, sinuzitis <u>Nepoznate učestalosti</u> : rinitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Povremeno</u> : smanjen broj crvenih krvnih zrnaca, povećanje hlorida u krvi
Poremećaji imunskog sistema	<u>Nepoznate učestalosti</u> : preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Nepoznate učestalosti</u> : smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	<u>Povremeno</u> : apatija, depresija, depresivno raspoloženje, smanjen libido, noćne more, nervoza <u>Retko</u> : nesanic
Poremećaji nervnog sistema	<u>Povremeno</u> : poremećaj motorike, amnezija, vrtoglavica, parestezija, glavobolja <u>Retko</u> : poremećaj pamćenja, somnolencija <u>Nepoznate učestalosti</u> : tremor, hipoestezija, ageuzija
Poremećaji oka	<u>Često</u> : zamućenje vida, iritacija oka, bol u oku, osećaj stranog tela u oku, hiperemija oka <u>Povremeno</u> : erozija rožnjače, keratitis, tačkasti keratitis, keratopatija, depoziti u oku, prebojenost rožnjače, oštećenje epitela rožnjače, poremećaj epitela rožnjače, blefaritis, svrab oka, konjunktivitis, otok oka, meibomianitis, bletaštavilo pred očima, fotofobija, suvoća oka, alergijski konjunktivitis, pterigijum, pigmentacija sklere, astenopija, osećaj nelagodnosti u oku, neuobičajene senzacije u oku, keratokonjunktivitis sicca, subkonjunktivalna cista, konjunktivalna hiperemija, svrab očnih kapaka, sekret iz oka, krustacija ivice očnih kapaka, pojačano suzenje <u>Retko</u> : edem rožnjače, diplopija, smanjena oštrina vida, fotopsija, hipoestezija oka, periorbitalni edem, povišen 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> : vrtoglavica

Kardiološki poremećaji	<u>Povremeno</u> : kardio-respiratorni distres, bradikardija, palpitacije <u>Retko</u> : angina pektoris, nepravilan srčani ritam <u>Nepoznate učestalosti</u> : aritmija, tahikardija, hipertenzija, povišen krvni pritisak, snižen krvni pritisak, ubrzan puls
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Povremeno</u> : dispneja, epistaksa, orofaringealni bol, faringolaringealni bol, iritacija grla, sindrom kašlja gornjih respiratornih puteva, rinoreja, kijanje <u>Retko</u> : bronhijalna preosetljivost, kongestija gornjeg dela respiratornog trakta, kongestija sinusa, nazalna kongestija, kašalj, suvoća nosa <u>Nepoznate učestalosti</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, flatulencija, učestalo pražnjenje creva, gastrointestinalni poremećaj, oralna hipoestezija, oralna parestezija, suva usta
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Nepoznate učestalosti</u> : abnormalne vrednosti testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Povremeno</u> : osip, makulo-papularni osip, zategnutost kože <u>Retko</u> : urtikarija, alopecija, generalizovani pruritus <u>Nepoznate učestalosti</u> : dermatitis, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Povremeno</u> : bol u leđima, spazam mišića, mijalgija <u>Nepoznate učestalosti</u> : artralgija, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<u>Povremeno</u> : bol u bubrezima <u>Nepoznate učestalosti</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 nelagode i nervoze, astenija, razdražljivost <u>Nepoznate učestalosti</u> : periferni edem, malaksalost
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Povremeno</u> : strano telo u oku

Opis odabranih neželjenih reakcija

Disgeuzija (gorak ili neobičan ukus u ustima nakon ukapavanja) je najčešće prijavljena sistemska neželjena reakcija povezana sa primenom leka Brinzuno u toku kliničkih studija. Verovatno je izazvana prolaskom kapi u nazofarinks preko nazolakrimalnog kanala. Okluzija nazolakrimalnog kanala ili nežno zatvaranje očnog kapka nakon ukapavanja leka mogu da pomognu u smanjenju učestalosti ovog neželjenog dejstva (videti odeljak 4.2).

Lek Brinzuno je sulfonamidski inhibitor karboanhidraze sa sistemskom resorpcijom. Gastrointestinalna, hematološka i metabolička dejstva, kao i dejstva na nervni sistem i bubrege, uglavnom su povezana sa sistemskim inhibitorima karboanhidraze. Ista vrsta neželjenih reakcija koja se može pripisati oralnim inhibitorima karboanhidraze može da se javi i pri lokalnoj primeni.

Neočekivane neželjene reakcije nisu zabeležene kod primene leka Brinzuno kao dodatne terapije sa travoprostom. Primećene neželjene reakcije zabeležene kod dodatne terapije zapažene su sa svakom aktivnom supstancom posebno.

Pedijatrijska populacija

U manjim kratkotrajnim kliničkim studijama, neželjene reakcije su zabeležene kod otprilike 12,5 % pedijatrijskih pacijenata, od kojih su većina bile lokalne očne reakcije koje nisu imale ozbiljan karakter, poput konjunktivalne hiperemije, iritacije oka, sekrecije iz oka i pojačanog suženja (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

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

Lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno. Moguća je pojava elektrolitnog disbalansa, nastanka acidoze i mogućih dejstava na nervni sistem. Moraju da se prate koncentracije elektrolita u serumu (naročito kalijuma) i pH krvi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na oko; inhibitori karboanhidraze.

ATC šifra: S01EC04

Mehanizam dejstva

Karboanhidraza (CA) je enzim nađen u mnogim tkivima tela, uključujući oko. Karboanhidraza katalizuje reverzibilnu reakciju koja uključuje hidrataciju ugljen dioksida i dehidraciju ugljene kiseline.

Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim nastavcima u oku smanjuje se sekrecija očne vodice, verovatno usporavanjem formiranja bikarbonatnih jona s posledičnim smanjenjem transporta natrijuma i tečnosti. Rezultat je smanjenje intraokularnog pritiska (IOP) koji je glavni faktor rizika u patogenezi oštećenja optičkog nerva i gubitka vidnog polja kod glaukoma. Brinzolamid je inhibitor karboanhidraze II (CA-II), predominantnog izoenzima u oku, sa IC_{50} od 3.2 nM *in vitro* i K_i od 0,13 nM naspram CA-II.

Klinička efikasnost i bezbednost

Proučavan je efekat leka Brinzuno na snižavanje IOP kao dodatne 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 koja primenjuje brinzolamid i sniženje od 3,2 do 4,2 mmHg u grupi koja primenjuje timolol. Ukupno bila je veća učestalost 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 ukupnu stopu prekida terapije u studijama (videti odeljak 4.8).

Sprovedena je klinička studija sa lekom Brinzuno kod 32 pedijatrijska pacijenta mlađa od 6 godina, sa dijagnozom glaukoma ili okularnom hipertenzijom. Nekim pacijentima je to bila prva terapija za sniženje IOP, dok su drugi već bili na terapiji nekim od lekova za sniženje IOP. Pacijenti koji su bili na terapiji za snižavanje IOP nekim od drugih lekova, nisu morali da prekinu svoju terapiju lekom (lekovima) pre početka monoterapije lekom Brinzuno.

Među pacijentima koji do tada nisu primali terapiju za sniženje IOP (10 pacijenata), efikasnost leka Brinzuno bila je slična kao kod odraslih pacijenata, sa prosečnim sniženjem IOP od početne vrednosti do 5 mmHg. Među pacijentima koji su bili na lokalnom (lokalnim) leku (lekovima) za sniženje IOP (22 pacijenta), prosečni IOP je blago povišen od početne vrednosti u odnosu na grupu koja je primenjivala lek Brinzuno.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon lokalne primene u oko, brinzolamid se resorbuje u sistemska cirkulaciju. Brinzolamid se, usled visokog afiniteta za CA-II, distribuira najvećim delom u eritrocite i ima dugo poluvreme eliminacije u punoj krvi (u proseku oko 24 nedelje). Kod ljudi se formira metabolit N-desetil-brinzolamid, koji se takođe vezuje za CA i akumulira u eritrocitima. U prisustvu brinzolamida ovaj metabolit se uglavnom vezuje za CA-I. U plazmi su koncentracije i brinzolamida i N-desetil-brinzolamida niske i uglavnom su ispod granice testa za određivanje (<7,5 ng/mL).

Vezivanje za proteine plazme nije obimno (oko 60%). Brinzolamid se primarno eliminiše preko bubrega (približno 60%). Oko 20% doze u urinu čine metaboliti. Brinzolamid i N-desetil-brinzolamid su preovladavajuće komponente u urinu, zajedno sa N-desmetoksipropilnim i O-desmetilnim metabolitima u tragovima (<1%).

U oralnoj farmakokinetičkoj studiji, zdravi dobrovoljci dobijali su u periodu do 32 nedelje dva puta dnevno kapsulu brinzolamida od 1 mg. Izmerena je aktivnost eritrocitne CA, kako bi se mogao odrediti stepen sistemske inhibicije CA.

Zasićenje eritrocitne CA-II brinzolamidom postignuto je tokom 4 nedelje (koncentracije eritrocita od oko 20 mikromola). N-desetil-brinzolamid se akumulirao u eritrocitima do stanja dinamičke ravnoteže tokom 20-28 nedelja, postižući koncentracije u rasponu od 6 do 30 mikromola. Inhibicija ukupne aktivnosti CA u eritrocitima u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 70-75%.

Ispitanici sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30-60 mL/min) dobijali su 1 mg brinzolamida dva puta dnevno, oralno, u periodu do 54 nedelje. Do 4 nedelje lečenja koncentracije brinzolamida u eritrocitima bile su u rasponu od 20 do 40 mikromola. Koncentracije brinzolamida i njegovog metabolita u eritrocitima u stanju dinamičke ravnoteže bile su u rasponu od 22,0 do 46,1 mikromola, odnosno 17,1 do 88,6 mikromola.

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

U ispitivanju lokalne primene u oko, u stanju dinamičke ravnoteže, koncentracija brinzolamida u eritrocitima bila je slična vrednosti dobijenoj u oralnoj studiji, ali je koncentracija N-desetil-brinzolamida bila niža. Aktivnost karboanhidraze je bila približno 40-70% od vrednosti izmerene pre primene.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Ispitivanja razvojne toksičnosti kod zečeva sa oralnim dozama brinzolamida do 6 mg/kg/dan (125 puta više od preporučene oftalmološke doze kod ljudi) nisu pokazala bilo kakvo dejstvo leka na razvoj ploda uprkos značajnoj toksičnosti po ženku. Slične studije na pacovima pokazale su blago smanjenje okoštavanja lobanje i sternebre kod fetusa ženki koje su dobijale brinzolamid u dozama od 18 mg/kg/dan (375 puta više od preporučene oftalmološke doze kod ljudi), ali ne i pri dozama od 6 mg/kg/dan. Ovi rezultati pojavljivali su se pri dozama koje su izazivale metaboličku acidozu sa smanjenom telesnom masom kod ženki i smanjenom telesnom masom ploda. Dozno zavisno smanjenje telesne mase ploda primećeno je kod mladunaca ženki koje su oralno dobijale brinzolamid, u rasponu od blagog smanjenja (oko 5-6%) pri dozi od 2 mg/kg/dan do skoro 14% smanjenja pri dozi od 18 mg/kg/dan. Doza pri kojoj nije bilo neželjenih efekata kod mladunaca tokom dojenja iznosila je 5 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

benzalkonijum-hlorid, rastvor 50%,
manitol E421,
Karbomer 974P,
Poloksamer 407,
dinatrijum-edetat,
natrijum-hlorid,
natrijum-hidroksid 5N (za podešavanje pH),
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja 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 od polietilena niske gustine (LDPE) sa kapaljkom od LDPE sa sigurnosnim zatvaračem ("Temper proof seal") koji se sastoji od zatvarača i prstena i zatvaračem bele boje od polipropilena (PP) ili polietilena visoke gustine (HDPE), koja sadrži 5 mL bele homogene suspenzije.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 plastična bočica 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

ALVOGEN PHARMA D.O.O., Pašnjačka bb, Barice, Plandište

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

Broj prve dozvole: 515-01-05354-17-001

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

Datum prve dozvole: 06.05.2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2020.