

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brinzolamide Actavis, 10 mg/ml, krople do oczu, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml zawiesiny zawiera 0,15 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina.

Biała lub biaława zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Brinzolamide Actavis jest wskazany w celu obniżenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego związanego z:

- nadciśnieniem ocznym
- jaskrą otwartego kąta

w monoterapii u dorosłych pacjentów, którzy nie reagują na leczenie beta-adrenolitykami lub u dorosłych pacjentów, u których beta-adrenolityki są przeciwwskazane albo w terapii skojarzonej w połączeniu z beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn (patrz także punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podczas stosowania w monoterapii lub w leczeniu wspomagającym, Brinzolamide Actavis podaje się dwa razy na dobę po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (lub oczu). U niektórych pacjentów odpowiedź na leczenie może być lepsza po zastosowaniu jednej kropli trzy razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie badano stosowania brynzolamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Nie badano stosowania brynzolamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) ani u pacjentów z kwasicą hiperchloremiczną. Ponieważ brynzolamid i jego główny metabolit wydalone są głównie przez nerki, stosowanie produktu leczniczego Brinzolamide Actavis u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Brinzolamide Actavis u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku 0–17 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1. Brinzolamide Actavis nie jest zalecany do stosowania u niemowląt, dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Zaleca się uciskanie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powieki po podaniu kropli. Może to zmniejszyć wchłanianie do krwi produktu leczniczego podawanego do oka oraz związanych z tym ogólnych działań niepożądanych.

Należy pouczyć pacjenta, aby przed każdym użyciem mocno wstrząsnął butelkę. Jeśli po zdjęciu zakrętki zabezpieczenie gwarancyjne jest poluzowane, należy je usunąć przed zastosowaniem produktu leczniczego.

W celu uniknięcia zanieczyszczenia końcówki kroplomierza i zawiesziny należy uważać, aby nie dotknąć kroplomierzem powieki, skóry w okolicy oka ani innych powierzchni. Należy pouczyć pacjentów, aby butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą, jeśli nie jest używana.

W przypadku zastępowania innego leku przeciwjaskrowego produktem leczniczym Brinzolamide Actavis, należy najpierw odstawić wcześniej stosowany lek i rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Brinzolamide Actavis następnego dnia.

Jeśli pacjent stosuje więcej niż jeden lek okulistyczny do stosowania miejscowego, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między podaniem kolejnego leku. Leki do oczu w postaci maści należy stosować na końcu.

W razie pominięcia jednej dawki leku, leczenie należy kontynuować, stosując następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki większej niż 1 kropla podawana do chorego oka (oczu) trzy razy na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Znana nadwrażliwość na sulfonamidy (patrz także punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Kwasica hiperchloremiczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne

Brinzolamide Actavis jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej, który mimo podawania miejscowego, wchłania się układowo. Podczas stosowania miejscowego mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych, które są typowe dla sulfonamidów. W razie wystąpienia objawów ciężkich reakcji lub nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Podczas stosowania doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej opisywano zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek ze względu na możliwe ryzyko kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.2).

Nie badano stosowania brynzolamidu u wcześniaków (w wieku ciążowym poniżej 36 tygodni) lub noworodków w wieku poniżej 1 tygodnia. Pacjenci ze znaczną niedojrzałością kanalików nerkowych lub nieprawidłowościami w ich obrębie powinni otrzymywać brynzolamid wyłącznie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka ze względu na ryzyko kwasicy metabolicznej.

Doustne inhibitory anhidrazy węglanowej mogą zaburzać zdolność wykonywania prac wymagających zwiększonej uwagi i (lub) koordynacji ruchowej. Brinzolamide Actavis jest wchłaniany ogólnoustrojowo, w związku z czym zaburzenia te możliwe są również po podaniu miejscowym.

Leczenie skojarzone

U pacjentów otrzymujących doustny inhibitor anhidrazy węglanowej oraz brynzolamid możliwe jest działanie addycyjne w odniesieniu do znanych układowych skutków zahamowania anhidrazy węglanowej. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Brinzolamide Actavis z doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej i nie jest ono zalecane (patrz także punkt 4.5).

Działanie brynzolamidu oceniano głównie podczas jednoczesnego stosowania z tymololem we wspomagającym leczeniu jaskry. Ponadto działanie brynzolamidu zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe badano w leczeniu wspomagającym terapię analogiem prostaglandyn - trawoprostem. Nie są dostępne długookresowe dane dotyczące stosowania brynzolamidu w leczeniu wspomagającym terapię trawoprostem (patrz także punkt 5.1).

Doświadczenie ze stosowaniem brynzolamidu w leczeniu pacjentów z jaskrą pseudoeksfoliacyjną lub barwnikową jest ograniczone. Podczas leczenia tych pacjentów zaleca się ostrożność i ściśle kontrolowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP). Nie badano stosowania brynzolamidu u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania i jego stosowanie u tych pacjentów nie jest zalecane.

Nie badano ewentualnego wpływu brynzolamidu na czynność śródbłonna rogówki u pacjentów z uszkodzoną rogówką (zwłaszcza u pacjentów z małą liczbą komórek śródbłonna). Dotyczyło to szczególnie pacjentów noszących soczewki kontaktowe, u których nie przeprowadzono badań i których należy starannie monitorować podczas stosowania brynzolamidu, gdyż inhibitory anhidrazy węglanowej mogą wpływać na stopień uwodnienia rogówki, a stosowanie soczewek kontaktowych może zwiększać ryzyko dla rogówki. Staranne monitorowanie jest zalecane w innych przypadkach uszkodzenia rogówki, np. u pacjentów z cukrzycą lub dystrofią rogówki.

Zauważono, że chlorek benzalkoniowy, środek konserwujący często stosowany w produktach okulistycznych, może wywoływać keratopatię punktową i (lub) toksyczną keratopatię wrzodziejącą. Produkt leczniczy Brinzolamide Actavis zawiera chlorek benzalkoniowy, dlatego konieczne jest ściśle monitorowanie podczas częstego lub długotrwałego stosowania go u pacjentów z zespołem suchego oka lub w przypadkach uszkodzenia rogówki.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Brinzolamide Actavis u pacjentów noszących soczewki kontaktowe. Produkt leczniczy Brinzolamide Actavis zawiera chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie oka i zmieniać zabarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu leku z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Pacjentów należy poinformować, że miękkie soczewki kontaktowe należy wyjąć przed podaniem produktu leczniczego Brinzolamide Actavis i odczekać przynajmniej 15 minut, po wkropleniu, do ich ponownego założenia.

Nie badano możliwego „efektu z odbicia” po przerwaniu stosowania brynzolamidu; działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe powinno utrzymywać się przez 5 do 7 dni.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Brinzolamide Actavis u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku 0–17 lat i nie zaleca się jego stosowania u niemowląt, dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji produktu leczniczego Brinzolamide Actavis z innymi produktami leczniczymi.

W badaniach klinicznych, podczas jednoczesnego stosowania brynzolamidu z analogami prostaglandyn i tymololem w produktach okulistycznych, nie stwierdzono niepożądanych interakcji. Nie badano związku między brynzolamidem a lekami zwężającymi źrenicę lub agonistami receptorów adrenergicznych podczas leczenia skojarzonego jaskry.

Brinzolamide Actavis jest inhibitorem anhidrazy węglanowej, który mimo podawania miejscowego, wchłania się układowo. Podczas stosowania doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej obserwowano zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Brinzolamide Actavis należy brać pod uwagę możliwość takich interakcji.

Za metabolizm brynzolamidu odpowiadają izoenzymy cytochromu P450: CYP3A4 (głównie), CYP2A6, CYP2C8 i CYP2C9. Spodziewanym działaniem inhibitorów CYP3A4, tj. ketokonazolu, itrakonazolu, klotrymazolu, rytonawiru i troleandomycyny, jest hamowanie metabolizmu brynzolamidu przebiegającego z udziałem izoenzymu CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4. Jednakże kumulacja brynzolamidu jest mało prawdopodobna ze względu na to, że eliminowany jest głównie drogą nerkową. Brynzolamid nie jest inhibitorem izoenzymów cytochromu P450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących miejscowego stosowania brynzolamidu do oka u kobiet w ciąży lub ich liczba jest ograniczona.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz także punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Brinzolamide Actavis w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy brynzolamid i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego po podaniu miejscowym do oka. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie do mleka samic minimalnych ilości brynzolamidu po podaniu doustnym.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu/wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego Brinzolamide Actavis należy podjąć z uwzględnieniem bilansu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu brynzolamidu na płodność. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ podawania miejscowego brynzolamidu do oka na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brinzolamide Actavis ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przemijające niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz także punkt 4.8). Jeśli po zakraplaniu leku wystąpi niewyraźne widzenie, przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn należy zaczekać do momentu odzyskania ostrości widzenia.

Doustne inhibitory anhidrazy węglanowej mogą zaburzyć zdolność wykonywania czynności wymagających skupienia uwagi i (lub) koordynacji ruchowej (patrz także punkt 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem 2732 pacjentów otrzymujących brynzolamid w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z maleinianem tymololu w dawce 5 mg/ml najczęściej zgłaszanymi polekowymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia smaku (6,0%) (gorzki lub nietypowy smak, patrz opis niżej) i przemijające niewyraźne widzenie (5,4%) po zakropieniu, utrzymujące się od kilku sekund do kilku minut (patrz także punkt 4.7).

Tabelaryczne podsumowanie dotyczące działań niepożądanych

Podczas stosowania brynzolamidu 10 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, zgłaszano następujące działania niepożądane, sklasyfikowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem. Dane o działaniach niepożądanych uzyskano z badań klinicznych i ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin wg MedDRA (v.15.1)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	<u>Niezbyt często:</u> zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie gardła, zapalenie zatok <u>Częstość nieznana:</u> zapalenie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<u>Niezbyt często:</u> zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększone stężenie chlorków we krwi
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<u>Częstość nieznana:</u> nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<u>Częstość nieznana:</u> zmniejszony apetyt
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	<u>Niezbyt często:</u> apatia, depresja, obniżenie nastroju, osłabienie popędu płciowego, koszmary senne, nerwowość <u>Rzadko:</u> bezsenność
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<u>Niezbyt często:</u> zaburzenia ruchowe, amnezja, zawroty głowy, parestezje, ból głowy <u>Rzadko:</u> osłabienie pamięci, senność <u>Częstość nieznana:</u> drżenie, niedoczulica, brak smaku
<i>Zaburzenia oka</i>	<u>Często:</u> niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, ból oka, odczucie obecności ciała obcego w oczach, przekrwienie oka <u>Niezbyt często:</u> nadżerka rogówki, zapalenie rogówki, punktowate zapalenie rogówki, uszkodzenie rogówki, złogi w oku, zabarwienie rogówki, ubytki nabłonka rogówki, zaburzenia nabłonka rogówki, zapalenie brzegów powiek, świąd oka, zapalenie spojówek, obrzęk oka, zapalenie gruczołów tarczkowych, odczucie osłabienia, światłowstręt, zespół suchego oka, alergiczne zapalenie spojówek, skrzydlik, zabarwienie twardówki, astenopia, odczucie

	<p>dyskomfortu w oku, nietypowe odczucia w oku, suche zapalenie rogówki i spojówek, torbiel podspojówkowa, przekrwienie spojówek, świąd powiek, wydzielina z oka, powstawanie strupków na brzegach powiek, nasilone łzawienie</p> <p><u>Rzadko</u>: obrzęk rogówki, podwójne widzenie, zmniejszona ostrość wzroku, fotopsja, niedoczulica oka, obrzęk okołoczołowy, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwiększony stosunek średnicy zagłębienia do średnicy tarczy nerwu wzrokowego</p> <p><u>Częstość nieznana</u>: zaburzenia rogówki, zaburzenia widzenia, uczulenie w obrębie oka, utrata rzęs, zaburzenia w obrębie powiek, zaczerwienienie powiek</p>
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	<p><u>Rzadko</u>: szumy uszne</p> <p><u>Częstość nieznana</u>: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego</p>
<i>Zaburzenia serca</i>	<p><u>Niezbyt często</u>: zapaść sercowo-oddechowa, bradykardia, kołatanie serca</p> <p><u>Rzadko</u>: dławica piersiowa, nieregularna czynność serca</p> <p><u>Częstość nieznana</u>: zaburzenia rytmu serca, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie ciśnienia tętniczego, obniżenie ciśnienia tętniczego, przyspieszona czynność serca</p>
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	<p><u>Niezbyt często</u>: duszność, krwawienie z nosa, ból ust i gardła, ból gardła i krtani, podrażnienie gardła, zespół przewlekłego kaszlu związanego z górnymi drogami oddechowymi, wodnisty wyciek z nosa, kichanie</p> <p><u>Rzadko</u>: nadreaktywność oskrzeli, przekrwienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, suchość w nosie</p> <p><u>Częstość nieznana</u>: astma</p>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<p><u>Często</u>: zaburzenie smaku</p> <p><u>Niezbyt często</u>: zapalenie przełyku, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, ból w nadbrzuszu, odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, odczucie dyskomfortu w żołądku, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, częste wypróżnienia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niedoczulica jamy ustnej, mrowienie w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej</p>
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	<p><u>Częstość nieznana</u>: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby</p>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<p><u>Niezbyt często</u>: wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, odczucie napięcia skóry</p> <p><u>Rzadko</u>: pokrzywka, łysienie, świąd uogólniony</p> <p><u>Częstość nieznana</u>: zapalenie skóry, rumień</p>
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	<p><u>Niezbyt często</u>: ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni</p> <p><u>Częstość nieznana</u>: ból stawów, ból kończyn</p>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	<p><u>Niezbyt często</u>: ból nerek</p> <p><u>Częstość nieznana</u>: częstomocz</p>
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	<p><u>Niezbyt często</u>: zaburzenia wzrodu</p>
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	<p><u>Niezbyt często</u>: ból, odczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, zmęczenie, nietypowe samopoczucie</p>

	<u>Rzadko</u> : ból w klatce piersiowej, uczucie roztrzęsienia, astenia, rozdrażnienie <u>Częstość nieznana</u> : obrzęk obwodowy, złe samopoczucie
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	<u>Niezbyt często</u> : odczucie ciała obcego w oku

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem brinzolamidu w trakcie badań klinicznych były zaburzenia smaku (gorzki lub nietypowy smak w jamie ustnej po podaniu kropli). Ich przyczyną jest prawdopodobnie przedostanie się kropli do oczu przez kanał nosowo-łzowy do nosogardzieli. Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powieki po zakropleniu może pomóc zmniejszyć częstość występowania tego działania niepożądanego (patrz także punkt 4.2).

Brinzolamide Actavis jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej, wchłanianym ogólnoustrojowo. Działania dotyczące żołądka i jelit, układu nerwowego, układu krwiotwórczego, nerek i metabolizmu są zazwyczaj związane ze stosowaniem inhibitorów anhidrazy węglanowej o działaniu ogólnym. Podczas stosowania miejscowego mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych, które są typowe dla doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Podczas stosowania brinzolamidu w terapii skojarzonej z trawoprostem nie stwierdzono żadnych niespodziewanych działań niepożądanych. Obserwowane działania niepożądane były takie same, jak podczas stosowania każdej z substancji czynnych osobno.

Dzieci i młodzież

W niewielkich, krótkotrwałych badaniach klinicznych, działania niepożądane obserwowano u około 12,5% pacjentów pediatrycznych. Większość z tych działań stanowiły miejscowe, nieciężkie działania niepożądane dotyczące oka, takie jak przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, wydzielina z oka i nasilone łzawienie (patrz także punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania.

Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Mogą wystąpić zaburzenia równowagi elektrolitowej, kwasica i objawy ze strony układu nerwowego. Należy kontrolować stężenia elektrolitów (zwłaszcza potasu) w surowicy i wartość pH krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty przeciwwjaskrowe i zwężające źrenicę, inhibitory anhidrazy węglanowej, kod ATC: S01EC04.

Mechanizm działania

Anhydraza węglanowa (ang. carbonic anhydrase, CA) jest enzymem występującym w wielu tkankach organizmu, w tym także w oku. Anhydraza węglanowa katalizuje odwrotną reakcję uwodnienia dwutlenku węgla i dehydratację kwasu węglowego.

Hamowanie aktywności anhydrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka zmniejsza wydzielanie cieczy wodnistej, przyspuczalnie przez spowolnienie powstawania jonów wodorowęglanowych, a w konsekwencji zmniejszenie transportu sodu i płynów. W wyniku tego zmniejsza się ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure, IOP), stanowiące główny czynnik ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i utraty pola widzenia w przebiegu jaskry. Brynzolamid jest inhibitorem anhydrazy węglanowej II (CA-II), który jest izoenzymem dominującym w oku, i którego wartość IC_{50} w warunkach *in vitro* wynosi 3,2 nM, a wartość K_i wobec CA-II wynosi 0,13 nM.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przedmiotem badań klinicznych był efekt działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe uzyskiwany za pomocą brynzolamidu, stosowanego w leczeniu skojarzonym, z analogiem prostaglandyn – trawoprostem. Po 4-tygodniowym stosowaniu trawoprostu, pacjentów z ciśnieniem śródgałkowym ≥ 19 mmHg przydzielono losowo do grupy otrzymującej dodatkowo brynzolamid lub tymolol. Średnie dobowe ciśnienie wewnątrzgałkowe dodatkowo zmniejszyło się o 3,2 do 3,4 mmHg u pacjentów otrzymujących brynzolamid i o 3,2 do 4,2 mmHg w grupie otrzymującej tymolol. U pacjentów otrzymujących brynzolamid i trawoprost stwierdzono większą częstość nieciężkich działań niepożądanych dotyczących oczu, głównie objawów związanych z miejscowym podrażnieniem. Działania te były łagodne i nie wpływały na ogólny odsetek przypadków przerwania leczenia w ramach prowadzonych badań (patrz także punkt 4.8).

Przeprowadzono badanie kliniczne z zastosowaniem brynzolamidu u 32 dzieci w wieku poniżej 6 lat, u których rozpoznano jaskrę lub nadciśnienie oczne. Niektórzy pacjenci nie otrzymywali wcześniej żadnego leku obniżającego IOP, podczas gdy u innych stosowano leki(-i) obniżające IOP. U pacjentów otrzymujących wcześniej produkt(y) leczniczy(e) obniżający(e) IOP nie przerywano dotychczasowego leczenia do czasu rozpoczęcia monoterapii brynzolamidem.

Wśród pacjentów, u których wcześniej nie stosowano żadnego leczenia obniżającego IOP (10 pacjentów), skuteczność brynzolamidu była podobna do obserwowanej wcześniej u dorosłych, gdzie obniżenie średniej wartości IOP w stosunku do wartości wyjściowych dochodziło do 5 mmHg. Wśród pacjentów otrzymujących miejscowo produkt(y) leczniczy(e) obniżający(e) IOP (22 pacjentów), średnie wartości IOP nieznacznie zwiększały się wobec wartości wyjściowych w grupie leczonej brynzolamidem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu miejscowym do oka, brynzolamid wchłania się do krążenia ogólnego. Ze względu na duże powinowactwo do CA-II, brynzolamid podlega znacznej dystrybucji do krwinek czerwonych i wykazuje długi okres półtrwania w pełnej krwi (średnio około 24 tygodni). U ludzi powstaje metabolit N-dezetylobrynzolamid, który również wiąże się z CA i gromadzi w erytrocytach. W obecności brynzolamidu metabolit ten wiąże się głównie z CA-I. Stężenia w osoczu zarówno brynzolamidu, jak i N-dezetylobrynzolamidu są niskie i zazwyczaj pozostają poniżej granicy oznaczalności (<7,5 ng/ml).

Wiązanie z białkami osocza nie jest znaczne (około 60%). Brynzolamid jest wydalany głównie przez nerki (około 60%). Około 20% dawki wydalone jest w moczu w postaci metabolitów. Głównymi związkami stwierdzanymi w moczu są brynzolamid i N-dezetylobrynzolamid, a metabolity N-demetylopropylowy i O-demetylowy obecne są w śladowych ilościach (<1%).

W badaniu farmakokinetycznym, w którym zdrowi ochotnicy otrzymywali doustnie 1 mg brynzolamidu w kapsułkach dwa razy na dobę przez okres do 32 tygodni, mierzono aktywność CA w erytrocytach w celu określenia stopnia ogólnoustrojowego zahamowania aktywności CA. Wysycenie brynzolamidem CA-II w erytrocytach uzyskiwano w ciągu 4 tygodni (stężenie w erytrocytach wynosiło około 20 μM). N-dezetylobrynzolamid gromadził się w erytrocytach aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego w ciągu 20–28 tygodni, osiągając stężenie w zakresie od 6 do 30 μM . Zahamowanie całkowitej aktywności CA w erytrocytach wynosiło w stanie stacjonarnym około 70–75%.

Pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30–60 ml/min) podawano doustnie 1 mg brynzolamidu dwa razy na dobę przez okres do 54 tygodni. Stężenia brynzolamidu w erytrocytach w 4. tygodniu leczenia mieściły się w zakresie od 20 do 40 μM . Stężenie brynzolamidu i jego metabolitu w erytrocytach, w stanie stacjonarnym, wynosiło odpowiednio od 22,0 do 46,1 μM i od 17,1 do 88,6 μM .

Wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny zwiększały się stężenia N-dezetylobrynzolamidu i obniżała się całkowita aktywność CA w erytrocytach, zaś stężenie brynzolamidu w erytrocytach i aktywność CA-II pozostawały niezmiennione. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o największym nasileniu, zahamowanie całkowitej aktywności CA było silniejsze, choć nie przekraczało 90% wartości w stanie stacjonarnym.

W badaniu dotyczącym miejscowego podawania do oka, stężenie brynzolamidu w stanie stacjonarnym w erytrocytach było podobne do uzyskiwanego w badaniu po podaniu doustnym, ale stężenie N-dezetylobrynzolamidu było mniejsze. Aktywność anhidrazy węglanowej wynosiła w przybliżeniu 40–70% aktywności mierzonej przed rozpoczęciem podawania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksycznego wpływu na rozwój królików z zastosowaniem doustnych dawek brynzolamidu do 6 mg/kg mc./dobę (125 razy większych od zalecanej dawki u ludzi stosowanej w okulistyce) nie ujawniły wpływu na rozwój płodów, mimo znaczącej toksyczności dla matek. Podobne badania na szczurach wykazały nieznaczne zmniejszenie kostnienia czaszki i mostka u płodów samic po podaniu brynzolamidu w dawkach 18 mg/kg mc./dobę (375 razy większych od zalecanej u ludzi dawki brynzolamidu w preparatach okulistycznych), ale nie po podaniu dawek 6 mg/kg mc./dobę. Zmiany te występowały po podaniu brynzolamidu w dawkach powodujących kwasicę metaboliczną i zmniejszenie przyrostu masy ciała samic oraz zmniejszenie masy ciała płodów. Zależne od dawki, zmniejszenie masy ciała płodów obserwowane u potomstwa matek otrzymujących brynzolamid doustnie występowało z nasileniem od niewielkiego (około 5–6%), po podaniu dobowej dawki 2 mg/kg mc., do blisko 14%, po podaniu dobowej dawki 18 mg/kg mc. W okresie laktacji dawka, przy której nie obserwowano żadnych działań niepożądanych u potomstwa, wynosiła 5 mg/kg mc./dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Mannitol (E421)
Karbomer 974P
Disodu edetynian
Sodu chlorek

Woda oczyszczona
Kwas solny/ sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

28 dni po pierwszym otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE o pojemności 5 ml, z kroplomierzem z LDPE i z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełka tekturowe zawierające 1 lub 3 butelki o pojemności 5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.
Przed użyciem wstrząsnąć butelkę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**