

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu (*Brinzolamidum*), co odpowiada 0,33 mg brynzolamidu w 1 kropli.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml zawiesiny zawiera 0,10 mg benzalkoniowego chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina.

Biała lub biaława zawiesina o pH 7,1-7,9 i osmolalności 270-320 mOsm/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Brinzolamide Sandoz jest wskazany w celu zmniejszenia zwiększonego ciśnienia śródgałkowego (ang. intraocular pressure, IOP) związanego z:

- ♦ nadciśnieniem ocznym
  - ♦ jaskrą z otwartym kątem przesączania
- w monoterapii u dorosłych pacjentów, którzy nie reagują na leczenie beta-adrenolitykami lub u dorosłych pacjentów, u których beta-adrenolityki są przeciwwskazane albo w leczeniu skojarzonym w połączeniu z beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn (patrz także punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawką w monoterapii lub w leczeniu wspomagającym jest jedna kropla produktu Brinzolamide Sandoz podawana do worka spojówkowego chorego oka (lub oczu) dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów odpowiedź na leczenie może być lepsza po zastosowaniu jednej kropli trzy razy na dobę.

##### *Szczególne grupy pacjentów*

##### Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne.

##### Zaburzenia czynności wątroby i nerek

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

Nie badano 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 wydalane są przede wszystkim przez nerki, stosowanie produktu Brinzolamide Sandoz

u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.3).

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Brinzolamide Sandoz u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1. Nie zaleca się jego 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 ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Należy pouczyć pacjenta, aby przed każdym użyciem mocno wstrząsnął butelkę. Jeśli po zdjęciu zakrętki pierścien zabezpieczający jest obłuzowany, należy go usunąć przed zastosowaniem leku.

W celu uniknięcia zanieczyszczenia końcówki kroplomierza i zawiesziny znajdującej się w butelce należy uważać, aby nie dotknąć kroplomierzem powieki, skóry w okolicy oka lub innych powierzchni. Butelkę należy przechowywać dokładnie zamkniętą, jeśli nie jest używana.

Jeśli inny lek przeciwjaskrowy zastępuje się produktem Brinzolamide Sandoz, należy najpierw odstawić wcześniej stosowany lek i rozpocząć stosowanie produktu Brinzolamide Sandoz następnego dnia.

Jeśli pacjent stosuje więcej niż jeden lek okulistyczny do stosowania miejscowego, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między podaniem kolejnego leku.

W razie pominięcia jednej dawki leku, leczenie należy kontynuować, stosując następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki większej niż 1 kropla podawanej 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 hipochloremiczna.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Działania ogólne

Brinzolamide Sandoz jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej i 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. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności nerek ze względu na możliwość wystąpienia 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. Ponieważ Brinzolamide Sandoz jest wchłaniany do krwi, zaburzenia te możliwe są również po podaniu miejscowym.

#### Leczenie skojarzone

U pacjentów otrzymujących doustny inhibitor anhidrazy węglanowej oraz Brinzolamide Sandoz możliwe jest działanie addycyjne w odniesieniu do znanych układowych skutków zahamowania anhidrazy węglanowej. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu Brinzolamide Sandoz i doustnych inhibitorów 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 śródgałkowe badano w leczeniu wspomagającym terapię trawoprostem (analog prostaglandyn). 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 śródgałkowego. Nie badano stosowania brynzolamidu u pacjentów z jaskrą wąskiego kąta i jego stosowanie u tych pacjentów nie jest zalecane.

Nie badano wpływu brynzolamidu na czynność śródbłona rogówki u pacjentów z uszkodzoną rogówką (zwłaszcza pacjentów z małą liczbą komórek śródbłona). 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 uwodnienie rogówki i stosowanie soczewek kontaktowych może zwiększać ryzyko dla rogówki. Uważna kontrola jest zalecana w innych przypadkach uszkodzenia rogówki, np. u pacjentów z cukrzycą lub dystrofią rogówki.

Istnieją doniesienia, że chlorek beznalkoniowy, powszechnie stosowany jako środek konserwujący w lekach okulistycznych, może powodować keratopatię punktową i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Ponieważ Brinzolamide Sandoz zawiera chlorek benzalkoniowy, podczas częstego lub długotrwałego stosowania u pacjentów z suchością oka lub uszkodzoną rogówką konieczna jest ścisła kontrola przebiegu leczenia.

Nie badano produktu Brinzolamide Sandoz u pacjentów stosujących soczewki kontaktowe. Brinzolamide Sandoz zawiera chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie oka i przebarwia soczewki kontaktowe. Należy unikać kontaktu produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Pacjentów należy poinformować, że miękkie soczewki kontaktowe należy wyjąć przed podaniem kropli i odczekać co najmniej 15 minut do ich ponownego założenia.

Nie badano możliwego „efektu z odbicia” po przerwaniu stosowania produktu Brinzolamide Sandoz. Działanie obniżające ciśnienie śródgałkowe powinno utrzymywać się przez 5 do 7 dni.

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Brinzolamide Sandoz u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji z innymi produktami leczniczymi.

W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania brynzolamidu z analogami prostaglandyn i tymololem w produktach okulistycznych, nie stwierdzono działań niepożądanych. Nie badano związku między brynzolamidem a lekami zwiężającymi źrenicę lub agonistami receptora adrenergicznego podczas skojarzonego leczenia przeciwjaskrowego.

Brinzolamide Sandoz jest inhibitorem anhidrazy węglanowej i, mimo że jest stosowany miejscowo, wchłaniany jest do krążenia ogólnego. Obserwowano zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej związane ze stosowaniem doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej. U pacjentów otrzymujących produkt Brinzolamide Sandoz 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. ketokonazol, itrakonazol, klotrymazol, rytonawir i troleandomycyna, jest hamowanie metabolizmu brynzolamidu z udziałem tego izoenzymu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania, chociaż 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 stosowania brynzolamidu w postaci okulistycznej u kobiet w ciąży lub ich liczba jest ograniczona. Badania na zwierzętach wykazały, że brynzolamid podawany ogólnie ma szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz także punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Brinzolamide Sandoz w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy po podaniu produktu leczniczego do oka brynzolamid i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie do mleka samic w okresie laktacji nieznacznych ilości brynzolamidu podawanego ogólnie.

Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią noworodka i niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub nie podejmować leczenia produktem Brinzolamide Sandoz, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu brynzolamidu na płodność. Nie przeprowadzono badań, które oceniałyby wpływ brynzolamidu podawanego miejscowo do oka na płodność u ludzi.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brinzolamide Sandoz wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przemijające zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie) mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz także punkt 4.8). Jeśli po zakropleniu leku wystąpi niewyraźne widzenie, należy odczekać z podjęciem tych czynności do czasu powrotu ostrości wzroku.

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem 2732 pacjentów otrzymujących brynzolamid w monoterapii lub jako lek uzupełniający w połączeniu z tymololu maleinianem 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%), utrzymujące się od kilku sekund do kilku minut po zakropleniu (patrz także punkt 4.7).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas stosowania brynzolamidu w kroplach do oczu, zawiesinie o mocy 10 mg/ml zgłaszano niżejwymienione działania niepożądane, a ich częstość określono według definicji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Dane o działaniach niepożądanych uzyskano z badań klinicznych i ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu brynzolamidu do obrotu.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane wg MedDRA</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Niezbyt często</u> : zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie gardła, zapalenie zatok
	<u>Częstość nieznana</u> : zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Niezbyt często</u> : zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększone stężenie chlorków we krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Częstość nieznana</u> : nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Częstość nieznana</u> : zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> : apatia, depresja, nastrój depresyjny, osłabienie popędu płciowego, koszmary senne, nerwowość
	<u>Rzadko</u> : bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
	<u>Niezbyt często</u> : zaburzenia ruchowe, niepamięć, zawroty głowy, parestezje, ból głowy
	<u>Rzadko</u> : osłabienie pamięci, senność
	<u>Częstość nieznana</u> : drzenie, niedoczulica, brak odczuwania smaku
Zaburzenia oka	<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, zaburzenia nabłonka rogówki, zapalenie brzegów powiek, świąd oka, zapalenie spojówek, obrzęk oka, zapalenie gruczołów tarczkowych, odczucie osłepienia, suchość oka, alergiczne zapalenie spojówek, skrzydlik, zabarwienie twardówki, osłabienie wzroku, odczucie dyskomfortu w oku, nietypowe odczucia w oku, suche zapalenie spojówki i rogówki, torbiel podspojówkowa, przekrwienie spojówek, świąd powieki, wydzielina z oka, powstawanie strupów na brzegach powiek, nasilone łzawienie
	<u>Rzadko</u> : obrzęk rogówki, podwójne widzenie, zmniejszona ostrość wzroku, fotspsja, niedoczulica oka, obrzęk okołoczołowy, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, zwiększona proporcja wielkości zagłębienia do wielkości tarczy nerwu wzrokowego
	<u>Częstość nieznana</u> : zaburzenia rogówki, zaburzenia widzenia, uczulenie w obrębie oka, utrata rzęs, zaburzenia w obrębie powiek, przekrwienie powieki
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Rzadko</u> : szumy uszne
	<u>Częstość nieznana</u> : zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u> : zapaść sercowo-oddechowa, bradykardia, kołatanie serca
	<u>Rzadko</u> : dławica piersiowa, nieregularna czynność serca

	<u>Częstość nieznana</u> : zaburzenia rytmu serca, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, przyspieszona czynność serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często</u> : duszność, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból gardła i krtani, podrażnienie gardła, zespół przewlekłego kaszlu związanego z górnymi drogami oddechowymi, wodnisty wyciek z nosa, kichanie <u>Rzadko</u> : nadreaktywność oskrzeli, przekrwienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, suchość w nosie <u>Częstość nieznana</u> : astma
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> : zaburzenia smaku <u>Niezbyt często</u> : zapalenie przełyku, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, ból w nadbrzuszu, odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, odczucie dyskomfortu w żołądku, wzdęcia, częste wypróżnienia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niedoczulica jamy ustnej, mrowienie w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Częstość nieznana</u> : nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Niezbyt często</u> : wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, odczucie napięcia skóry <u>Rzadko</u> : pokrzywka, łysienie, świąd uogólniony <u>Częstość nieznana</u> : zapalenie skóry, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Niezbyt często</u> : ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni <u>Częstość nieznana</u> : ból stawów, ból kończyn
Zaburzenia nerek dróg moczowych	<u>Niezbyt często</u> : ból w nerce <u>Częstość nieznana</u> : częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Niezbyt często</u> : zaburzenia wzwodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Niezbyt często</u> : ból, odczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, zmęczenie, nieprawidłowe samopoczucie, <u>Rzadko</u> : ból w klatce piersiowej, odczucie roztrzęsienia, astenia, rozdrażnienie <u>Częstość nieznana</u> : obrzęki obwodowe, złe samopoczucie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Niezbyt często</u> : obecność obcego ciała w oku

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem brynzolamidu 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 tego działania niepożądanego (patrz także punkt 4.2).

Brynzolamid Sandoz jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej, wchłanianym do krwi. Działania dotyczące żołądka i jelit, układu nerwowego, układu krwiotwórczego, nerek i metabolizmu są zazwyczaj związane ze stosowaniem inhibitorów anhidrazy węglanowej o działaniu ogólnym. Taki sam rodzaj działań niepożądanych może wystąpić po zastosowaniu miejscowym.

Podczas stosowania brynzolamidu w leczeniu wspomagającym terapię trawoprostem nie notowano 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 reakcje oczne, 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: preparaty przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, inhibitor anhidrazy węglanowej  
Kod ATC: S01EC04

#### Mechanizm działania

Anhidraza węglanowa (ang. carbonic anhydrase, CA) jest enzymem występującym w wielu tkankach organizmu, w tym także w oku. Katalizuje odwracalną reakcję uwodnienia dwutlenku węgla.

Hamowanie aktywności anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka zmniejsza wydzielanie cieczy wodnistej, przypuszczalnie przez spowolnienie powstawania jonów wodorowęglanowych, a w konsekwencji zmniejszenie transportu sodu i płynów. W wyniku tego zmniejsza się ciśnienie śródgałkowe, stanowiące główny czynnik ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i zmniejszenia pola widzenia w przebiegu jaskry. Brynzolamid jest inhibitorem anhidrazy węglanowej II (CA-II), przeważającego izoenzymu w oku, którego wartość  $IC_{50}$  (ang. half maximal inhibitory concentration) w warunkach *in vitro* wynosi 3,2 nM, a wartość  $K_i$  wobec CA-II wynosi 0,13 nM.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badaniu poddano działanie brynzolamidu obniżające ciśnienie śródgałkowe w terapii wspomagającej z trawoprostem (analogiem prostaglandyn). Po 4-tygodniowym stosowaniu trawoprostu, pacjentów z ciśnieniem śródgałkowym  $\geq 19$  mmHg przydzielono losowo do grupy otrzymującej dodatkowo brynzolamid lub tymolol. Średnie dobowe ciśnienie śródgałkowe 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 lekkie 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 taki lek(i). U pacjentów otrzymujących wcześniej produkty lecznicze obniżające 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 wartość IOP zmniejszyła się średnio o wartość do 5 mmHg wobec wartości wyjściowych. Spośród pacjentów otrzymujących miejscowo produkty lecznicze obniżające IOP (22 pacjentów), średnie wartości IOP nieznacznie zwiększały się wobec wartości wyjściowych w grupie brynzolamidu.

## 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 małe i zazwyczaj pozostają poniżej granicy oznaczalności (<7,5 ng/ml).

Wiązanie z białkami osocza nie jest znaczne (około 60%). Brynzolamid jest eliminowany głównie przez wydzielanie nerkowe (około 60%). Około 20% dawki wydalane jest w moczu w postaci metabolitu. Głównymi związkami stwierdzanymi w moczu są brynzolamid i N-dezetylobrynzolamid, a metabolity N-demetoksypropylowy 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  $\mu\text{M}$ ). N-dezetylobrynzolamid gromadził się w erytrocytach aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego w ciągu 20-28 tygodni (stężenia od 6 do 30  $\mu\text{M}$ ). 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  $\mu\text{M}$ . Stężenie brynzolamidu i jego metabolitu w erytrocytach w stanie stacjonarnym wynosiło, odpowiednio, od 22,0 do 46,1  $\mu\text{M}$  i od 17,1 do 88,6  $\mu\text{M}$ .

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 większym nasileniu zahamowanie całkowitej aktywności CA było silniejsze, choć było niższe niż 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 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 (od niewielkiego [około 5-6%] po podaniu dobowej dawki 2 mg/kg mc. do blisko 14% po podaniu dobowej dawki 18 mg/kg mc.) obserwowano u potomstwa matek otrzymujących brynzolamid doustnie. W okresie laktacji wartość NOEL (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  
Disodu edetynian  
Mannitol  
Karbomer 974P  
Tyloksapol  
Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny (do ustalenia pH)  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z LDPE o pojemności 5 i 10 ml, z kroplomierzem z LDPE i z zakrętką z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym (DROPTAINER).

Opakowania (tekturowe pudełka) zawierają butelki: 1x 5 ml, 3 x 5 ml i 1 x 10 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 22035

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.2014 r.

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

01.05.2017