

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brinzapt, 10 mg/ml, krople do oczu, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu.

Jedna kropla zawiera w przybliżeniu 309 mikrogramów brynzolamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każdy ml zawiesiny zawiera 0,1 mg benzalkoniowego chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Brinzapt jest wskazany w celu zmniejszenia podwyższonego ciśnienia śródgałkowego 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 z beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn (patrz także punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W przypadku stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, dawka wynosi jedną kroplę Brinzaptu do worka spojówkowego oka (lub oczu) dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów odpowiedź na leczenie może być lepsza po podaniu jednej kropli 3 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 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 ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) oraz u pacjentów z kwasicą hiperchloremiczną. Ponieważ brynzolamid i jego główny metabolit wydalone są głównie przez nerki, stosowanie produktu Brinzapt u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Brinzapt u niemowląt, dzieci i młodzieży poniżej 18 lat i nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1. Stosowanie produktu Brinzapt nie jest zalecane u niemowląt, dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Zaleca się uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powieki po zakropieniu. W taki sposób można zmniejszyć układowe wchłanianie produktów leczniczych podawanych do oka i ograniczyć ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Należy poinformować pacjenta, aby mocno wstrząsnął butelką przed użyciem. Jeśli po zdjęciu zakrętki pierścień gwarancyjny jest poluzowany, należy go usunąć przed zastosowaniem produktu leczniczego.

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i zawiesziny, należy uważać aby nie dotknąć powieki, okolic lub innych powierzchni końcówką kroplomierza. Należy poinformować pacjenta aby przechowywał butelkę dokładnie zamkniętą, jeśli nie jest używana.

W przypadku zmiany z innego produktu przeciwjaskrowego na Brinzapt, należy przerwać podawanie innego produktu i podawanie Brinzapt rozpocząć od następnego dnia.

Jeśli stosuje się więcej niż jeden produkt leczniczy podawany miejscowo do oczu, należy je podawać z co najmniej 5 minutową przerwą. Maści do oczu należy podawać jako ostatnie.

W przypadku pominięcia dawki, należy kontynuować leczenie podając kolejną dawkę zgodnie ze schematem. Nie należy przekraczać dawki jednej kropli do 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

Brinzapt jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej i mimo podawania miejscowego jest wchłaniany układowo. Podczas stosowania miejscowego mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych, które są typowe dla sulfonamidów. W przypadku wystąpienia objawów ciężkich reakcji lub nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Podczas stosowania doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej zgłaszano zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek, ze względu na potencjalne 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 życia. Pacjenci ze znaczną niedojrzałością kanalików nerkowych lub nieprawidłowościami powinni otrzymywać brynzolamid po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka ze względu na potencjalne ryzyko kwasicy metabolicznej.

Doustne inhibitory anhidrazy węglanowej mogą upośledzać zdolność do wykonywania prac wymagających zwiększonej uwagi i (lub) koordynacji ruchowej. Brinzapt jest wchłaniany układowo, a zatem zaburzenia te mogą wystąpić również po podaniu miejscowym.

Leczenie skojarzone

Istnieje możliwość wystąpienia efektu addycyjnego w odniesieniu do znanych układowych skutków zahamowania anhidrazy węglanowej u pacjentów otrzymujących doustny inhibitor anhidrazy węglanowej oraz Brinzapt. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu Brinzapt i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej i nie jest ono zalecane (patrz także punkt 4.5).

Działanie brynzolamidu oceniano głównie podczas jednoczesnego stosowania z tymololem w wspomagającym leczeniu jaskry. Dodatkowo działanie brynzolamidu zmniejszające ciśnienie śródgałkowe badano w leczeniu wspomagającym terapię trawoprostem – analogiem 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. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów i ściśle kontrolować ciśnienie śródgałkowe (IOP). 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 śródbłonna rogówki u pacjentów z uszkodzoną rogówką (szczególnie u pacjentów z małą liczbą komórek śródbłonna). Dotyczyło to szczególnie pacjentów noszących soczewki kontaktowe, u których nie przeprowadzono badań i u których zaleca się staranne monitorowanie podczas stosowania brynzolamidu, ponieważ inhibitory anhidrazy węglanowej mogą wpływać na stopień uwodnienia rogówki i stosowanie soczewek kontaktowych może zwiększać ryzyko dla rogówki. Zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów z uszkodzoną rogówką, np. pacjentów z cukrzycą lub dystrofią rogówki.

Odnotowano, że chlorek benzalkoniowy, powszechnie stosowany jako środek konserwujący w produktach okulistycznych, może powodować punktowate ubytki rogówki i/lub toksyczne wrzodziejące ubytki rogówki. Brinzapt zawiera chlorek benzalkoniowy. Należy starannie monitorować pacjentów u których często lub długotrwale występuje zespół suchego oka, lub mają uszkodzoną rogówkę.

Nie badano produktu Brinzapt u pacjentów noszących soczewki kontaktowe. Brinzapt zawiera chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie oczu i powoduje odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Należy poinformować pacjentów, aby usunąć soczewki kontaktowe przed zastosowaniem Brinzapt i odczekać co najmniej 15 minut po zakropieniu dawki przed ponownym ich założeniem.

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Brinzapt u niemowląt, dzieci i młodzieży poniżej 18 lat i nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specjalnych badań interakcji 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 miotykami lub agonistami receptorów adrenergicznych podczas skojarzonego leczenia przeciwjaskrowego.

Brynzolamid 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 Brinzapt należy rozważyć 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 przebiegające za pośrednictwem CYP_{3A4}. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, 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 lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania brynzolamidu u kobiet w ciąży lub ich liczba jest ograniczona. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu ogólnym (patrz także punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Brinzapt w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich środków zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Nie ustalono, czy brynzolamid lub jego metabolity przenikają do mleka matki po podaniu miejscowym do oka. Badania na zwierzętach wykazały minimalne przenikanie do mleka samic po podaniu doustnym.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt. Decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać lub wstrzymać leczenie produktem Brinzapt należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i z korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu brynzolamidu na płodność.

Nie przeprowadzono badań wpływu podawania brynzolamidu miejscowo do oka na płodność kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brinzapt wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przemijające niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz także punkt 4.8). Jeżeli po zakropieniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn musi odczekać, aż powróci ostrość widzenia.

Podane doustnie inhibitory anhidrazy węglanowej mogą upośledzać zdolność do wykonywania prac wymagających zwiększonej uwagi i (lub) koordynacji ruchowej (patrz także punkt 4.4 i punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem ponad 2 732 pacjentów otrzymujących brynzolamid w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z maleinianem tymololu 5 mg/ml, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zaburzenia smaku (6%) (smak gorzki lub nietypowy smak, patrz opis poniżej) i przemijające niewyraźne widzenie (5,4%) po zakropieniu, trwające od kilku sekund do kilku minut (patrz także punkt 4.7).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane oceniono jako związane z leczeniem, a ich częstość sklasyfikowano zgodnie z następującą konwencją:

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 ($< 1/10\ 000$)

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 raportów po wprowadzeniu brynzolamidu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane wg MedDRA
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, obniżenie nastroju, osłabienie popędu płciowego, koszmary senne, nerwowość <u>Rzadko</u> : bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Niezbyt często</u> : dysfunkcja ruchowa, amnezja, zawroty głowy, parestezje, bóle głowy <u>Rzadko</u> : zaburzenia pamięci, senność <u>Nieznana</u> : drgawki, zaburzenia czucia, brak smaku
Zaburzenia oka	<u>Często</u> : niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, ból oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, przekrwienie oka <u>Niezbyt często</u> : nadżerki rogówki, zapalenie rogówki, punktowate zapalenie rogówki, uszkodzenie rogówki, złogi w oku, zabarwienie rogówki, uszkodzenie nabłonka rogówki, zaburzenia nabłonka rogówki, zapalenie powiek, świąd oka, zapalenie spojówek, obrzęk oka, zapalenie gruczołów tarczokowych, oślepienie, światłowstręt, suchość oka, alergiczne zapalenie spojówek, skrzydlik, zabarwienie twardówki, niedomoga widzenia, dyskomfort w oku, nieprawidłowe czucie w oku, suche zapalenie spojówki i rogówki, torbiel podspojówkowa, przekrwienie spojówek, świąd powiek, obecność wydzieliny w oku, strupy na brzegach powiek, zwiększone łzawienie <u>Rzadko</u> : obrzęk rogówki, podwójne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia, fotopsja, osłabione czucie w oku, obrzęk okołoooczodołowy, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, zwiększona proporcja wielkości zagłębienia do wielkości tarczy nerwu wzrokowego <u>Częstość nieznana</u> : choroba rogówki, zaburzenia widzenia, alergica oka, utrata rzęs, choroba powiek, obrzęk powiek.
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Rzadko</u> : szумы uszne <u>Częstość nieznana</u> : zawroty głowy

Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często:</u> zapaść sercowo-oddechowa, bradykardia, kołatanie serca <u>Rzadko:</u> dławica piersiowa, nieregularna akcja serca <u>Częstość nieznana:</u> zaburzenia rytmu serca, tachykardia, nadciśnienie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, przyspieszona czynność serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często:</u> duszność, krwawienia z nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból krtani i gardła, podrażnienie gardła, kaszel związany z zaburzeniami górnych dróg oddechowych, katar, kichanie <u>Rzadko:</u> nadreaktywność oskrzeli, przekrwienie górnych dróg oddechowych, przekrwienie zatok, nieżyt nosa, kaszel, suchość błony śluzowej nosa <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 z oddawaniem wiatrów, częste wypróżnienia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niedoczulica jamy ustnej, mrowienie w jamie ustnej, suchość w ustach
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 i dróg moczowych	<u>Niezbyt często:</u> ból w nerce <u>Częstość nieznana:</u> częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Niezbyt często:</u> zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Niezbyt często:</u> ból, odczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, zmęczenie, nietypowe samopoczucie, <u>Rzadko:</u> ból w klatce piersiowej, uczucie roztrzęsienia, osłabienie, drażliwość <u>Częstość nieznana:</u> obrzęki obwodowe, złe samopoczucie,
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	<u>Niezbyt często:</u> uczucie obecności ciała obcego w oku

Opis niektórych działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym ogólnoustrojowym związanym ze stosowaniem brynzolamidu 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 efektu (patrz także punkt 4.2).

Brynzolamid jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej wchłanianym ogólnoustrojowo. Ze stosowaniem inhibitorów anhidrazy węglanowej o działaniu ogólnoustrojowym na ogół wiążą się działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, układu nerwowego, układu krwiotwórczego, zaburzenia ze strony nerek i zaburzenia metaboliczne. Podczas miejscowego stosowania inhibitorów anhidrazy węglanowej mogą występować działania niepożądane tego samego rodzaju, jak dotyczące inhibitorów anhidrazy węglanowej przyjmowanych doustnie.

Podczas stosowania brynzolamidu w leczeniu wspomagającym terapię trawoprostem nie obserwowano 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, u około 12,5 % pacjentów pediatrycznych zaobserwowano działania niepożądane, z których większość stanowiła nieciężkie, miejscowe działania niepożądane dotyczące oczu, takie jak przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, wydzielina z oczu i nasilone łzawienie (patrz również 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

4.9 Przedawkowanie

Nie zanotowano żadnego przypadku przedawkowania.

Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Mogą wystąpić zaburzenia równowagi elektrolitowej, rozwój kwasicy i ewentualne 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 i rozpadu kwasu węglowego.

Hamowanie aktywności anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, przypuszczalnie przez spowolnienie powstawania jonów wodorowęglanowych i w następstwie zmniejszenie transportu sodu i płynów. W wyniku tego zmniejsza się ciśnienie śródgałkowe (IOP), stanowiące główny czynnik ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i utraty pola widzenia w przebiegu jaskry. Brynzolamid jest inhibitorem anhidrazy węglanowej II (CA-II), izoenzymu przeważającego w oku, którego wartość IC₅₀ (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

Działanie obniżające ciśnienie śródgałkowe (IOP) uzyskiwane za pomocą brynzolamidu stosowanego w leczeniu wspomagającym terapię analogiem prostaglandyn - trawoprostem, było przedmiotem badań klinicznych. Po 4-tygodniowej terapii trawoprostem pacjenci, u których wartości IOP wynosiły > 19 mmHg, byli przydzielani losowo do grup otrzymujących terapię wspomagającą brynzolamidem

lub tymololem. U tych pacjentów obserwowano dodatkowo obniżenie średniego, dobowego IOP o 3,2 do 3,4 mmHg w grupie brynzolamidu i o 3,2 do 4,2 mmHg w grupie tymololu. Ogólna częstość występowania nieciężkich działań niepożądanych ze strony oka, dotyczących głównie objawów wskazujących na podrażnienie miejscowe, była większa w grupach otrzymujących brynzolamid/trawoprost. Zdarzenia te miały łagodne nasilenie i nie wpływały na ogólną częstość przerwania leczenia w prowadzonych badaniach (patrz także punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

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 lub leki. 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

Wchłanianie

Po podaniu miejscowym do oka brynzolamid wchłania się do krążenia ogólnego.

Dystrybucja

Ze względu na duże powinowactwo do CA-II, brynzolamid podlega znacznej dystrybucji do krwinek czerwonych (RBC) i wykazuje długi okres półtrwania w pełnej krwi (średnio około 24 tygodni).

Metabolizm

N-dezetylobrynzolamid, metabolit brynzolamidu powstający u człowieka, 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%).

Eliminacja

Brynzolamid jest eliminowany głównie przez nerki (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-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 dzień 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 (stężenia od 6 do 30 μM). Zahamowanie całkowitej aktywności CA w erytrocytach wynosiło w stanie stacjonarnym około 70-75%.

Niewydolność nerek

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 większym nasileniu zahamowanie całkowitej aktywności CA było silniejsze, choć było niższe niż 90% wartości w stanie stacjonarym.

W badaniu dotyczącym miejscowego podawania do oka, stężenie brynzolamidu w stanie stacjonarym 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 nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania rakotwórczego.

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, 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, roztwór
Mannitol
Poloksamer 407
Karbomer 974P
Sodu chlorek
Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek 5N
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o objętości 10 ml z LDPE, z kropłomierzem z LDPE i z zakrętką z PP lub z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym zawierająca 5 ml białej, jednorodnej zawiesiny.

Opakowanie zawiera 1 x 5 ml lub 3 x 5 ml butelki.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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