

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brinzolamide Genoptim, 10 mg/mL, krople do oczu, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu.
Jedna kropla zawiera około 309 mikrogramów brynzolamidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy mL zawiesiny zawiera 0,1 mg benzalkoniowego chlorku.
Jedna kropla zawiera w przybliżeniu 3,1 mikrograma benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina.

Biała jednorodna zawiesina.

pH: 7,1 – 7,9

Osmolalność: 270-320 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Brinzolamide Genoptim jest wskazany do obniżania podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadku:

- nadciśnienia ocznego
- jaskry z otwartym kątem przesączania

w monoterapii u pacjentów dorosłych niereagujących na leczenie beta-adrenolitykami lub u pacjentów dorosłych, u których beta-adrenolityki są przeciwwskazane oraz w leczeniu skojarzonym 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 skojarzonym, Brinzolamide Genoptim podaje się dwa razy na dobę po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Niektórzy pacjenci mogą lepiej reagować, kiedy produkt jest podawany trzy razy na dobę po jednej kropli.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania brynzolamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) lub u pacjentów z kwasica hiperchloremiczną. Ponieważ brynzolamid i jego główny metabolit są wydalane przede wszystkim przez nerki, stosowanie produktu Brinzolamide Genoptim u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania brynzolamidu 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 stosowania produktu Brinzolamide Genoptim u niemowląt, dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Po podaniu produktu zaleca się uciśnięcie okolicy kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powiek. Takie postępowanie może zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe produktów leczniczych podawanych do oka i ograniczyć ogólne działania niepożądane.

Należy poinformować pacjenta, aby silnie wstrząsnął butelkę przed użyciem. Jeśli po zdjęciu zakrętki pierścienia gwarancyjny jest luźny, należy go usunąć przed użyciem produktu.

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i zawiesziny zawartej w butelce, należy uważać, by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni. Pacjenta należy poinstruować, że butelka powinna być dokładnie zamknięta, kiedy nie jest używana.

W przypadku zamiany innego leku przeciwjaskrowego podawanego do oczu na brynzolamid, należy przerwać jego stosowanie i rozpocząć podawanie brynzolamidu od następnego dnia.

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden okulistyczny produkt leczniczy podawany miejscowo, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę przed podaniem kolejnego produktu leczniczego. Maści do oczu powinny być stosowane na końcu.

W przypadku pominięcia dawki leku, leczenie należy kontynuować podając kolejną dawkę zgodnie ze schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki większej niż jedna kropla 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.
- Nadwrażliwość na sulfonamidy (patrz także punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Kwasica hiperchloremiczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Efekty działania ogólnoustrojowego

Brinzolamide Genoptim jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej i wchłania się ogólnoustrojowo, mimo iż jest podawany miejscowo. Podczas stosowania miejscowego mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych, które są typowe dla sulfonamidów, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN). Przepisując produkt leczniczy pacjentom należy

poinformować ich o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować pacjentów pod kątem reakcji skórnych. W przypadku wystąpienia objawów ciężkich reakcji niepożądanych lub nadwrażliwości, należy natychmiast zakończyć stosowanie brynzolamidu.

Odnotowano przypadki zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej w związku ze stosowaniem doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności nerek w związku z możliwością wystąpienia kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania brynzolamidu u wcześniaków (w wieku ciążowym poniżej 36 tygodni) oraz noworodków w wieku poniżej 1 tygodnia życia. Ze względu na możliwe ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej, u pacjentów ze znaczną niedojrzałością kanalików nerkowych lub ich nieprawidłowościami, brynzolamid powinno stosować się wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Doustne inhibitory anhidrazy węglanowej mogą upośledzać zdolność wykonywania prac wymagających zwiększonej uwagi i (lub) koordynacji ruchowej. Brinzolamide Genoptim jest wchłaniany ogólnoustrojowo i dlatego zaburzenia te mogą wystąpić także podczas podawania miejscowego.

Leczenie skojarzone

U pacjentów otrzymujących doustny inhibitor anhidrazy węglanowej i brynzolamid istnieje możliwość wystąpienia efektu addycyjnego w odniesieniu do znanych układowych skutków zahamowania anhidrazy węglanowej. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu Brinzolamide Genoptim z doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej i nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania (patrz także punkt 4.5).

Oceny brynzolamidu dokonano przede wszystkim podczas jednoczesnego podawania z tymololem w leczeniu skojarzonym jaskry. Dodatkowo, przeprowadzono badania oceniające wpływ brynzolamidu na zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w leczeniu skojarzonym z analogiem prostaglandyn - trawoprostem. Brak długookresowych danych dotyczących stosowania brynzolamidu w leczeniu skojarzonym z trawoprostem (patrz także punkt 5.1).

Doświadczenia ze stosowania brynzolamidu w leczeniu pacjentów chorych na jaskrę pseudoeksfoliacyjną lub barwnikową są ograniczone. Podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność; zaleca się również ściśle kontrolowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania brynzolamidu u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania i jego stosowanie u tych pacjentów nie jest zalecane.

Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwego wpływu brynzolamidu na czynność śródbłonna rogówki u pacjentów z uszkodzoną rogówką (szczególnie u pacjentów z małą liczbą komórek śródbłonna). Dotyczy to przede wszystkim pacjentów noszących soczewki kontaktowe, u których nie przeprowadzono badań. Zaleca się ściśle kontrolowanie tych pacjentów podczas stosowania produktu brynzolamid, ponieważ inhibitory anhidrazy węglanowej mogą wpływać na stopień uwodnienia rogówki a noszenie soczewek kontaktowych może zwiększać ryzyko dotyczące rogówki. Zaleca się staranne kontrolowanie stanu pacjentów z uszkodzeniem rogówki, takich jak pacjenci z cukrzycą lub dystrofią rogówki.

Odnotowano, że benzalkoniowy chlorek, który jest powszechnie stosowany jako środek konserwujący w produktach okulistycznych, może powodować punktową keratopatię i/lub toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Ponieważ Brinzolamide Genoptim zawiera benzalkoniowy chlorek, wymagane jest staranne monitorowanie pacjentów u których występuje zespół suchego oka lub jest uszkodzona rogówka, a którzy często lub długotrwale stosują ten produkt.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Brinzolamide Genoptim u pacjentów, którzy noszą soczewki kontaktowe. Produkt leczniczy Brinzolamide Genoptim zawiera benzalkoniowy chlorek, który może powodować podrażnienie oczu i zmieniać zabarwienie soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Pacjentów należy poinformować o konieczności zdjęcia miękkich soczewek kontaktowych przed zakropieniem i odczekania przynajmniej 15 minut od momentu zakropienia produktu Brinzolamide Genoptim do ponownego założenia soczewek kontaktowych.

Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwości wystąpienia efektu odbicia po zaprzestaniu leczenia brynzolamidem; efekt działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe powinien utrzymywać się przez 5–7 dni.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania brynzolamidu u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 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 prowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji produktu Brinzolamide Genoptim z innymi produktami leczniczymi. W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania brynzolamidu z analogami prostaglandyn i tymololem, w postaci produktów okulistycznych, nie stwierdzono niekorzystnych interakcji. Nie dokonano oceny związku między brynzolamidem a miotykami lub agonistami adrenergicznymi w leczeniu skojarzonym jaskry.

Brinzolamide Genoptim zawiera substancję czynną, która jest inhibitorem anhidrazy węglanowej i mimo że produkt jest podawany miejscowo, wchłania się ogólnoustrojowo. Podczas stosowania doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej zgłaszano przypadki zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Należy brać pod uwagę możliwość występowania takich interakcji u pacjentów otrzymujących Brinzolamide Genoptim

Do izoenzymów cytochromu P-450 odpowiedzialnych za metabolizm brynzolamidu należą: CYP3A4 (główny), CYP2A6, CYP2C8 i CYP2C9. Należy spodziewać się, że inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol, itrakonazol, klotrymazol, rytonawir i troleandomycyna będą hamować metabolizm brynzolamidu przebiegający przy udziale CYP3A4. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4. Kumulacja brynzolamidu jest jednak mało prawdopodobna, ponieważ wydalanie nerkowe stanowi główną drogę eliminacji. Brynzolamid nie jest inhibitorem izoenzymów cytochromu P-450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących miejscowego stosowania brynzolamidu do oka u kobiet w okresie ciąży lub są one ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość po podaniu ogólnym (patrz także punkt 5.3). Brinzolamide Genoptim nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz 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 ludzkiego po podaniu miejscowym do oka.

W badaniach na zwierzętach, po podaniu doustnym, stwierdzono przenikanie minimalnych ilości brynzolamidu do mleka.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt. Decyzja o przerwaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu (całkowitym lub czasowym) stosowania brynzolamidu musi zostać podjęta po uwzględnieniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano wpływu brynzolamidu na płodność. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ brynzolamidu podawanego miejscowo do oka na płodność człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz także punkt 4.8). Jeżeli po zakropieniu wystąpi niewyraźne widzenie, przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyn, pacjent musi poczekać, do momentu odzyskania ostrości widzenia.

Doustne inhibitory anhidrazy węglanowej mogą zaburzać zdolność wykonywania prac wymagających zwiększonej uwagi i (lub) koordynacji ruchowej (patrz także punkt 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych obejmujących 2732 pacjentów leczonych brynzolamidem w monoterapii lub w skojarzeniu z maleinianem tymololu 5 mg/mL najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia smaku (6,0%) (smak gorzki lub nietypowy, patrz opis poniżej) i przejściowe niewyraźne widzenie (5,4%) po zakropieniu, trwające od kilku sekund do kilku minut (patrz także punkt 4.7).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas stosowania brynzolamidu w postaci kropli do oczu, zawiesiny 10 mg/mL, obserwowano następujące działania niepożądane, które sklasyfikowano zgodnie z poniższą konwencją: 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 ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane umieszczone w obrębie każdej kategorii określającej częstość ich występowania wymieniono w kolejności od najcięższych do najłagodniejszych. Dane o działaniach niepożądanych uzyskano z badań klinicznych i ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin wg MedDRA (v.15.1)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często: zapalenie nosa i gardła, zapalenie gardła, zapalenie zatok Częstość nieznana: nieżyt nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie stężenia chlorków we krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana: nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana: zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: apatia, depresja, nastrój depresyjny, osłabienie libido, koszmary senne, nerwowość Rzadko: bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: dysfunkcja ruchowa, amnezja, zawroty głowy, parestezje, ból głowy Rzadko: zaburzenia pamięci, senność Częstość nieznana: drżenie, upośledzenie czucia, brak smaku
Zaburzenia oka	Często: niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, ból oka,

	<p>uczucie obecności ciała obcego w oku, przekrwienie oka</p> <p>Niezbyt często: 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 tarczkowych, oślepienie, światłowstręt, suchość oka, alergiczne zapalenie spojówek, skrzydlik, zabarwienie twardówki, astenopia, dyskomfort w oku, nieprawidłowe czucie w oku, zespół suchego oka (<i>keratoconjunctivitis sicca</i>), torbiel podspojówkowa, przekrwienie spojówek, świąd powiek, obecność wydzieliny w oku, strupy na brzegach powiek, zwiększone łzawienie</p> <p>Rzadko: obrzęk rogówki, podwójne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia, fotopsja, osłabione czucie w oku, obrzęk okołoczołowy, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwiększenie wartości współczynnika zagłębienie/tarcza nerwu wzrokowego (<i>ang. cup/disc ratio, C/D ratio</i>)</p> <p>Częstość nieznana: choroba rogówki, zaburzenia widzenia, alergia oka, utrata rzęs, choroba powiek, rumień powiek</p>
Zaburzenia ucha i błędnika	<p>Rzadko: szum w uszach</p> <p>Częstość nieznana: zawroty głowy</p>
Zaburzenia serca	<p>Niezbyt często: ostre zaburzenia sercowo-oddechowe, bradykardia, kołatanie serca</p> <p>Rzadko: dławica piersiowa, nieregularna akcja serca</p> <p>Częstość nieznana: zaburzenia rytmu serca, tachykardia, nadciśnienie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, zwiększenie częstości akcji serca</p>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p>Niezbyt często: duszność, krwawienia z nosa, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, ból krtani i gardła, podrażnienie gardła, zespół kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi (<i>upper airway cough syndrome, UACS</i>), katar, kichanie</p> <p>Rzadko: nadreaktywność oskrzeli, przekrwienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej zatok, nieżyt nosa, kaszel, suchość błony śluzowej nosa</p> <p>Częstość nieznana: astma</p>
Zaburzenia żołądka i jelit	<p>Często: zaburzenia smaku</p> <p>Niezbyt często: zapalenie przełyku, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, dyskomfort w żołądku, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, częste wypróżnienia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, upośledzenie czucia w obrębie jamy ustnej, parestezje w jamie ustnej, suchość błony śluzowej jamy ustnej</p>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p>Częstość nieznana: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby</p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p>Niezbyt często: wysypka, wysypka plamkowo-grudkowata, uczucie napięcia skóry</p> <p>Rzadko: pokrzywka, łysienie, uogólniony świąd</p> <p>Częstość nieznana: zapalenie skóry, rumień, zespół Stevensa-Johnsona (SJS)/ toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4)</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>Niezbyt często: ból pleców, skurcze mięśni, bóle mięśni</p> <p>Częstość nieznana: bóle stawów, bóle kończyn</p>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>Niezbyt często: ból nerek</p> <p>Częstość nieznana: częstomocz</p>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<p>Niezbyt często: zaburzenia erekcji</p>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>Niezbyt często: ból, dyskomfort w klatce piersiowej, zmęczenie, nietypowe samopoczucie</p> <p>Rzadko: ból w klatce piersiowej, uczucie roztrzęsienia, osłabienie,</p>

	drażliwość Częstość nieznana: obrzęki obwodowe, złe samopoczucie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często: uczucie obecności ciała obcego w oku

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia smaku (gorzki lub nietypowy smak w jamie ustnej po zakropleniu) były najczęściej zgłaszanym ogólnoustrojowym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem brynzolamidu w badaniach klinicznych. Ich przyczyną jest prawdopodobnie przedostanie się kropli do oczu do nosogardzieli przez kanał nosowo-łzowy. Zatkanie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powieki po zakropleniu może pomóc zmniejszyć częstość występowania tego działania niepożądanego (patrz także punkt 4.2).

Brinzolamide Genoptim jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej, który jest wchłaniany ogólnoustrojowo. Stosowanie inhibitorów anhidrazy węglanowej podawanych ogólnoustrojowo na ogół związane jest z występowaniem działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit, układu nerwowego, układu krwiotwórczego, z zaburzeniami dotyczącymi nerek i zaburzeniami metabolicznymi. Podczas miejscowego stosowania inhibitorów anhidrazy węglanowej mogą wystąpić działania jak te obserwowane podczas stosowania doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Podczas stosowania brynzolamidu w leczeniu skojarzonym z trawoprostem nie obserwowano żadnych niespodziewanych działań niepożądanych. Działania niepożądane związane z prowadzoną terapią skojarzoną były takie same jak odnotowywane podczas stosowania każdej z substancji czynnych osobno.

Dzieci i młodzież

W przeprowadzonych u niewielkiej grupy krótkotrwałych badaniach klinicznych, u około 12,5% pacjentów pediatrycznych obserwowano działania niepożądane, z czego większość stanowiły miejscowe, nieciężkie działania niepożądane dotyczące oka, takie jak przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, wydzielina z oka, zwiększone 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
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania.

Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Może dojść do wystąpienia zaburzeń równowagi elektrolitowej, rozwoju kwasicy, a także ewentualnych działań niepożądanych ze strony układu nerwowego. Należy kontrolować stężenia elektrolitów w surowicy (zwłaszcza stężenie potasu) oraz wartości pH krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Anhydraza węglanowa (*ang. carbonic anhydrase, CA*) jest enzymem znajdującym się w wielu tkankach organizmu, łącznie z okiem. Anhydraza węglanowa katalizuje przebieg odwracalnej reakcji obejmującej hydratację dwutlenku węgla i dehydratację kwasu węglowego.

Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, przypuszczalnie poprzez spowolnienie wytwarzania jonów wodorowęglanowych i w następstwie tego zmniejszenie transportu sodu i płynów. Wynikiem tego jest zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (*ang. intraocular pressure, IOP*), co stanowi główny czynnik ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego oraz utraty pola widzenia w przebiegu jaskry. Brynzolamid jest inhibitorem anhidrazy węglanowej II (CA-II), izoenzymu przeważającego w oku, dla którego wartości IC_{50} oraz K_i , in vitro, wynoszą odpowiednio 3,2 nM i 0,13 nM.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Efekt działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe uzyskiwanego za pomocą brynzolamidu stosowanego w leczeniu skojarzonym z analogiem prostaglandyn, trawoprostem, było przedmiotem badań klinicznych. Po czterotygodniowym leczeniu trawoprostem pacjenci, u których wartości IOP wynosiły ≥ 19 mmHg, zostali losowo przydzieleni do grup leczonych dodatkowo brynzolamidem lub tymololem. U pacjentów tych obserwowano dodatkowe obniżenie średniego dobowego IOP o 3,2 do 3,4 mmHg w grupie pacjentów otrzymujących dodatkowo brynzolamid i o 3,2 do 4,2 mmHg w grupie pacjentów otrzymujących dodatkowo tymolol. Ogólna częstość występowania nieciężkich działań niepożądanych dotyczących oka związanych głównie z miejscowym podrażnieniem, była większa w grupie pacjentów otrzymujących brynzolamid/trawoprost. Zdarzenia te miały łagodne nasilenie i nie wpływały na ogólną częstość przerwania leczenia w prowadzonych badaniach (patrz także punkt 4.8).

Badanie kliniczne z zastosowaniem brynzolamidu przeprowadzono w grupie 32 dzieci w wieku poniżej 6 lat, u których rozpoznano jaskrę lub nadciśnienie oczne. U niektórych pacjentów nie stosowano wcześniej żadnego leczenia obniżającego IOP, podczas gdy u innych stosowano produkty lecznicze obniżające IOP. U pacjentów stosujących wcześniej produkty lecznicze obniżające IOP nie wymagano zaprzestania stosowania tych produktów do czasu rozpoczęcia leczenia brynzolamidem w monoterapii.

Wśród pacjentów, u których nie stosowano wcześniej żadnego leczenia obniżającego IOP (10 pacjentów), skuteczność brynzolamidu była podobna do obserwowanej wcześniej u dorosłych; średnie obniżenie IOP w stosunku do wartości początkowych wynosiło do 5 mmHg. Wśród pacjentów stosujących miejscowe produkty lecznicze obniżające IOP (22 pacjentów) w grupie leczonej brynzolamidem odnotowano nieznaczne zwiększenie średniego IOP w stosunku do wartości początkowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu miejscowym do oka brynzolamid wchłania się do krążenia ogólnoustrojowego. Ze względu na duże powinowactwo do CA-II brynzolamid w znacznym stopniu przenika do erytrocytów i wykazuje długi okres półtrwania w pełnej krwi (średnio około 24 tygodnie). U ludzi powstaje metabolit N-dezetylobrynzolamid, który również wiąże się z CA i gromadzi się w erytrocytach. W obecności brynzolamidu metabolit ten wiąże się głównie z CA-I. Stężenia brynzolamidu i N-dezetylobrynzolamidu w osoczu są niskie i na ogół pozostają poniżej granicy oznaczalności (<7,5 ng/mL).

Wiązanie leku z białkami osocza jest nieznaczne (około 60%). Brynzolamid jest wydalany głównie przez nerki (w około 60%). Około 20% dawki wydalane jest z moczem w postaci metabolitów. Głównymi związkami stwierdzanymi w moczu są brynzolamid i N-dezetylobrynzolamid a metabolity N-demetoksypropylowy i O-demetylowy znajdują się w śladowych ilościach (<1%).

W badaniu farmakokinetycznym, w którym zdrowym ochotnikom podawano doustnie kapsułki zawierające 1 mg brynzolamidu dwa razy na dobę przez okres nie dłuższy niż 32 tygodnie, mierzono aktywność CA w erytrocytach w celu określenia stopnia ogólnoustrojowego zahamowania aktywności CA.

Wysycenie brynzolamidem CA-II w erytrocytach następowało w ciągu 4 tygodni (stężenia w erytrocytach wynosiły około 20 μM). N-dezetylobrynzolamid gromadził się w erytrocytach do osiągnięcia stanu stacjonarnego w ciągu 20–28 tygodni, osiągając stężenia w zakresie od 6 do 30 μM . Zahamowanie całkowitej aktywności CA w erytrocytach w stanie stacjonarnym wynosiło około 70–75%.

Pacjentom z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 60 mL/min) podawano doustnie 1 mg brynzolamidu dwa razy na dobę przez okres nie dłuższy niż 54 tygodnie. Stężenia brynzolamidu w erytrocytach w 4. tygodniu przyjmowania leku mieściły się w zakresie od około 20 do 40 μM . W stanie stacjonarnym stężenia brynzolamidu i jego metabolitu w erytrocytach wynosiły odpowiednio od 22,0 do 46,1 μM i od 17,1 do 88,6 μM .

Wraz ze zmniejszaniem klirensu kreatyniny zwiększały się stężenia N-dezetylobrynzolamidu i obniżała się całkowita aktywność CA w erytrocytach, natomiast stężenie brynzolamidu w erytrocytach i aktywność CA-II pozostawały niezmiennione. U pacjentów z najbardziej zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek, zahamowanie całkowitej aktywności CA było silniejsze, choć było niższe niż 90% wartości w stanie stacjonarnym.

W badaniu dotyczącym miejscowego podawania do oka, stężenia brynzolamidu oznaczane w erytrocytach w stanie stacjonarnym były podobne do stężeń uzyskiwanych w badaniu po podaniu doustnym, jednak stężenia N-dezetylobrynzolamidu były mniejsze. Aktywność anhidrazy węglanowej wynosiła w przybliżeniu 40–70% aktywności mierzonej przed rozpoczęciem podawania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne oparte na wynikach 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 wynoszących do 6 mg/kg mc./dobę (125 razy większych od zalecanej dawki stosowanej u ludzi w okulistyce) nie ujawniły żadnego wpływu na rozwój płodów, mimo znaczącej toksyczności dla matek. W podobnych badaniach prowadzonych na szczurach wykazano niewielkie zmniejszenie kostnienia czaszki i mostka u płodów samic otrzymujących brynzolamid w dawce 18 mg/kg mc./dobę (375 razy większej od zalecanej dawki stosowanej u ludzi w okulistyce), ale nie po podaniu dawki 6 mg/kg mc./dobę. Obserwowane zmiany występowały przy podawaniu brynzolamidu w dawkach powodujących kwasicę metaboliczną oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała samic i 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 dawki 2 mg/kg mc./dobę do niemal 14% po podaniu dawki 18 mg/kg mc./dobę. W okresie laktacji dawka, przy której nie obserwowano żadnych działań niepożądanych u potomstwa wynosiła 5 mg/kg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek, roztwór
Mannitol
Karbomer 974P
Poloksamer 407
Disodu edetynian
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek 5N (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 4 tygodnie

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i z zakrętką z PP lub HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku

Tekturowe pudełka zawierają 1, 3 lub 6 butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22843

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.12.2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.12.2020

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

11.07.2022