

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Bravis 10 mg/ml kapi za oko, suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedan ml suspenzije sadrži približno 0,1 mg benzalkonijeva klorida

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, suspenzija.

Bijela homogena suspenzija, pH vrijednosti 7.1-7.9 i osmolalnosti 270-320 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Bravis je indiciran za snižavanje povišenog intraokularnog tlaka kod:

- očne hipertenzije
- glaukoma otvorenog kuta

kao monoterapija u odraslih bolesnika koji ne reagiraju na beta-blokatore ili u kojih su beta-blokatori kontraindicirani, ili kao dodatna terapija uz beta-blokatore ili analoge prostaglandina (vidjeti također dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kada se daje kao monoterapija ili dodatna terapija, doza je jedna kap lijeka Bravis u vrećicu spojnice oboljelog oka (očiju) dvaput dnevno. Neki bolesnici bolje reagiraju na primjenu jedne kapi tri puta dnevno.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Bravis nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre te se stoga primjena kod tih bolesnika ne preporučuje.

Oštećenje funkcije bubrega

Bravis nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) niti u bolesnika s hiperkloremičnom acidozom. Budući da se brinzolamid i njegov glavni metabolit

izlučuju uglavnom putem bubrega, Bravis je kontraindiciran kod takvih bolesnika (vidjeti također dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bravis u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8. i 5.1. Bravis se ne preporučuje za primjenu u dojenčadi, djece i adolescenata.

Način primjene

Za oko.

Nakon ukapavanja preporučuje se nazolakrimalna okluzija ili lagano zatvaranje vjeđa. Na taj se način može smanjiti sistemska apsorpcija lijekova primijenjenih u oko, što rezultira smanjenjem sistemskih nuspojava.

Preporučite bolesniku da dobro protrese bočicu prije primjene. Nakon skidanja zatvarača, ukoliko je zaštitni obruč s evidencijom otvaranja klimav, uklonite ga prije primjene lijeka.

Da bi se spriječila kontaminacija vrha kapaljke i suspenzije, potrebno je paziti da se vrhom kapaljke ne dotiču vjeđe, okolna područja ili druge površine. Preporučite bolesniku da bočicu drži dobro zatvorenom kada se ne koristi.

Kada drugi oftalmološki lijek za liječenje glaukoma zamjenjujete lijekom Bravis, prekinite terapiju drugim lijekom, a zatim sljedećeg dana započnite terapiju lijekom Bravis.

Ako se primjenjuje više od jednog oftalmološkog lijeka za lokalnu primjenu, lijekovi se moraju primijeniti s najmanje 5 minuta razmaka. Masti za oko se moraju primjenjivati posljednje.

Ako se preskoči jedna doza, liječenje se mora nastaviti sa sljedećom dozom kako je planirano. Doza ne smije biti više od jedne kapi u oboljelo oko (oči) tri puta dnevno.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- poznata preosjetljivost na sulfonamide (vidjeti također dio 4.4.).
- teško oštećenje funkcije bubrega.
- hiperkloremična acidoza.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sistemske učinci

Bravis je sulfonamidni inhibitor karboanhidraze i premda se primjenjuje lokalno, apsorbira se sistemski. Isti tip nuspojava lijeka koje se povezuju sa sulfonamidima može se pojaviti kod lokalne primjene, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Kod propisivanja pacijente treba uputiti na znakove i simptome te pomno pratiti radi pojave kožnih reakcija. Ako se primijete znakovi ozbiljnih reakcija ili preosjetljivost, potrebno je odmah prekinuti terapiju Bravisom.

Acidobazni poremećaji zabilježeni su kod oralnih inhibitora karboanhidraze. Primijeniti s oprezom kod bolesnika kod kojih postoji rizik od poremećaja funkcije bubrega zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze (vidjeti dio 4.2.).

Primjena brinzolamida nije ispitivana kod nedonoščadi (manje od 36 tjedana gestacijske dobi) ili mlađih od 1 tjedna starosti. Bolesnici s nerazvijenim ili abnormalnim renalnim tubulima smiju primiti brinzolamid tek nakon pažljive procjene rizika i koristi zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze.

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu umanjiti sposobnost obavljanja zadaća koje zahtijevaju pribranost i/ili tjelesnu koordinaciju. Bravis se apsorbira sistemski te su stoga ti učinci mogući i pri lokalnoj primjeni.

Istodobna terapija

Postoji mogućnost aditivnog učinka na poznate sistemske učinke inhibicije karboanhidraze u bolesnika koji primaju oralni inhibitor karboanhidraze i Bravis. Istodobna primjena brinzolamida i oralnih inhibitora karboanhidraze nije ispitivana te se stoga ne preporučuje (vidjeti također dio 4.5.).

Brinzolamid je primarno evaluiran u kombiniranoj terapiji glaukoma uz istodobno primjenjivan timolol. Dodatno je ispitivan utjecaj brinzolamida na snižavanje IOT-a kao dodatne terapije s analogom prostaglandina travoprostom. Nisu dostupni dugoročni podaci o primjeni brinzolamida kao dodatne terapije s travoprostom (vidjeti također dio 5.1.).

Iskustva primjene brinzolamida u liječenju bolesnika s pseudoeksfolijativnim glaukomom ili pigmentnim glaukomom su ograničena. Potreban je oprez u liječenju ovih bolesnika, te se preporučuje pomno praćenje intraokularnog tlaka (IOT). Brinzolamid nije ispitivan kod bolesnika s glaukomom uskog kuta, te se njegova primjena ne preporučuje kod ovih bolesnika.

Moguća uloga brinzolamida na funkciju endotela rožnice nije istraživana kod bolesnika s oštećenjem rožnice (osobito kod bolesnika s malim brojem stanica endotela). Posebno, u ispitivanjima nisu sudjelovali bolesnici koji nose kontaktne leće, stoga se preporučuje pažljivo praćenje tih bolesnika kod primjene brinzolamida, jer inhibitori karboanhidraze mogu utjecati na vlažnost rožnice i nošenje kontaktnih leća kod njihove primjene može povećati rizik za rožnicu. Kod bolesnika s oštećenjem rožnice, npr. kod bolesnika s diabetes mellitusom ili distrofijom rožnice, preporučuje se pažljivo praćenje.

Bravis sadrži benzalkonijev klorid koji se uobičajeno primjenjuje kao konzervans u oftalmološkim preparatima. Benzalkonijev klorid može izazvati iritaciju oka, simptome suhog oka te utjecati na suzni film i površinu rožnice. Mora se koristiti s oprezom u bolesnika sa suhim okom i u uvjetima u kojima je oštećena rožnica.

Potrebno je pomno praćenje bolesnika kod dugotrajne primjene.

Brinzolamid nije ispitivan kod bolesnika koji nose kontaktne leće, no meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Treba izbjegavati kontakt s mekim kontaktnim lećama. Bolesnike se mora upozoriti da izvade kontaktne leće prije primjene lijeka Bravis i da pričekaju najmanje 15 minuta nakon ukapavanja prije ponovnog stavljanja leća.

Potencijalni povratni (rebound) učinci nakon prestanka liječenja lijekom Bravis nisu ispitivani; očekivani učinak smanjenja IOT-a je 5-7 dana.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bravis u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene, te se njegova primjena u dojenčadi, djece i adolescenata ne preporučuje.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Studije o specifičnim interakcijama lijeka Bravis s drugim lijekovima nisu provedene.

U kliničkim studijama u kojima je brinzolamid primjenjivan istodobno s analogima prostaglandina i oftalmološkim pripravcima timolola, nisu zabilježene neželjene interakcije. Tijekom dodatne terapije

glaukoma brinzolamid kapima i mioticima ili adrenergičkim agonistima nije praćeno njihovo međusobno djelovanje.

Bravis je inhibitor karboanhidraze i premda se primjenjuje lokalno, apsorbira se sistemski. Acidobazni poremećaji zabilježeni su s oralnim inhibitorima karboanhidraze. U bolesnika koji primjenjuju Bravis mora se uzeti u obzir mogućnost interakcija.

Izoenzimi citrokroma P-450, koji su odgovorni za metabolizam brinzolamida su CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2C8 i CYP2C9. Očekivano je da inhibitori CYP3A4 kao što su ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir i troleandomicin inhibiraju metabolizam brinzolamida preko CYP3A4. Kod istodobne primjene CYP3A4 inhibitora preporučuje se oprez. Ipak, akumulacija brinzolamida se ne očekuje s obzirom da je renalna eliminacija glavni put. Brinzolamid nije inhibitor citrokrom P-450 izoenzima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni oftalmološkog brinzolamida u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon sistemske primjene (vidjeti također dio 5.3.).

Ne preporučuje se koristiti Bravis tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se brinzolamid/metaboliti u majčino mlijeko nakon lokalne primjene u oko. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje minimalnih količina brinzolamida u majčino mlijeko nakon oralne primjene.

Rizik za novorođenče/dojenče ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od liječenja lijekom Bravis uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama provedena s brinzolamidom nisu pokazala utjecaj na plodnost. Nisu provedena ispitivanja procjene utjecaja brinzolamida primijenjenog lokalno u oko na plodnost u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brinzolamid ima minimalan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Prolazno zamućenje vida ili druge smetnje vida mogu imati utjecaj na upravljanje vozilima ili strojevima (vidjeti također dio 4.8.). Ako dođe do zamućenja vida nakon primjene, potrebno je pričekati da se vid razbistri, prije upravljanja vozilima ili strojevima.

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu utjecati na sposobnost obavljanja radnji koje zahtijevaju pribranost i/ili tjelesnu koordinaciju (vidjeti također dio 4.4. i dio 4.8.).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim studijama koje su uključile 2732 bolesnika liječenih brinzolamidom, kao monoterapija ili dodatna terapija s timolol maleatom 5 mg/ml najčešće zabilježene nuspojave povezane s terapijom bile su:

disgeuzija (6,0%) (gorak ili neobičan okus, vidjeti opis niže) i privremeno zamagljen vid (5,4%) nakon ukapavanja, u trajanju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta (vidjeti također dio 4.7.).

Tablični prikaz nuspojava

Niže navedene nuspojave zabilježene su s brinzolamidom 10 mg/ml kapi za oko, suspenzijom i razvrstane su prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave su zabilježene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim spontanijama prijavama.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	MedDRA preporučeni pojam
Infekcije i infestacije	Manje često	Nazofaringitis, faringitis, sinusitis
	Nepoznato	Rinitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Smanjenje broja crvenih krvnih stanica, povećanje razine klorida u krvi
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Apatija, depresija, potištenost, smanjen libido, noćne more, nervoza
	Rijetko	Nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Poremećaj motorike, amnezija, omaglica, parestezije, glavobolja
	Rijetko	Zaboravljivost, somnolencija
	Nepoznato	Tremor, hipoestezija, ageuzija
Poremećaji oka	Često	Zamagljen vid, iritacija oka, bol u oku, osjećaj stranog tijela u oku, hiperemija oka
	Manje često	Erozija rožnice, keratitis, punktiformni keratitis, keratopatija, depoziti u oku, obojenje rožnice, defekt epitela rožnice, poremećaj epitela rožnice, blefaritis, svrbež oka, konjunktivitis, oticanje oka, meibomianitis, blještavilo pred očima, fotofobija, suho oko, alergijski konjunktivitis, pterigij, skleralna pigmentacija, astenopija, nelagodan osjećaj u oku, neuobičajen osjećaj u oku, keratokonjunktivitis sicca, subkonjunktivalna cista, konjunktivalna hiperemija, svrbež vjeđa, iscjedak iz oka, krustanje rubova vjeđa, pojačano suženje
	Rijetko	Edem rožnice, diplopija, smanjena oštrina vida, fotopsija, hipoestezija oka, periorbitalni edem, povišeni intraokularni tlak, povećanje omjera jamice/diska glave vidnog živca
	Nepoznato	Poremećaj rožnice, smetnje vida, alergija oka, madaroza, poremećaj vjeđa, eritem vjeđa
Poremećaji uha i labirinta	Rijetko	Tinitus
	Nepoznato	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	Manje često	Kardio-respiratorni distres, bradikardija,

		palpitacije
	Rijetko	Angina pektoris, nepravilna srčana frekvencija
	Nepoznato	Aritmija, tahikardija, povišeni krvni tlak, sniženi krvni tlak
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Hipertenzija, povišena srčana frekvencija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Manje često	Dispneja, epistaksa, orofaringealna bol, faringolaringealna bol, iritacija grla, postnazalni drip, rinoreja, kihanje
	Rijetko	Hiperaktivnost bronha, kongestija gornjeg dijela respiratornog trakta, kongestija sinusa, nazalna kongestija, kašalj, suhoća nosa
	Nepoznato	Astma
Poremećaji probavnog sustava	Često	Disgeuzija
	Manje često	Ezofagitis, dijareja, mučnina, povraćanje, dispepsija, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu, flatulencija, učestalo pražnjenje crijeva, gastrointestinalni poremećaj, oralna hipoestezija, oralna parestezija, suha usta
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato	Abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	Manje često	Osip, makulopapularni osip, zategnutost kože
	Rijetko	Urtikarija, alopecija, generalizirani svrbež
	Nepoznato	Steven-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4.), dermatitis, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Bol u leđima, spazam mišića, mialgija
	Nepoznato	Artralgija, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Bubrežna (renalna) bol
	Nepoznato	Polakizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Eretilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	Bol, nelagoda u prsištu, umor, neuobičajen osjećaj
	Rijetko	Bol u prsištu, osjećaj treme, astenija, razdražljivost
	Nepoznato	Periferni edem, malaksalost
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	Strano tijelo u oku

Opis odabranih nuspojava

Disgeuzija (gorak ili neobičan okus u ustima nakon ukapavanja) je najčešće zabilježena sistemska nuspojava povezana sa primjenom brinzolamida tijekom kliničkih studija. Vjerojatno je uzrokovana prolazom kapi u nazofarinks preko nazolakrimalnog kanala. Nazolakrimalna okluzija ili lagano zatvaranje vjeđe nakon ukapavanja mogu pomoći u smanjenju incidencije ove nuspojave (vidjeti također dio 4.2.).

Bravis je sulfonamidni inhibitor karboanhidraze sa sistemskom apsorpcijom. Gastrointestinalni, hematološki i metabolički učinci te učinci na živčani sustav i bubrege općenito su povezani sa sistemskim inhibitorima karboanhidraze. Iste vrste nuspojave koje su vezane uz peroralnu primjenu inhibitora karboanhidraze mogu se javiti i pri lokalnoj primjeni.

Neočekivane nuspojave nisu zabilježene kod primjene brinzolamida kao dodatne terapije s travoprostom. Primijećene nuspojave zabilježene kod dodatne terapije opažene su sa svakom djelatnom tvari zasebno

Pedijatrijska populacija

U manjim kratkoročnim kliničkim ispitivanjima nuspojave su zabilježene kod otprilike 12,5% pedijatrijskih bolesnika, od kojih su većina bile lokalne, neozbiljne okularne reakcije poput konjunktivalne hiperemije, iritacije oka, iscjetka iz oka i pojačanog suženja (vidjeti također dio 5.1.)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja.

Liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Moguća je pojava neravnoteže elektrolita, nastanka acidoze i mogućih učinaka na živčani sustav. Mora se pratiti razina elektrolita u serumu (naročito kalija) i razina pH krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti oka (oftalmici), inhibitori karboanhidraze
ATK oznaka: S01EC04

Mehanizam djelovanja

Karboanhidraza (CA) je enzim naden u mnogim tkivima u tijelu, uključujući i oči. Karboanhidraza katalizira reverzibilnu reakciju koja obuhvaća i hidrataciju ugljičnog dioksida i dehidrataciju ugljične kiseline.

Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim nastavcima u oku smanjuje se sekrecija očne vodice, vjerojatno usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona s posljedičnom redukcijom transporta natrija i tekućine. Rezultat je redukcija intraokularnog tlaka (IOT) koji je glavni faktor rizika u patogenezi oštećenja očnog živca i gubitka vidnog polja kod glaukoma. Brinzolamid je inhibitor karboanhidraze II (CA-II), predominantnog izoenzima u oku, s IC_{50} od 3,2 nM *in vitro* i K_i od 0,13 nM prema CA- II.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivan je učinak brinzolamida na snižavanje IOT-a kao dodatne terapije analogu prostaglandina travoprostu. Nakon uključivanja i 4 tjedna terapije travoprostom, bolesnici s IOT ≥ 19 mmHg su randomizirani na primanje dodatne terapije brinzolamida ili timolola. Dodatno smanjenje prosječnog diurnalnog IOT-a od 3,2 do 3,4 mmHg zabilježeno je za grupu na terapiji brinzolamidom i od 3,2 do 4,2 mmHg za grupu na terapiji timololom. U cjelini je zabilježena veća incidencija neozbiljnih nuspojava na oku, većinom znakovi lokalne iritacije, u grupi na terapiji brinzolamidom/travoprostom. Događaji su bili blagi i nisu utjecali na ukupnu stopu prekida primjene u studijama (vidjeti također dio 4.8.).

Pedijatrijska populacija

Kliničko ispitivanje primjene brinzolamida provedeno je u 32 pedijatrijska bolesnika mlađa od 6 godina s dijagnosticiranim glaukomom ili očnom hipertenzijom. Nekim bolesnicima to je bila prva terapija IOT-a, dok su drugi već bili na terapiji nekim od lijekova za sniženje IOT-a. Bolesnici koji su bili na terapiji snižavanja IOT-a s nekim od drugih lijekova nisu trebali prekidati terapiju s IOT lijekom (lijekovima) prije početka monoterapije brinzolamidom.

Među bolesnicima koji do tada nisu liječeni IOT terapijom (10 bolesnika), djelotvornost brinzolamida bila je slična ranije zabilježenoj kod odraslih, sa srednjim vrijednostima smanjenja IOT-a od početne vrijednosti do 5 mmHg. Među bolesnicima koji su bili na lokalnom (lokalnim) lijeku (lijekovima) za sniženje IOT-a (22 bolesnika), srednje vrijednosti IOT-a blago su se povećale od početne vrijednosti u odnosu na brinzolamid grupu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon lokalne primjene u oko, brinzolamid se apsorbira u sistemsku cirkulaciju.

Distribucija

Zahvaljujući svom visokom afinitetu za CA-II, brinzolamid se distribuira najvećim dijelom u eritrocite i ima dugi poluvijek eliminacije u punoj krvi (srednja vrijednost od oko 24 tjedna).

Biotransformacija

Kod ljudi nastaje metabolit N-desetil-brinzolamid, koji se veže na CA i akumulira u eritrocitima. U prisutnosti brinzolamida ovaj metabolit se uglavnom veže na CA-I. U plazmi su koncentracije i brinzolamida i N-desetilbrinzolamida niske i općenito su ispod limita testa za određivanje (<7,5 ng/ml).

Vežanje na proteine plazme nije izraženo (oko 60%).

Eliminacija

Brinzolamid se eliminira prvenstveno izlučivanjem putem bubrega (približno 60%). Oko 20% doze u urinu pripisuje se metabolitu. Brinzolamid i N-desetil-brinzolamid su predominantne sastavnice u urinu, zajedno s N-dezmetoksipropilnim i O-dezmetilnim metabolitima u tragovima (<1%).

Sa zdravim dobrovoljcima provedena je oralna farmakokinetička studija u kojoj su u razdoblju do 32 tjedna dobivali dvaput dnevno kapsulu od 1 mg brinzolamida. Izmjerena je aktivnost eritrocitne CA, kako bi se mogao odrediti opseg systemske inhibicije CA.

Zasićenje eritrocitne CA-II brinzolamidom postignuto je unutar 4 tjedna (eritrocitna koncentracija od oko 20 μ M). N-desetilbrinzolamid se akumulirao u eritrocitima do stanja dinamičke ravnoteže unutar 20-28 tjedana dosežući koncentracije u rasponu 6-30 μ M. Inhibicija ukupne CA aktivnosti u eritrocitima u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 70-75%.

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min) dobivali su dvaput dnevno peroralno brinzolamid od 1 mg u razdoblju do 54 tjedna. Do 4. tjedna liječenja koncentracije brinzolamida u eritrocitima bile su između 20 i 40 μ M. U stanju dinamičke ravnoteže koncentracije brinzolamida i njegovog metabolita u eritrocitima bile su od 22,0 do 46,1 μ M, odnosno 17,1 do 88,6 μ M.

Sa smanjenjem klirensa kreatinina povećavala se je koncentracija N-desetilbrinzolamida u eritrocitima te smanjila ukupna aktivnost CA u eritrocitima, ali su koncentracija brinzolamida u eritrocitima i aktivnost CA-II ostale nepromijenjene. Kod ispitanika s najvećim stupnjem oštećenja funkcije bubrega inhibicija ukupne aktivnosti CA je bila veća, iako manja od 90% u stanju dinamičke ravnoteže.

U ispitivanju lokalne primjene u oko, u stanju dinamičke ravnoteže, koncentracija brinzolamida u eritrocitima bila je slična vrijednosti dobivenoj u oralnoj studiji, ali je koncentracija N-desetilbrinzolamida bila niža. Aktivnost karboanhidraze je bila približno 40-70% od vrijednosti izmjerene prije primjene.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanja razvojne toksičnosti kod kunića s peroralnim dozama brinzolamida do 6 mg/kg/dan (125 puta više od preporučene doze u oko za ljude) nisu pokazale nikakav utjecaj lijeka na razvoj ploda unatoč znatnoj toksičnosti za majku. Slična ispitivanja na štakorima pokazala su blago smanjenje okoštavanja lubanje i sternebra kod fetusa ženki koje su primale brinzolamid u dozama od 18 mg/kg/dan (375 puta više od preporučene doze u oko za ljude), ali ne pri 6 mg/kg/dan. Ovi rezultati dobiveni su kod doza koje su uzrokovale metaboličku acidozu sa smanjenjem prirasta tjelesne težine kod ženki i smanjenjem težine ploda. O doziranju ovisno smanjenje težine ploda zabilježeno je kod mladunaca ženki koje su brinzolamid primale peroralno, u rasponu od manjeg smanjenja (približno 5 do 6%) pri 2 mg/kg/dan do skoro 14% smanjenja pri 18 mg/kg/dan. Doza pri kojoj nije bilo nuspojava kod podmlatka tijekom dojenja iznosila je 5 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
poloksamer 407
natrijev klorid
dinatrijev edetat
karbomer 974P
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
benzalkonijev klorid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine
28 dana nakon prvog otvaranja

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml suspenzije u poluprozirnoj plastičnoj (LDPE) bočici od 10 ml s nastavkom (LDPE) za kapanje i bijelim plastičnim (PP ili HDPE) zatvaračem te zaštitnim prstenom

Veličine pakiranja: 1, 3 ili 6 bočica u kutiji

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-548068718

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25.09.2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Siječanj 2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr> >