

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Britil %1 Çözelti İçeren Göz Damlası

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml süspansiyon 10 mg brinzolamid içerir.

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür	0,10 mg/ml
Sodyum klorür	2,5 mg/ml
Mannitol	33,0 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril göz damlası süspansiyonu.

BRİTİL beyaz ila kırık beyaz renkli bir süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BRİTİL yüksek intraoküler basıncın düşürülmesi tedavisinde endikedir:

- oküler hipertansiyon
- açık açılı glokom

sahibi hastalarda, beta-blokörlere cevap vermeyen hastalarda ya da beta-blokörlerin kontrendike olduğu hastalarda monoterapi olarak ya da beta-blokörlere veya prostaglandin analoglarına ek tedavi olarak endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Monoterapi ya da ek tedavi olarak BRİTİL hasta göz(ler)e günde iki kez 1 damla damlatılarak uygulanır. Bazı hastalarda günde üç kez bir damla daha iyi sonuç verebilir.

Damlatmadan sonra göz kapaklarının kapatılması veya nazolakrimal kanal üzerine hafifçe bastırılması önerilir. Bu oküler yolla uygulanan ilacın sistemik absorpsiyonunu azaltarak sistemik yan etkilerde azalmayı sağlayabilir.

Diğer bir topikal oftalmik antiglokom ilacıyla BRİTİL' in değiştirilmesi gerektiğinde, diğer ilaç kesilmeli ve ertesi gün BRİTİL ile tedaviye başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Oküler kullanım içindir.

Damlatmadan sonra göz kapaklarının kapatılması veya nazolakrimal kanal üzerine hafifçe bastırılması önerilir. Bu, oküler yolla uygulanan ilacın sistemik absorpsiyonunu azaltarak sistemik yan etkilerde azalma sağlayabilir.

Kullanmadan önce şişe iyice çalkalanmalıdır. Damlalık ucunun ve solüsyonun kirlenmesini önlemek için, şişenin damlalık ucunun göz kapaklarına, gözün etrafına ya da diğer bölgelere değdirilmemesine dikkat edilmelidir. Kullanılmadığı zaman şişe sıkıca kapalı olarak saklanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Brinzolamid karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde çalışılmamıştır ve bu hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

Brinzolamid ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk.) ya da hiperkloremik asidozu olan hastalar üzerinde çalışılmamıştır. Brinzolamid ve ana metaboliti ağırlıklı olarak böbreklerden atıldığı için, BRİTİL bu hastalarda kontrendikedir (Ayrıca bölüm 4.3'e bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kısıtlı deneyim bulunmaktadır. Brinzolamid'in güvenlilik ve etkililiği 6 yaşın altındaki çok az sayıda pediyatrik hasta ile çalışılmıştır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1). Dolayısıyla brinzolamid'in güvenliği ve etkinliği 18 yaşın altındaki hastalarda belirlenmemiştir ve bu hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda dozaj değişikliği gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Brinzolamid veya içerdığı diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan vakalarda
- Sülfonamidlere bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda (ayrıca bölüm 4.4'e bakınız)
- Ciddi böbrek yetmezliği olanlarda
- Hiperkloremik asidozu olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sistemik etkiler

Brinzolamid karbonik anhidraz inhibitörü bir sülfonamiddir ve topikal olarak uygulanmasına rağmen sistemik yoldan emilir. Sülfonamidlere atfedilebilen aynı tip istenmeyen etkiler (Stevens-Johnson sendromu, fulminan hepatik nekroz, agranülositoz vb.) topikal uygulama ile de görülebilir. Ciddi reaksiyon belirtileri veya aşırı duyarlılık ortaya çıkarsa, ilacın kullanımı kesilmelidir.

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile asit-baz bozuklukları rapor edilmiştir. Brinzolamid erken doğan bebeklerde (gebelik süresi 36 haftadan az) veya 1 haftalıktan küçük bebeklerde çalışılmamıştır. Belirgin renal tübüler yetmezliği ya da anormalliği olan hastalarda brinzolamid muhtemel metabolik asidoz riski nedeniyle ancak risk yarar dengesi dikkatle değerlendirildikten sonra alınmalıdır.

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri, yaşlı hastalarda zihin açıklığını ve/veya fiziksel koordinasyon gerektiren işleri yapabilme yeteneğini bozabilir. Brinzolamid sistemik olarak emilmektedir ve bu nedenle topikal uygulamayla bu durum oluşabilir.

Eşzamanlı tedavi

Oral karbonik anhidraz inhibitörü ve brinzolamid kullanan hastalarda karbonik anhidraz inhibisyonunun bilinen sistemik etkileri üzerine ek etki potansiyeli mevcuttur. Brinzolamid ve oral karbonik anhidraz inhibitörlerinin birlikte kullanımı çalışılmamıştır ve önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

Destekleyici glokom tedavisi sırasında brinzolamidin başlıca timolol ile eş zamanlı uygulaması değerlendirilmiştir. Ayrıca prostaglandin analogu travoprost ek tedavi olarak brinzolamidin göz içi basıncını düşürücü etkisi çalışılmıştır. Travoprost ek tedavi olarak brinzolamidin uzun süreli kullanımı için veri bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.1).

Psödoeksfoliatif glokom ya da pigmenter glokomlu hastaların brinzolamid ile tedavisinde kısıtlı sayıda deneyim bulunmaktadır. Bu hastaların tedavisinde dikkatli olunmalı ve göz içi basıncının (GİB) yakından gözlenmesi tavsiye edilmektedir. Brinzolamid dar açılı glokomlu hastalar üzerinde çalışılmamıştır ve bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Brinzolamidin korneal endotel fonksiyonu üzerindeki olası rolü korneal riski olan hastalarda çalışılmamıştır (bilhassa düşük endotel hücre sayılı hastalarda). Özellikle, kontakt lens kullanan hastalar üzerinde çalışılmamıştır, karbonik anhidraz inhibitörleri korneal hidrasyonu etkileyebileceğinden ve kontakt lens kullanma korneal riski arttırabileceğinden, brinzolamid kullanımı önerildiğinde, bu hastaların dikkatle gözlenmesi tavsiye edilmektedir. Aynı şekilde diyabetes mellitus'u olan hastalar gibi, korneası tehlikede olan vakalarda dikkatle gözlem tavsiye edilmektedir.

Genellikle oftalmik ürünlerde koruyucu madde olarak yaygın bir şekilde kullanılan benzalkonyum klorürün punktat keratopati ve/veya toksik ülseratif keratopatiye yol açabileceği bildirilmiştir. BRİTİL'un benzalkonyum klorür içermesinden dolayı, sık sık veya uzun süreli olarak kullanıldığı kuru göz hastalarında ya da korneal riski olan durumlarda yakın gözlem gerekmektedir.

BRİTİL kontakt lens kullanan hastalarda denenmemiştir. BRİTİL koruyucu madde olarak gözde irritasyona sebebiyet verebilen benzalkonyum klorür içermektedir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınınız. Yumuşak kontakt lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir. BRİTİL'i uygulamadan önce kontakt lensi çıkartınız ve lensi takmak için en azından 15 dakika bekleyiniz. BRİTİL kontakt lensler takılı halde iken uygulanmamalıdır.

BRİTİL sodyum ve mannitol içermektedir ancak, uygulama yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Brinzolamid ile yapılan tedavinin kesilmesinden sonra potansiyel rebound etkiler çalışılmamıştır; GİB'nı düşürücü etkisinin 5 ile 7 gün boyunca sürmesi beklenir.

Göz ameliyatı geçiren veya travma ve enfeksiyon gibi oküler durum gelişen hastaların mevcut multidoz kullanımının devamı ile ilgili olarak doktoruna danışmaları gerekmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Brinzolamid diğer tıbbi ürünlerle spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Klinik çalışmalarda, Brinzolamid prostaglandin analogları ve timolol içeren oftalmik ürünlerle eş zamanlı kullanılmış, istenmeyen etkileşim kanıtı olmamıştır. Brinzolamid ve miyotikler ya da adrenerjik agonistler arasındaki ilişki destekleyici glokom tedavisi boyunca değerlendirilmemiştir.

Brinzolamid bir karbonik anhidraz inhibitörüdür ve topikal olarak uygulanmasına rağmen sistemik olarak emilir. Brinzolamid ve beta-adrenerjik blokörler dışındaki antiglokom ajanları arasındaki ilişki destekleyici glokom tedavisi boyunca değerlendirilmemiştir. Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile asit-baz bozuklukları rapor edilmiştir. Brinzolamid kullanan hastalarda etkileşim potansiyeline dikkat edilmelidir.

Bir oral karbonik anhidraz inhibitörü ve Brinzolamid alan hastalarda karbonik anhidraz inhibasyonun bilinen sistemik etkiler üzerinde olası bir ek etkisi vardır. BRİTİL ve karbonik anhidraz inhibitörlerinin eş zamanlı olarak uygulanması önerilmemektedir.

CYP3A4 (başlıca), CYP2A6, CYP2C8 ve CYP2C9 dahil olmak üzere sitokrom P-450 izozimleri brinzolamid metabolizmasından sorumludur. Ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir ve troleandomisin gibi CYP3A4 inhibitörlerinin, brinzolamid metabolizmasını inhibe etmeleri beklenir. CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı verilmesi durumunda dikkat edilmesi önerilmelidir. Ancak, renal eliminasyonun majör yol olmasından dolayı, brinzolamid birikimi olası değildir. Brinzolamid sitokrom P-450 izozimlerinin bir inhibitörü değildir.

Eğer birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa, ilaçların uygulanması arasında en az 5 dakika süre olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Brinzolamid ile yapılan hayvan çalışmalarında fertilité üzerinde etkisi olmadığı kanıtlanmıştır. Brinzolamidin topikal oküler uygulamasının insan fertilitesi üzerine etkisini değerlendirmek için çalışma yapılmamıştır.

BRİTİL doğum kontrolü uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

BRİTİL, ciddi anlamda gerekli görülmediği takdirde gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Brinzolamidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sistemik uygulama sonrasında üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Topikal uygulama sonrasında brinzolamidin/metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak, oral uygulama sonrasında bu madde sıçan sütüne geçmiştir.

BRİTİL'in laktasyon süresinde kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına karar verirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve BRİTİL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilité

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi gösterir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer göz damlalarında olduğu gibi, geçici görme bulanıklığı veya diğer görsel rahatsızlıklar, araç ya da makine kullanımını etkileyebilir. Uygulamadan sonra görmede bulanıklık meydana gelmesi durumunda, araç veya makine kullanılmadan önce görme bulanıklığı düzelinceye kadar beklenmelidir.

Brinzolamidin kullanımıyla ilgili araç ve makine kullanımını etkileyebilen sinir sistemi bozuklukları bildirilmiştir (ayrıca 4.8. İstenmeyen etkiler bölümüne bakınız).

4.8. İstenmeyen etkiler

Monoterapi olarak veya timolol maleat % 0.5'e ek tedavi olarak brinzolamid kullanan 1800'ün üzerinde hastayı içeren klinik çalışmalarda, en çok rapor edilen tedavi ile ilişkili istenmeyen etkiler şunlardır: acı tat (acı ya da garip tat alma, aşağıdaki tanımlamalara bakınız) (%5,8) ve uygulama sonrası birkaç saniye ile birkaç dakika arası süren geçici görme bulanıklığı (%5,8) (ayrıca 4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkiler bölümüne bakınız).

Advers etkilerin görülme sıklığı, aşağıdaki kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Sıklığa göre gruplamada, istenmeyen etkiler ciddiyetine göre büyükten küçüğe doğru sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan : Nazofarenjit, farenjit ve sinüzit

Bilinmiyor : Rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Alyuvar sayısında azalma, kan klorüründe artma

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Aşırı hassasiyet

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Kayıtsızlık, depresyon, depresif ruh hali, düşük libido, kabus görme, sinirlilik, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Tat alma bozukluğu, baş ağrısı

Yaygın olmayan : Uykululuk hali, motor bozukluk, amnezi, hafıza bozukluğu, baş dönmesi,

parestezi

Bilinmiyor : Tremor, tat alamama, duyarlılığın azalması

Göz hastalıkları

Yaygın : Blefarit, bulanık görme, göz tahrişi, göz ağrısı, kuru göz, gözde akıntı, gözde kaşıntı, gözlerde yabancı cisim hissi, oküler hiperemi

Yaygın olmayan : Kornea erozyonu, keratit, punktat keratit, keratopati, gözde birikinti, korneal leke, korneal epitelyum hasarı, korneal epitelyum bozukluğu, intraoküler basınç artışı, optik sinir cup/disc oran artışı, korneal ödem, konjunktivit, gözde şişme, meibom bezlerinin iltihabı, diplopi, gözde kamaşma, fotofobi, fotopsi, görme keskinliğinde azalma, alerjik konjunktivit, pterijiyum, göz akında renklenme, göz yorgunluğu, gözde rahatsızlık, gözde anormal his, keratokonjunktivit sicca, gözde duyarlılığın azalması, subkonjunktival kist, konjunktival hiperemi, göz kapağında kaşıntı, göz kapağı kenarında çapaklanma, göz kapağında ödem, gözyaşında artış

Bilinmiyor : Korneal bozukluk, görme bozukluğu, gözde alerji, madarozis, göz kapağı bozukluğu, göz kapağında kızarıklık

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Çınlama

Bilinmiyor : Vertigo

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan : Kardiyo-respiratuvar sıkıntı, bradikardi, anjina pektoris, düzensiz kalp atımı

Bilinmiyor : Aritmi, taşikardi, hipertansiyon, kan basıncında artış, kalp atım hızında artış

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan : Nefes darlığı, burun kanaması, faringolaringeal ağrı, boğaz iritasyonu, postnazal akıntı, aksırık, bronşiyal hiperaktivite, üst solunum yolu tıkanıklığı, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, öksürük, burun kuruluğu

Bilinmiyor : Astım

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın : Ağız kuruluğu
Yaygın olmayan :Özofajit, ishal, bulantı, kusma, hazımsızlık, üst karın ağrısı, karında rahatsızlık, midede rahatsızlık, mide gazı, sık bağırsak hareketleri, gastrointestinal bozukluk, oral hipoestezi, oral parestezi

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor : Anormal karaciğer fonksiyon testi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan :Ürtiker, döküntü, makülopapüler döküntü, deride gerilme, kellik, genelleşmiş kaşıntı
Bilinmiyor : Dermatit, eritem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan : Sırt ağrısı, kas spazmı, kas ağrısı
Bilinmiyor : Eklem ağrısı, ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan : Böbrek ağrısı
Bilinmiyor : Polakiüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan : Ağrı, göğüs rahatsızlığı, bitkinlik, anormal hissetme
Seyrek : Gergin hissetme, asteni, asabiyet
Bilinmiyor : Göğüs ağrısı, çevresel ödem, keyifsizlik, ilaç kalıntısı

Yaralanma, zehirlenme

Yaygın olmayan : Gözde yabancı cisim

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan : Eretil işlev bozukluğu

Küçük kısa süreli klinik çalışmalarda, pediyatrik hastaların yaklaşık %12,5'inde ilaçla ilgili istenmeyen etkilerin oluştuğu gözlemlenmiştir, çoğunluğu lokal, ciddi olmayan konjunktival

hiperemi, göz tahrişi gözde akıntı ve gözyaşı artışı gibi oküler etkilerdir (bkz. bölüm 5.1).

Tat alma bozukluğu (uygulama sonrası ağızda oluşan acı veya alışılmadık tat), klinik çalışmalar sırasında brinzolamid kullanımı ile ilgili en çok rapor edilen sistemik istenmeyen etkidir. Muhtemelen, göz damlasının nazolakrimal kanal aracılığı ile nozafarenkse geçmesi nedeniyle oluşur. Damlatmadan sonra göz kapaklarının kapatılması veya nazolakrimal kanal üzerine hafifçe bastırılması bu etkinin görünme sıklığını azaltabilir (ayrıca 4.2. Dozaj uygulama yöntemine bakınız).

BRİTİL sistemik emilimi olan karbonik anhidrazın bir sülfonamid inhibitörüdür. Gastrointestinal, sinir sistemi, hematolojik, renal ve metabolik etkiler genellikle sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri ile ilgilidir. Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile ilişkili benzer istenmeyen etkiler topikal uygulama ile oluşabilir.

Travoprostta yardımcı tedavi olarak kullanıldığında brinzolamid ile beklenmeyen herhangi bir istenmeyen vaka gözlenmemiştir. Bu iki ilacın birlikte kullanımı ile gözlenen yan etkiler, tek olarak yalnız kullanıldıkları zaman gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir doz aşımı olgusu rapor edilmemiştir.

Eğer BRİTİL göz damlası süspansiyonu ile doz aşımı oluşursa tedavi, semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Elektrolit dengesizliği, asidotik bir durumun ortaya çıkması ve muhtemel sinir sistemi etkileri görülebilir. Serum elektrolit seviyeleri (özellikle potasyum) ve kan pH seviyeleri takip edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiglokom preparatları ve miyotikler, karbonik anhidraz inhibitörleri.

ATC kodu: S01EC04

Etki Mekanizması

Karbonik anhidraz (KA), göz dahil olmak üzere vücuttaki bir çok dokuda bulunan bir enzimdir. Karbonik anhidraz karbonik asitin dehidrasyonunu ve karbondioksidin hidrasyonunu kapsayan dönüşümlü reaksiyonu katalize eder.

Gözün siliyer cisminde karbonik anhidrazın inhibisyonu, muhtemelen bikarbonat iyonlarının oluşumunun yavaşlamasına müteakip sodyum ve sıvı geçişinin azalması suretiyle aköz hümör sekresyonunu azaltır. Göz içi basıncının yükselmesi, glokomatöz görme alanı kaybı ve optik sinir hasarı patogenezinde önemli rol oynayan risk faktörlerinden biridir. Bu durum göz içi basıncı düşmesi ile sonuçlanır. Brinzolamid, gözde predominant izoenzim olan bir karbonik anhidraz II (KA-II) inhibitörüdür, KA-II'ye karşı *in vitro* IC50 değeri 3,2 nM ve K_i değeri 0,13 nM'dır.

Farmakodinamik Etkiler

Brinzolamid'in prostaglandin analogu travoprost yardımcı bir tedavi olarak göz içi basıncını (GİB) düşürücü etkisi çalışılmıştır. Travoprost ile 4 haftalık bir çalışmayı takiben GİB \geq 19 mmHg olan hastalar brinzolamid ve timolol ile ek tedaviye rastgele alındılar. Brinzolamid grubu için ortalama günlük 3,2 ile 3,4 mmHg'lık bir GİB ek düşüş ve timolol grubu için günlük 3,2 ile 4,2 mmHg'lık bir GİB ek düşüş gözlemlendi. Travoprost/brinzolamid grubunda genelde esas olarak lokal tahrişin belirtileriyle ilgili olan ciddi olmayan oküler istenmeyen etkilerin sıklığı daha fazlaydı. Bu vakalar ciddiyet bakımından orta seviyededir ve çalışmaların kesilme oranlarını etkilememiştir (bkz. bölüm 4.8).

Glokom veya oküler hipertansiyon tanısı almış, 6 yaşından küçük 32 pediyatrik hasta üzerinde brinzolamid ile klinik çalışma yürütülmüştür. Hastaların bir kısmı daha önce herhangi bir GİB tedavisi almamışken, diğerleri başka GİB düşürücü ilaç/ilaçlar kullanmaktaydı. Önceden GİB düşürücü ilaç/ilaçlar kullananlardan brinzolamid monoterapisi başlatılana kadar GİB düşürücü ilaçlarını kesmeleri istenmemiştir. Daha önce GİB tedavisi almamış olan (10 hasta) hastalar arasında brinzolamidin etkinliği erişkinlerde görülenlere benzerdi ve tedavi başlangıcına göre ortalama GİB azalması 5 mmHg'ya kadardı. Topikal GİB düşürücü ilaç kullanan (22 hasta) hastalarda ortalama GİB, brinzolamidin grubunda başlangıca göre çok az artmıştı.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Topikal uygulamayı takiben brinzolamid sistemik dolaşıma geçer. KA-II için yüksek afinitesinden dolayı, brinzolamid alyuvarlara yaygın bir şekilde dağılır ve tam kanda uzun bir yarılama ömrü (ortalama yaklaşık 24 hafta) gösterir. İnsanlarda, aynı zamanda KA'a bağlanan ve alyuvarlarda toplanan N-desetil brinzolamid metaboliti oluşur. Bu metabolit, brinzolamidin varlığında başlıca KA-I'e bağlanır. Plazmada brinzolamid ve N-desetil brinzolamid konsantrasyonları düşüktür ve genelde tayin limitlerinin altındadır (<7,5 ng/ml).

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek değildir (yaklaşık %60).

Biyotransformasyon:

Brinzolamid metabolizmasının metabolik yolları, N-dealkilasyonları, O-dealkilasyonları ve N-propil yan zincirinin oksidasyonunu içerir. N-desetil brinzolamid, brinzolamidin insanlarda görülen ana metabolitidir ve brinzolamid varlığında N-desetil brinzolamid de KA-I'e bağlanarak alyuvarlarda birikir. *In vitro* çalışmalar brinzolamidin, diğer izoenzimlerin (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9) yanı sıra başlıca CYP3A4 ile metabolize olduğunu göstermiştir.

Bir oral farmakokinetik çalışmada, sağlıklı gönüllüler 32 haftaya kadar günde 2 kez 1 mg brinzolamid kapsülü almıştır ve alyuvar KA aktivesi, sistemik KA inhibasyonunun derecesini değerlendirmek amacıyla ölçülmüştür.

Alyuvar KA-II'nin brinzolamid doygunluğu 4 hafta içinde elde edilmiştir (alyuvar konsantrasyonu yaklaşık 20 µM). N-desetil brinzolamid alyuvarlarda 20-28 haftada denge durumuna ulaşarak 6-30 µM konsantrasyonları arasında birikir. Kararlı durumdaki toplam alyuvar KA aktivitesinin inhibasyonu yaklaşık %70-75'dir.

Orta dereceli böbrek yetmezliği (30-60 ml/dk. keratinin klerensi) olan bireylere 54 haftaya kadar oral olarak günde iki kez 1 mg brinzolamid uygulanmıştır. Brinzolamid alyuvar konsantrasyonu,

tedavinin dördüncü haftasında 20 ile 40 µM aralığında olmuştur. Kararlı durumdaki, brinzolamid ve metabolitinin alyuvar konsantrasyonları sırasıyla 22.0 ila 46,1 µM ve 17.1 ila 88.6 µM aralığındadır.

Kreatinin klerensinin azalmasıyla N-desetil brinzolamid alyuvar konsantrasyonu artmış ve toplam alyuvar KA aktivitesi azalmıştır ancak brinzolamid alyuvar konsantrasyonları ve KA-II aktivitesi değişmeden kalmıştır. Toplam KA aktivitesi inhibisyonu kararlı durumda %90'dan düşük olmasına rağmen en ileri derecede böbrek yetmezliği olan kişilerde daha fazladır.

Topikal oküler bir çalışmada, kararlı durumda brinzolamid alyuvar konsantrasyonu oral çalışmada bulunan ile benzerdir, ancak N-desetil brinzolamid düzeyleri daha düşüktür. Karbonik anhidraz aktivitesi doz öncesi düzeylerin yaklaşık %40-70'idir.

Eliminasyon:

Brinzolamid temelde idrarla atılır (yaklaşık %60). Dozun yaklaşık %20'si idrarda metaboliti olarak bulunur. Esas olarak brinzolamid ve N-desetil brinzolamid, ve eser miktarda N-desmetoksiopropil ve O-desmetil metabolitleri idrarda bulunan predominant komponentlerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, sistemik toksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarından elde edilen klinik dışı verilere göre brinzolamid, insanlar için özel bir tehlike oluşturmaz.

Tavşanlarda yürütülen gelişimsel toksisite çalışmalarında oral olarak 6 mg/kg/gün dozuna kadar verilen brinzolamid (insanlarda tavsiye edilen oftalmik dozun 125 katı) önemli maternal toksisiteye rağmen fetal gelişim üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. Sıçanlarda yürütülen benzer çalışmalar, 6 mg/kg/gün dozunda olmamakla birlikte, 18 mg/kg/gün (insanlarda tavsiye edilen oftalmik dozun 375 katı) dozunda brinzolamid verilen dişilerin fetuslarında kafatası ve göğüs kemiğinde hafif bir kemikleşme azalması ile sonuçlanmıştır. Bu bulgular, dişilerde ve fetusta vücut ağırlığında azalma ile metabolik asidoza neden olan dozlarda elde edilmiştir. Fetüs ağırlıklarındaki doza bağlı azalmalar, oral olarak 2 mg/kg/gün (%5-6 azalma) ila 18 mg/kg/gün (%14 azalma) doz aralığında brinzolamid alan dişilerin yavrularında gözlenmiştir.

FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür

Mannitol

Karbomer 974P

Tiloksapol

Disodyum edetat

Sodyum klorür

Hidroklorik asit

Sodyum hidroksit

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Açıldıktan sonra 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

LDPE, HDPE kapak, LDPE damlalık ve 5 ml süspansiyon içeren şişe

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/555

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ