

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di sospensione contiene 10 mg di brinzolamide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni ml di sospensione contiene 0,15 mg di benzalconio cloruro.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, sospensione.
Sospensione di colore dal bianco al biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione è indicato per ridurre la pressione intraoculare elevata nei casi di:

- ipertensione oculare
- glaucoma ad angolo aperto

come monoterapia nei pazienti adulti che non rispondono ai beta-bloccanti o nei pazienti adulti in cui i beta-bloccanti sono controindicati, o come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti o agli analoghi delle prostaglandine (vedere anche paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Quando usato in monoterapia o in terapia aggiuntiva, la dose è di una goccia di Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione nel sacco congiuntivale dell'occhio/i affetto/i due volte al giorno. Alcuni pazienti possono avere una risposta migliore con la somministrazione di una goccia tre volte al giorno.

Popolazione speciale

Pazienti anziani

Non è necessaria alcuna modifica della dose nei pazienti anziani.

NL-H-3004-01-DC

Pazienti con compromissione epatica e renale

Brinzolamide non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica, pertanto il suo uso non è raccomandato in questi pazienti.

Brinzolamide non è stato studiato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) o in pazienti con acidosi ipercloremica. Poiché la brinzolamide ed il suo metabolita principale sono escreti in modo predominante dal rene, Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione è quindi controindicato in questi pazienti (vedere anche paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8 e 5.1. L'uso di Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione non è raccomandato in neonati, bambini e adolescenti.

Modo di somministrazione

Uso oftalmico.

Dopo l'instillazione è raccomandata l'occlusione nasolacrimale o una leggera chiusura delle palpebre. Ciò può ridurre l'assorbimento sistemico dei medicinali somministrati per via oculare e determinare una diminuzione degli effetti indesiderati sistemici.

Informare i pazienti di agitare bene il flacone prima dell'uso. Dopo la rimozione del tappo, se l'anello mobile di protezione è allentato, rimuoverlo prima dell'uso del medicinale.

Per prevenire la contaminazione del contagocce e della sospensione, prestare attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con il contagocce del flacone. Informare i pazienti di tenere il flacone ben chiuso quando non utilizzato.

Quando Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione viene usato in sostituzione di un altro agente oftalmico antiglaucoma, interrompere la somministrazione dell'altro agente ed iniziare la terapia con Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione il giorno successivo.

Se viene usato più di un medicinale topico oftalmico, i medicinali devono essere somministrati singolarmente a distanza di almeno 5 minuti. Gli unguenti oftalmici devono essere somministrati per ultimi.

Se si salta una dose, proseguire il trattamento con la dose successiva come programmato. La dose non deve essere superiore ad una goccia tre volte al giorno per occhio/i affetto/i.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Accertata ipersensibilità alle solfonamidi (vedere anche paragrafo 4.4).
- Compromissione renale grave.
- Acidosi ipercloremica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti sistemici

Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione è una solfonamide inibitore dell'anidrasi carbonica e, sebbene somministrato per via topica, è assorbito a livello sistemico. Gli stessi tipi di reazioni avverse che sono attribuibili alle solfonamidi possono verificarsi con la somministrazione per via

topica. Se si manifestano segni di reazioni gravi o di ipersensibilità, sospendere l'uso di questo preparato.

Disturbi dell'equilibrio acido/base sono stati riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidrasi carbonica. Usare con cautela nei pazienti con rischio di compromissione renale per il possibile rischio di acidosi metabolica (vedere paragrafo 4.2).

Gli effetti della brinzolamide non sono stati studiati nei neonati prematuri (di età gestazionale inferiore alle 36 settimane) e in quelli di età inferiore a 1 settimana. Ai pazienti affetti da immaturità o anomalie significative a livello dei tubuli renali deve essere somministrata brinzolamide solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio beneficio a causa del possibile rischio di acidosi metabolica.

Gli inibitori orali dell'anidrasi carbonica possono ridurre la capacità di eseguire operazioni che richiedono attenzione mentale e/o coordinazione fisica. Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione viene assorbito a livello sistemico e quindi ciò può verificarsi con la somministrazione topica.

Terapia concomitante

Esiste la possibilità di un effetto additivo sugli effetti sistemici noti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica, nei pazienti che ricevono un inibitore dell'anidrasi carbonica per via orale e Brinzolamide. La concomitante somministrazione di Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione e degli inibitori dell'anidrasi carbonica orali non è stata studiata e non è raccomandata (vedere anche paragrafo 4.5).

Brinzolamide è stato valutato principalmente in somministrazione concomitante con timololo nella terapia aggiuntiva del glaucoma. È stato, inoltre, studiato l'effetto di riduzione della pressione intraoculare (PIO) di Brinzolamide come terapia aggiuntiva all'analogo delle prostaglandine travoprost. Non sono disponibili dati a lungo termine sull'uso di Brinzolamide come terapia aggiuntiva a travoprost (vedere anche paragrafo 5.1).

Esiste una esperienza limitata con Brinzolamide nel trattamento di pazienti con glaucoma pseudoesfoliativo o pigmentario. Si deve prestare attenzione nel trattare questi pazienti ed è raccomandato uno stretto monitoraggio della pressione intraoculare (PIO). Brinzolamide non è stato studiato in pazienti con glaucoma ad angolo stretto e il suo utilizzo non è raccomandato in questi pazienti.

Il possibile ruolo della brinzolamide sulle funzioni corneali endoteliali non è stato studiato in pazienti con compromissione corneale (particolarmente in pazienti con bassa conta cellulare endoteliale). Nello specifico, non sono stati studiati pazienti portatori di lenti a contatto ed è raccomandato un attento monitoraggio di questi pazienti, durante l'uso di brinzolamide, poiché gli inibitori dell'anidrasi carbonica possono alterare l'idratazione corneale e l'uso di lenti a contatto può aumentare i rischi per la cornea. È raccomandato un attento monitoraggio di pazienti con compromissione corneale come in pazienti affetti da diabete mellito o distrofia corneale.

È stato riportato che il benzalconio cloruro, che è usato comunemente come conservante nei prodotti oftalmici, possa causare cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossica ulcerativa. Poiché Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione contiene benzalconio cloruro, è richiesto un attento monitoraggio in caso di uso frequente o prolungato in pazienti affetti da secchezza oculare o in condizioni in cui la cornea è compromessa.

Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione non è stato studiato in pazienti portatori di lenti a contatto. Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare e di cui è nota l'azione di scolorimento delle lenti a contatto morbide. Deve essere evitato il contatto con lenti a contatto morbide. I pazienti devono essere informati di togliere le

lenti a contatto prima dell'applicazione di Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione e di attendere 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di reinserirle.

La possibilità di un effetto rimbalzo dopo la sospensione del trattamento con Brinzolamide non è stata studiata; l'effetto di riduzione della pressione intraoculare (PIO) deve durare per 5-7 giorni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite e il suo uso non è raccomandato in neonati, bambini e adolescenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non stati condotti studi specifici sull'interazione di altri medicinali con Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione.

Negli studi clinici, l'uso concomitante di Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione e preparazioni oftalmiche a base di analoghi delle prostaglandine e timololo non ha evidenziato interazioni avverse. L'associazione tra Brinzolamide e miotici o agonisti adrenergici non è stata valutata durante terapie aggiuntive del glaucoma.

Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione è un inibitore dell'anidasi carbonica e, sebbene somministrato topicamente, viene assorbito a livello sistemico. Disturbi dell'equilibrio acido/base sono stati riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidasi carbonica. La possibilità di interazioni deve essere considerata in pazienti in terapia con Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione.

Gli isoenzimi del citocromo P-450 responsabili del metabolismo della brinzolamide includono CYP3A4 (il principale), CYP2A6, CYP2C8 e CYP2C9. Gli inibitori di CYP3A4 come ketoconazolo, itraconazolo, clotrimazolo, ritonavir e troleandomicina possono inibire il metabolismo della brinzolamide attraverso CYP3A4. È consigliato prestare attenzione se sono somministrati contemporaneamente inibitori del CYP3A4. Ad ogni modo, l'accumulo di brinzolamide è poco probabile, dato che l'eliminazione avviene principalmente per la via renale. La brinzolamide non è un inibitore degli isoenzimi del citocromo P-450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono, o sono disponibili in numero limitato, dati provenienti dall'uso oftalmico della brinzolamide in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione sistemica (vedere anche paragrafo 5.3). Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se la brinzolamide/i metaboliti siano escreti nel latte umano in seguito a somministrazione oculare topica. Studi condotti sugli animali hanno mostrato escrezione di livelli minimi di brinzolamide nel latte materno in seguito a somministrazione orale.

Non è possibile escludere rischi per i neonati/infanti. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento o di continuare/sospendere la terapia con Brinzolamide deve essere presa tenendo conto dei benefici dell'allattamento per il bambino e dei benefici della terapia per la donna.

Fertilità

Studi condotti sugli animali con brinzolamide non hanno mostrato effetto sulla fertilità. Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto della somministrazione oculare topica della brinzolamide sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Un temporaneo offuscamento della visione o altri disturbi visivi possono influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari (vedere anche paragrafo 4.8). Se si manifesta un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente deve attendere che la visione torni chiara prima di guidare o usare macchinari.

Gli inibitori orali dell'anidraasi carbonica possono ridurre la capacità di eseguire operazioni che richiedono attenzione mentale e/o coordinazione fisica (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici che sono stati condotti su 2.732 pazienti trattati con brinzolamide come monoterapia o terapia aggiuntiva al timololo maleato 5 mg/ml, le reazioni avverse correlate al trattamento più frequentemente riportate sono state: disgeusia (6,0 %) (gusto amaro o inusuale, vedere la descrizione riportata sotto) e offuscamento temporaneo della vista all'instillazione (5,4 %) che dura da pochi secondi a pochi minuti (vedere anche paragrafo 4.7)

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con brinzolamide 10 mg/ml collirio, sospensione e sono classificate in accordo con la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state riportate nel corso di studi clinici e come segnalazioni spontanee nel post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi	Termini MedDRA Preferito
Infezioni ed infestazioni	<u>Non comune</u> : nasofaringite, faringite, sinusite <u>Non nota</u> : rinite
Patologie del sistema emolinfopoietico	<u>Non comune</u> : diminuzione della conta di globuli rossi, aumento del cloruro ematico
Disturbi del sistema immunitario	<u>Non nota</u> : ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Non nota</u> : diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	<u>Non comune</u> : apatia, depressione, umore depresso, diminuzione della libido, incubo, nervosismo <u>Rara</u> : insonnia
Patologie del sistema nervoso	<u>Non comune</u> : disfunzione motoria, amnesia, capogiro, parestesia, cefalea <u>Rara</u> : compromissione della memoria, sonnolenza <u>Non nota</u> : tremore, ipoestesia, ageusia
Patologie dell'occhio	<u>Comune</u> : visione offuscata, irritazione oculare, dolore oculare, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, iperemia oculare <u>Non comune</u> : erosione corneale, cheratite, cheratite puntata, cheratopatia, deposito oculare, colorazione corneale, difetto dell'epitelio corneale, disturbo dell'epitelio corneale, blefarite, prurito all'occhio, congiuntivite, gonfiore oculare, meibomianite, abbagliamento,

	<p>fotofobia, secchezza oculare, congiuntivite allergica, pterigio, pigmentazione sclerale, astenopia, fastidio oculare, sensazione anomala agli occhi, cheratocongiuntivite secca, ciste subcongiuntivale, iperemia congiuntivale, prurito palpebrale, secrezione oculare, formazione di croste del margine palpebrale, aumento della lacrimazione</p> <p><u>Rara</u>: edema corneale, diplopia, ridotta acuità visiva, fotopsia, ipoestesia dell'occhio, edema periorbitale, aumento della pressione intraoculare, incremento del rapporto coppa/disco del nervo ottico</p> <p><u>Non Nota</u>: disturbo corneale, problemi visivi, allergia oculare, madarosi, disturbo palpebrale, eritema palpebrale</p>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<p><u>Rara</u>: tinnito</p> <p><u>Non Nota</u>: vertigine</p>
Patologie cardiache	<p><u>Non comune</u>: disturbo cardio-respiratorio, bradicardia, palpitazioni</p> <p><u>Rara</u>: angina pectoris, frequenza cardiaca irregolare</p> <p><u>Non Nota</u>: aritmia, tachicardia, ipertensione, aumento della pressione del sangue, diminuzione della pressione del sangue, aumento della frequenza cardiaca</p>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p><u>Non comune</u>: dispnea, epistassi, dolore orofaringeo, dolore faringolaringeo, irritazione della gola, sindrome da tosse delle alte vie respiratorie, rinorrea, starnuto</p> <p><u>Rara</u>: iperreattività bronchiale, congestione del tratto respiratorio superiore, congestione sinusale, congestione nasale, tosse, secchezza nasale</p> <p><u>Non Nota</u>: asma</p>
Patologie gastrointestinali	<p><u>Comune</u>: disgeusia</p> <p><u>Non comune</u>: esofagite, diarrea, nausea, vomito, dispepsia, dolore dell'addome superiore, disturbo addominale, disturbo allo stomaco, flatulenza, frequenti movimenti intestinali, disturbo gastrointestinale, ipoestesia orale, parestesia orale, secchezza delle fauci</p>
Patologie epatobiliari	<p><u>Non nota</u>: test di funzionalità epatica anomalo</p>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p><u>Non comune</u>: eruzione cutanea, eruzione maculo-papulare, tensione della pelle</p> <p><u>Rara</u>: orticaria, alopecia, prurito generalizzato</p> <p><u>Non nota</u>: dermatite, eritema</p>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<p><u>Non comune</u>: dolore alla schiena, spasmi muscolari, mialgia</p> <p><u>Non Nota</u>: artralgia, dolore alle estremità</p>
Patologie renali e urinarie	<p><u>Non comune</u>: dolore renale</p> <p><u>Non Nota</u>: pollachiuria</p>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<p><u>Non comune</u>: disfunzione erettile</p>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p><u>Non comune</u>: dolore, disagio al petto, affaticamento, sensazione anomala</p> <p><u>Rara</u>: dolore al petto, sensazione di nervosismo, astenia, irritabilità</p> <p><u>Non Nota</u>: edema periferico, malessere</p>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	<p><u>Non comune</u>: corpo estraneo nell'occhio</p>

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

La disgeusia (sapore amaro o inusuale in bocca in seguito all'instillazione) è stata la reazione avversa sistemica più frequentemente riportata associata all'uso di brinzolamide durante gli studi clinici. Ciò è probabilmente dovuto al passaggio del collirio nella via nasofaringea attraverso il canale nasolacrimale. L'occlusione nasolacrimale o la leggera chiusura delle palpebre dopo l'instillazione può aiutare a ridurre l'incidenza di questo effetto (vedere anche paragrafo 4.2).

Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione è una solfonamide inibitore dell'anidrasi carbonica con assorbimento sistemico. Effetti gastrointestinali, sul sistema nervoso, ematologici, renali e metabolici sono generalmente associati agli inibitori sistemici dell'anidrasi carbonica. Lo stesso tipo di reazioni avverse attribuibili agli inibitori orali dell'anidrasi carbonica sono possibili con la somministrazione topica.

Non sono state osservate reazioni avverse inattese con brinzolamide quando utilizzato come terapia aggiuntiva a travoprost. Le reazioni avverse rilevate con la terapia aggiuntiva sono state osservate con ciascun singolo principio attivo.

Popolazione pediatrica

In piccoli studi clinici a breve termine approssimativamente nel 12,5% dei pazienti pediatrici sono state osservate reazioni avverse, la maggior parte delle quali sono reazioni oculari locali, non gravi, quali iperemia congiuntivale, irritazione oculare, secrezione lacrimale e aumento della lacrimazione (vedere anche paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Possono verificarsi squilibri elettrolitici, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti sul sistema nervoso centrale. Devono essere monitorati i livelli degli elettroliti sierici (in particolare il potassio) e dei livelli di pH del sangue.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparati antiglaucoma e miotici, inibitori dell'anidrasi carbonica, codice ATC: S01EC04

Meccanismo d'azione

L'anidrasi carbonica (CA) è un enzima presente in molti tessuti del corpo, incluso l'occhio. L'anidrasi carbonica catalizza la reazione reversibile che coinvolge l'idratazione del biossido di carbonio e la disidratazione dell'acido carbonico.

L'inibizione dell'anidrasi carbonica a livello dei processi ciliari dell'occhio diminuisce la secrezione dell'umore acqueo, presumibilmente per un rallentamento della formazione di ioni bicarbonato con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluido. Il risultato è una riduzione della pressione intraoculare (PIO), che è uno dei maggiori fattori di rischio nella patogenesi del danno al nervo ottico e nella perdita di campo visivo nel glaucoma. Brinzolamide è un inibitore dell'anidrasi carbonica II

(CA-II), l'isoenzima predominante nell'occhio, con una IC_{50} *in vitro* di 3,2 nM ed una K_i di 0,13 nM verso la CA-II.

Efficacia clinica e sicurezza

E' stato studiato l'effetto di riduzione della pressione intraoculare (PIO) di brinzolamide come terapia aggiuntiva all'analogo delle prostaglandine travoprost. Dopo un trattamento iniziale di 4 settimane con travoprost, pazienti con una $PIO \geq 19$ mmHg sono stati randomizzati a ricevere un trattamento aggiuntivo con brinzolamide o con timololo. E' stata osservata un'ulteriore diminuzione della media della PIO diurna da 3,2 a 3,4 mmHg per il gruppo trattato con brinzolamide e da 3,2 a 4,2 mmHg per il gruppo trattato con timololo. Si è verificata un'incidenza complessiva più elevata di reazioni avverse oculari non gravi, correlate principalmente a segni di irritazione locale, nei gruppi brinzolamide/travoprost. Gli eventi sono stati lievi e non hanno influenzato la percentuale complessiva di interruzione degli studi (vedere anche paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio clinico con brinzolamide in 32 pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 anni, ai quali era stato diagnosticato glaucoma o ipertensione oculare. Alcuni pazienti non erano mai stati sottoposti a terapia ipotonizzante oculare mentre altri erano già in trattamento con altri medicinali per la riduzione della PIO. Questi ultimi non hanno dovuto sospendere la terapia fino all'inizio della monoterapia con brinzolamide.

Tra i pazienti che non erano mai stati sottoposti a terapia ipotonizzante oculare (10 pazienti), l'efficacia di brinzolamide è stata simile a quella osservata precedentemente negli adulti, con riduzioni della PIO media fino a 5 mmHg rispetto al valore basale. Tra i pazienti che erano in terapia topica per la riduzione della PIO (22 pazienti), la PIO media è aumentata leggermente rispetto al valore basale nel gruppo trattato con brinzolamide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione topica oculare, la brinzolamide è assorbita nella circolazione sistemica.

Distribuzione

A causa della sua alta affinità con l'anidrasi carbonica II, la brinzolamide si distribuisce estensivamente nei globuli rossi e mostra una lunga emivita nel sangue intero (che significa approssimativamente 24 settimane).

Biotrasformazione

Nell'uomo, si forma il metabolita N-desetil brinzolamide, che si lega anch'esso all'anidrasi carbonica e si accumula nei globuli rossi. Questo metabolita si lega principalmente all'anidrasi carbonica I in presenza di brinzolamide. Nel plasma, le concentrazioni sia della brinzolamide che dell'N-desetil brinzolamide sono basse e generalmente al di sotto dei limiti dell'analisi quantitativa (<7,5 ng/ml). Il legame alle proteine plasmatiche non è elevato (circa 60%).

Eliminazione

La brinzolamide è eliminata principalmente attraverso l'escrezione renale (circa 60%). Circa il 20% della dose è stato ritrovato nelle urine come metabolita. La brinzolamide e l'N-desetil brinzolamide sono i componenti principali nelle urine, insieme a concentrazioni più basse (<1%) dei metaboliti N-desmetossipropil e O-desmetil.

In uno studio di farmacocinetica orale, volontari sani hanno ricevuto capsule da 1 mg di brinzolamide due volte al giorno fino a 32 settimane ed è stata misurata l'attività dell'anidrasi carbonica nei globuli rossi per valutare il grado di inibizione sistemica dell'anidrasi carbonica.

La saturazione da parte della brinzolamide dell'anidrasi carbonica II nei globuli rossi è stata raggiunta entro quattro settimane (concentrazioni nei globuli rossi di circa 20 µM). L'N-desetil brinzolamide accumulata nei globuli rossi raggiungeva lo stato stazionario entro 20-28 settimane, con concentrazioni comprese tra 6 e 30 µM. L'inibizione dell'attività dell'anidrasi carbonica totale nei globuli rossi allo stato-stazionario era circa del 70-75%.

Compromissione renale

Soggetti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina di 30-60 ml/minuto) hanno ricevuto 1 mg di brinzolamide per via orale due volte al giorno fino a 54 settimane. La concentrazione di brinzolamide nei globuli rossi alla quarta settimana di trattamento era compresa tra circa 20 e 40 µM. Allo stato stazionario, le concentrazioni di brinzolamide e del suo metabolita nei globuli rossi erano comprese rispettivamente tra 22,0 e 46,1 e tra 17,1 e 88,6 µM.

La concentrazione di N-desetil brinzolamide nei globuli rossi è aumentata e l'attività dell'anidrasi carbonica totale nei globuli rossi è diminuita con la riduzione della clearance della creatinina ma la concentrazione di brinzolamide nei globuli rossi e l'attività CA-II sono rimaste invariate. In soggetti col livello più elevato di disfunzione renale, l'inibizione dell'attività dell'anidrasi carbonica totale è stata più elevata, sebbene inferiore al 90% allo stato stazionario.

In uno studio topico oculare, le concentrazioni di brinzolamide nei globuli rossi allo stato stazionario erano simili a quelle trovate nello studio orale, ma i livelli di N-desetil brinzolamide erano più bassi. L'attività dell'anidrasi carbonica era circa 40-70% dei livelli pre-dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo con la brinzolamide sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno.

Studi della tossicità sullo sviluppo evolutivo nei conigli con dosi orali di brinzolamide fino a 6 mg/kg/giorno (125 volte la dose oftalmica raccomandata nell'uomo) non hanno rivelato effetti sullo sviluppo del feto nonostante una significativa tossicità materna. Studi simili nei ratti hanno mostrato un'ossificazione lievemente ridotta del cranio e dello sterno dei feti di madri cui è stata somministrata brinzolamide alla dose di 18 mg/kg/giorno (375 volte la dose oftalmica raccomandata nell'uomo), ma non a dosi di 6 mg/kg/giorno. Questi risultati si sono avuti a dosi che hanno causato acidosi metabolica con una riduzione dell'aumento di peso corporeo nelle madri e del peso dei feti. Una riduzione dose-dipendente del peso del feto è stata osservata in piccoli di madri che hanno ricevuto brinzolamide per via orale con diminuzioni variabili da leggere (circa 5-6%) con 2 mg/kg/giorno fino a circa il 14% con 18 mg/kg/giorno. Durante l'allattamento, il livello a cui non si manifestavano effetti avversi nella prole era di 5 mg/kg/giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Mannitolo (E421)
Carbomer 974P
Disodio edetato
Cloruro di sodio
Acqua purificata
Acido cloridrico/sodio idrossido (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

4 settimane dalla prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Brinzolamide Teva 10 mg/ml collirio, sospensione è un liquido lattiginoso (una sospensione) fornito in flaconi opachi di polietilene a bassa densità (LDPE) con tappi a vite (salvagoccia) in polietilene ad alta densità (HDPE).

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezione esterna contenente 1 flacone da 5 ml, 3 flaconi da 5 ml e 6 flaconi da 5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Via Messina, 38 – 20154 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 043120017 - "10 mg/ml Collirio, Sospensione" 1 Flacone in LDPE da 5 ml

AIC n 043120029 - "10 mg/ml Collirio, Sospensione" 3 Flaconi in LDPE da 5 ml

AIC n 043120031 - "10 mg/ml Collirio, Sospensione" 6 Flaconi in LDPE da 5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO