RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brinzolamide Sandoz 10 mg/ml collirio, sospensione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di sospensione contiene 10 mg di brinzolamide (0,33 mg di brinzolamide in una goccia).

Eccipienti con effetti noti:
Ogni ml di sospensione contiene 0,10 mg di benzalconio cloruro.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, sospensione.
Sospensione di colore da bianco a biancastro, pH 7.1 – 7.9 e osmolalità 270 – 320 m Osm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brinzolamide Sandoz è indicato per ridurre l'elevata pressione intraoculare nei casi di:

- ipertensione oculare
- glaucoma ad angolo aperto

come monoterapia nei pazienti adulti non responsivi ai beta-bloccanti o nei pazienti adulti in cui i beta-bloccanti siano 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, il dosaggio è di una goccia di Brinzolamide Sandoz 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.

Popolazioni speciali
Pazienti anziani
Non è necessaria alcuna modifica della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza epatica o renale
Brinzolamide non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica, pertanto non deve essere utilizzato da questi pazienti.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica
L'efficacia e la sicurezza di Brinzolamide Sandoz 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. Brinzolamide Sandoz 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.

Istruire il paziente ad agitare bene il flacone prima dell'uso. Dopo aver tolto il tappo, se l'anello di sicurezza è allentato, rimuoverlo prima di usare il prodotto.

Per prevenire la contaminazione della punta del contagocce e della sospensione, fare attenzione a non toccare la palpebra, le aree circostanti o altre superfici con la punta del contagocce. Informare i pazienti di conservare il flacone ben chiuso quando non lo si utilizza.

Quando Brinzolamide Sandoz viene usato in sostituzione di un altro agente oftalmico antiglaucoma, interrompere la somministrazione dell'altro agente ed iniziare la terapia con Brinzolamide Sandoz 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 affetto.

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).
- Insufficienza renale grave.
- Acidosi ipercloremica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti sistemici
Brinzolamide Sandoz è una solfonamide inibitore dell'anidrasi carbonica e, sebbene somministrato per via topica, è assorbito a livello sistemico. Possono verificarsi con la somministrazione per via topica gli stessi tipi di reazioni avverse che sono attribuibili alle solfonamidi. Se si manifestano segni di reazioni gravi o di ipersensibilità, sospendere l'uso di questo medicinale.

Disturbi dell'equilibrio acido/base sono stati riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidrasi carbonica. Usare con cautela in pazienti con rischio di insufficienza renale a causa del possibile rischio di acidosi metabolica (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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, può 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 Sandoz 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 Sandoz. La concomitante somministrazione di Brinzolamide Sandoz e degli inibitori dell'anidrasi carbonica orali non è stata studiata e non è raccomandata (vedere anche paragrafo 4.5).

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

Esiste una esperienza limitata con la brinzolamide nel trattamento di pazienti con glaucoma pseudoesfogliativo o pigmentario. Si deve prestare attenzione nel trattare questi pazienti e si raccomanda di monitorare strettamente la pressione intraoculare (PIO). Brinzolamide Sandoz 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 di pazienti con cornea compromessa (particolarmente in pazienti con bassa conta cellulare endoteliale) non è stato studiato. Non sono stati studiati in modo specifico pazienti portatori di lenti a contatto e, in questi pazienti, è raccomandato un attento monitoraggio 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. E' raccomandato un attento monitoraggio nei pazienti con compromissione corneale come in pazienti affetti da diabete mellito o distrofie della cornea.

E' stato riportato che il benzalconio cloruro, che è usato comunemente come conservante nei prodotti oftalmici, può causare cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossica ulcerativa. Poichè Brinzolamide Sandoz contiene benzalconio cloruro, è richiesto un attento monitoraggio in caso di uso frequente o prolungato in pazienti affetti da secchezza oculare, o con compromissione corneale.

Brinzolamide Sandoz non è stato studiato in pazienti portatori di lenti a contatto. Brinzolamide Sandoz 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. Il paziente deve essere informato di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di Brinzolamide Sandoz e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di reinserirle.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Brinzolamide Sandoz contiene benzalconio cloruro
Brinzolamide Sandoz contiene 0,10 mg di benzalconio cloruro in ciascun ml.
Benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può portare al cambiamento del loro colore. I pazienti devono togliere le lenti a contatto prima di usare questo medicinale e aspettare 15 minuti prima di riapplicarle.

Sono stati riportati casi di irritazione agli occhi, occhio secco, alterazione del film e della superficie corneali a seguito di somministrazione oftalmica di benzalconio cloruro. Da usare con cautela nei pazienti con occhio secco e con compromissione della cornea.
I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.
La possibilità di un effetto rimbalzo dopo la sospensione del trattamento con Brinzolamide Sandoz non è stata studiata; l'effetto di riduzione della pressione intraoculare deve durare per 5-7 giorni.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Brinzolamide Sandoz in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite e il suo uso non è raccomandato nei neonati, nei bambini o negli adolescenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non stati condotti studi specifici sull'interazione di altri medicinali con Brinzolamide Sandoz.

Negli studi clinici, l'uso concomitante di brinzolamide 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 Sandoz è un inibitore dell'anidrasi 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'anidrasi carbonica. La possibilità di interazione deve essere considerata in pazienti in terapia con Brinzolamide Sandoz.

Gli isoenzimi del citocromo P-450 responsabili del metabolismo della brinzolamide includono CYP3A4 (il principale), CYP2A6, CYP2C8 e CYP2C9. Gli inibitori di CYP3A4 come chetoconazolo, itraconazolo, clotrimazolo, ritonavir e troleandomicina possono inibire il metabolismo della brinzolamide attraverso CYP3A4. E' necessario prestare attenzione se si usano contemporaneamente inibitori del CYP3A4. Ad ogni modo, dato che l'eliminazione avviene principalmente per via renale, l'accumulo di brinzolamide è poco probabile. 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 dopo somministrazione per via sistemica (vedere anche paragrafo 5.3).
Brinzolamide Sandoz non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Allattamento
Non è noto se brinzolamide/metaboliti siano escreti nel latte materno dopo somministrazione topica oftalmica. Studi condotti sugli animali hanno mostrato escrezione di livelli minimi di brinzolamide nel latte materno dopo somministrazione orale.

Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. Occorre decidere se sospendere l'allattamento al seno o interrompere/sospendere la terapia con Brinzolamide Sandoz tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Gli studi sugli animali con brinzolamide non hanno dimostrato effetti sulla fertilità. Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto della somministrazione topica oftalmica di brinzolamide sulla fertilità umana.

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

Brinzolamide Sandoz ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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'anidrasi carbonica possono ridurre la capacità di eseguire operazioni che richiedono attenzione mentale e/o coordinazione fisica (vedere anche paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Negli studi clinici che sono stati condotti su 2732 pazienti trattati con brinzolamide in 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 al momento dell'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 (≥1/10), comune (da ≥1/100 a <1/10), non comune (da ≥1/1000 a <1/100), rara (da ≥1/10.000 a <1/1000), 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 riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state riportate nel corso di studi clinici e come segnalazioni spontanee postmarketing.

Classificazione per sistemi e organi	**Termine Preferito MedDRA**
Infezioni ed infestazioni	Non comune: nasofaringite, faringite, sinusite Non nota: rinite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: diminuzione della conta di globuli rossi, aumento del cloruro ematico

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi del sistema immunitario	Non nota: ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota: diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Non comune: apatia, depressione, umore depresso, diminuzione della libido, incubo, nervosismo Rara: insonnia
Patologie del sistema nervoso	Non comune: disfunzione motoria, amnesia, capogiri, parestesia, cefalea Rara: alterazione della memoria, sonnolenza Non nota: tremore, ipoestesia, ageusia
Patologie dell'occhio	Comune: visione offuscata, irritazione oculare, dolore oculare, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, iperemia oculare Non comune: erosione corneale, cheratiti, cheratiti puntate, cheratopatia, deposito oculare, colorazione corneale, difetto dell'epitelio corneale, disturbo dell'epitelio corneale, blefarite, prurito oculare, congiuntiviti, gonfiore oculare, meibomianite, abbagliamento, 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 Rara: edema corneale, diplopia, riduzione dell'acutezza visiva, fotopsia, ipoestesia oculare, edema periorbitale, aumento della pressione intraoculare, aumento del rapporto coppa/disco del nervo ottico Non nota: disturbo corneale, problemi visivi, allergia oculare, madarosi, disturbo palpebrale, eritema palpebrale
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Rara: tinnito Non nota: vertigine
Patologie cardiache	Non comune: disturbo cardio-respiratorio, bradicardia, palpitazioni Rara: angina pectoris, frequenza cardiaca irregolare Non nota: aritmia, tachicardia, ipertensione, aumento pressorio, diminuzione pressoria, aumento della frequenza cardiaca
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune: dispnea, epistassi, dolore orofaringeo, dolore faringolaringeale, irritazione della gola, sindrome della tosse delle vie respiratorie superiori, rinorrea, starnuto Rara: iperattività bronchiale, congestione delle vie respiratorie superiori, congestione sinusale, congestione nasale, tosse, secchezza nasale Non nota: asma

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie gastrointestinali	Comune: disgeusia Non comune: esofagite, diarrea, nausea, vomito, dispepsia, dolore dell'addome superiore, disturbo addominale, disturbo allo stomaco, flatulenza, defecazione frequente, disturbo gastrointestinale, ipoestesia orale, parestesia orale, bocca secca
Patologie epatobiliari	Non nota: test di funzionalità epatica anomalo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune: eruzione cutanea, eruzione maculo-papulare, tensione della pelle Rara: orticaria, alopecia, prurito generalizzato Non nota: dermatiti, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune: dolore alla schiena, spasmi muscolari, mialgia Non nota: artralgia, dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	Non comune: dolore renale Non nota: pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune: disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune: dolore, disturbo al petto, affaticamento, sensazione anomala Rara: dolore al petto, sensazione di nervosismo, astenia, irritabilità Non nota: edema periferico, malessere
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune: corpo estraneo nell'occhio

Descrizione di eventi avversi selezionati
La disgeusia (sapore amaro o inusuale in bocca in seguito all'instillazione) è stata la reazione avversa più frequentemente riportata a livello sistemico associata all'uso di brinzolamide durante gli studi clinici. Questo è probabilmente dovuto al passaggio del collirio nel nasofaringe 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 Sandoz 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 è stata osservata alcuna reazione avversa inattesa 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, in circa il 12,5% di pazienti in età pediatrica sono state riportate reazioni avverse, la maggior parte delle quali erano reazioni oculari locali, non gravi, come iperemia congiuntivale, irritazione oculare, secrezione oculare e aumento della lacrimazione (vedere anche paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Possono manifestarsi sbilanciamento elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti a livello del sistema nervoso. Devono essere tenuti sotto controllo i livelli di elettroliti nel siero (in modo particolare il potassio) ed i livelli di pH del sangue.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione
L'anidrasi carbonica (AC) 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), uno dei maggiori fattori di rischio nella patogenesi del danno al nervo ottico e nella perdita di campo visivo nel glaucoma. Brinzolamide, un inibitore dell'anidrasi carbonica II (AC -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 AC -II.

Efficacia e sicurezza clinica
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 ≥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).

È stato condotto uno studio clinico con brinzolamide in 32 pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 anni, ai quali era stato diagnosticato il glaucoma o l'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.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 in soggetti adulti, con riduzioni fino a 5 mmHg della PIO media rispetto al valore basale. Tra i pazienti che erano in terapia topica con medicinale/i 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

In seguito a somministrazione topica oculare, la brinzolamide è assorbita nella circolazione sistemica. 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 (approssimativamente 24 settimane). 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%). La brinzolamide è eliminata principalmente attraverso l'escrezione renale (approssimativamente al 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 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 per 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 approssimativamente 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 approssimativamente del 70-75%.

Soggetti con insufficienza 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 farmaco 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 dell'eliminazione della creatina, ma la concentrazione di brinzolamide nei globuli rossi e l'attività CA-II è rimasta invariata. 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-

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

desetil brinzolamide erano più bassi. L'attività dell'anidrasi carbonica era circa 40-70% dei livelli predose

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *sicurezza farmacologica*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi della tossicità sullo sviluppo evolutivo dei 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 una ossificazione lievemente ridotta del cranio e dello sterno dei feti da madri cui è stata somministrata brinzolamide nella 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 ottenuti a dosi che hanno causato acidosi metabolica con una riduzione della crescita di peso corporeo nelle madri e nel peso dei feti. Una riduzione nel peso del feto dose-dipendente è stata osservata in piccoli di madre che hanno ricevuto brinzolamide oralmente 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 manifestano effetti avversi nella prole era di 5 mg/kg/giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Disodio edetato
Mannitolo (E421)
Carbomero 974P
Tiloxapolo
Cloruro di sodio
Idrossido di sodio/acido cloridrico (per regolare il pH)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Dopo la prima apertura: 4 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in LDPE da 5 ml e 10 ml con contagocce in LDPE e tappo a vite in PP anti-manomissione (DROPTAINER).

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatola contenente 1 x 5 ml, 3 x 5 ml e 1 x 10 ml flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
L.go U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

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

AIC n. 042648016 - "10 MG/ML COLLIRIO, SOSPENSIONE 1 FLACONE DA 5 ML
AIC n. 042648028 - "10 MG/ML COLLIRIO, SOSPENSIONE" 3 FLACONI DA 5 ML
AIC n. 042648030 - "10 MG/ML COLLIRIO, SOSPENSIONE" 1 FLACONE DA 10 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13/10/2014
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).