RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRINZOLAMIDE EG 10 mg/ml collirio, sospensione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di sospensione contiene 10 mg di brinzolamide.
Una goccia contiene circa 309 microgrammi di brinzolamide.

Eccipienti con effetto noto:
ogni ml di sospensione contiene circa 0,1 mg di benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, sospensione.

Sospensione omogenea di colore bianco.
pH: 7.1 - 7.9
Osmolalità: 270-320 mOsm/Kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

BRINZOLAMIDE EG è indicato per ridurre l'elevata pressione intraoculare nei casi di:

- ipertensione oculare
- glaucoma ad angolo aperto

come monoterapia nei pazienti adulti in cui i beta-bloccanti si siano dimostrati inefficaci 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 EG 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.

Compromissione della funzione epatica e renale
La brinzolamide non è stata studiata in pazienti con ridotta funzionalità epatica, pertanto non deve essere utilizzata da questi pazienti.

La brinzolamide non è stata studiata in pazienti con grave compromissione della funzione renale (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 EG è controindicato in questi pazienti (vedere anche paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

L'efficacia e la sicurezza della brinzolamide in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono indicati ai paragrafi 4.8 e 5.1. Si sconsiglia l'uso di brinzolamide nei neonati, nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione
Per uso oftalmico.

Si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o di chiudere delicatamente la palpebra dopo la somministrazione. Questo può ridurre l'assorbimento sistemico dei prodotti medicinali somministrati a livello oculare e determinare una diminuzione delle reazioni avverse sistemiche.

Informare i pazienti di agitare bene il flacone prima dell'uso. In seguito alla rimozione del tappo, rimuovere il collarino elastico anti-manomissione, se allentato, prima di usare il medicinale.

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

Quando BRINZOLAMIDE EG viene usato in sostituzione di un altro agente oftalmico antiglaucoma, interrompere la somministrazione dell'altro agente ed iniziare la terapia con BRINZOLAMIDE EG il giorno successivo.

Se viene usata più di una medicazione topica oftalmica, i medicinali devono essere somministrati a distanza di almeno 5 minuti. Le pomate oftalmiche devono essere somministrate per ultime.

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

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Accertata ipersensibilità alle sulfonamidi (vedere anche paragrafo 4.4).
- Grave compromissione della funzione renale.
- Acidosi ipercloremica.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sistemici
La brinzolamide è una sulfonamide 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 sulfonamidi. 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 in pazienti a rischio di compromissione renale a causa del 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, 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 EG viene assorbito a livello sistemico e quindi ciò potrebbe 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 la brinzolamide. La somministrazione concomitante di brinzolamide e degli inibitori dell'anidrasi carbonica orali non è stata studiata e non è raccomandata (vedere anche paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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 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) della brinzolamide, come terapia aggiuntiva all' analogo delle prostaglandine travoprost. Non sono disponibili dati a lungo termine sull'uso della brinzolamide come terapia aggiuntiva a travoprost (vedere anche paragrafo 5.1).

Esiste un'esperienza limitata con brinzolamide nel trattamento di pazienti con glaucoma pseudoesfoliativo o pigmentario. Si deve prestare attenzione nel trattare questi pazienti ed è raccomandato monitore strettamente la pressione intraoculare (PIO). La brinzolamide non è stata studiata 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 potrebbe aumentare i rischi per la cornea. Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti con compromissione corneale come nel caso di pazienti affetti da diabete mellito o distrofia corneale.

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. Poiché BRINZOLAMIDE EG contiene benzalconio cloruro, è richiesto un attento monitoraggio in caso di uso frequente o prolungato, in pazienti affetti da secchezza oculare, o compromissione corneale.

La brinzolamide non è stata studiata in pazienti portatori di lenti a contatto. BRINZOLAMIDE EG 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. Istruire i pazienti di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di BRINZOLAMIDE EG e di attendere 15 minuti dall'instillazione della dose prima di inserire nuovamente le lenti a contatto.

La possibilità di un effetto da rimbalzo dopo la sospensione del trattamento con brinzolamide non è stata studiata; l'effetto di riduzione della pressione intraoculare dovrebbe durare per 5-7 giorni.

Popolazione pediatrica
L'efficacia e la sicurezza della brinzolamide nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite e il suo uso non è raccomandato in questi pazienti.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi specifici sull'interazione di altri medicinali con brinzolamide.

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.
La brinzolamide è un inibitore dell'anidrasi carbonica e, sebbene somministrato per via topica, è 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.

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. E' necessario prestare attenzione se si usano contemporaneamente inibitori del CYP3A4. Ad ogni modo, dato che l'eliminazione avviene principalmente per la 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 della brinzolamide per via oftalmica in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione sistemica (vedere anche paragrafo 5.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

BRINZOLAMIDE EG non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento al seno
Non è noto se la brinzolamide/i metaboliti siano escreti nel latte materno in seguito a somministrazione topica per via oftalmica. Studi condotti sugli animali hanno mostrato escrezione di brinzolamide nel latte materno in seguito a somministrazione orale.

Non si può escludere un rischio per neonati/infanti. Bisogna decidere se interrompere l'allattamento al seno oppure sospendere la terapia con BRINZOLAMIDE EG, tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

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

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

La brinzolamide 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 dovrà 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 paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
Negli studi clinici che sono stati condotti su 2732 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 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 segnalate in correlazione al trattamento 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 ≥1/1.000 a <1/100), raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000), molto raro (<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 nel periodo successivo alla commercializzazione.

Classificazione per sistemi e organi	**Termine Preferito MedRA (v. 15.1)**
Infezioni e 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
Disturbi del sistema immunitario	Non nota: Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota: Riduzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Non comune: Apatia, depressione, umore depresso, diminuzione della libido, incubi, nervosismo Rari: Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Non comune: Disfunzione motoria, amnesia, capogiri, parestesia, mal di testa. Rari: Alterazione della memoria, sonnolenza

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

	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, cheratite, cheratite puntata, cheratopatia, deposito oculare, colorazione corneale, difetto dell'epitelio corneale, disturbo dell'epitelio corneale, blefarite, prurito oculare, congiuntivite, gonfiore oculare, meibomianite, riflessi, 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, ridotta acuità visiva, fotopsia, ipoestesia oculare, edema periorbitale, aumento della pressione intraoculare, incremento del rapporto coppa/disco del nervo ottico Non nota: disturbo corneale, problemi visivi, allergia oculare, madarosi, disturbo palpebrale, eritema alla palpebra
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Rara: Tinnito Non nota: Vertigini
Patologie cardiache	Non comune: Disturbo cardio-respiratorio, bradicardia, palpitazioni Rara: Angina pectoris, battito cardiaco irregolare Non nota: Aritmia, tachicardia, ipertensione, aumento della pressione sanguigna, riduzione della pressione sanguigna, aumento del battito cardiaco.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune: Dispnea, epistassi, dolore orofaringeale, dolore faringolaringeale, irritazione della gola, SIRT al tratto respiratorio superiore, rinorrea, starnuto Rara: Iperreattività bronchiale, congestione del tratto respiratorio superiore, congestione dei seni, congestione nasale, tosse, secchezza nasale Non nota: Asma
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, secchezza delle fauci
Patologie epatobiliari	Non nota: Test di funzionalità epatica anomali
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune: Eruzione cutanea, eruzione maculo-papulare, ispessimento cutaneo Rara: Orticaria, alopecia, prurito generalizzato Non nota: Dermatite, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune: Mal di schiena, spasmi muscolari, mialgia Non nota: Artralgia, dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	Non comune: Dolore ai reni 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, disagio al petto, affaticamento, sensazione anomala Rara: Dolore al petto, sensazione di nervosismo, astenia, irritabilità Non nota: Edema periferico, malessere

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune: Corpo estraneo nell'occhio

Descrizione degli 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. Ciò è probabilmente dovuto al passaggio del collirio nella rinofaringe attraverso il canale naso-lacrimale. L'occlusione naso-lacrimale o la leggera chiusura delle palpebre dopo l'instillazione può aiutare a ridurre l'incidenza di questo effetto (vedere anche paragrafo 4.2).

La brinzolamide è una sulfonamide 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 utilizzata 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.

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 dovrà essere sintomatico e di supporto. Potrebbero manifestarsi sbilanciamento elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti a livello del sistema nervoso. Dovranno 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 di azione
L'anidrasi carbonica (Carbonic anhydrase – 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 (intraocular pressure - IOP), uno dei maggiori fattori di rischio nella patogenesi del danno al nervo ottico e nella perdita di campo visivo nel glaucoma. La brinzolamide, un inibitore dell'anidrasi carbonica II (CA-II), l'isoenzima predominante nell'occhio, con una IC50 *in vitro* di 3,2 nM ed una Ki di 0,13 nM verso la CA-II.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Efficacia e sicurezza clinica

E' stato studiato l'effetto di riduzione della pressione intraoculare (IOP) della brinzolamide come terapia aggiuntiva all'analogo delle prostaglandine travoprost. Dopo un trattamento iniziale di 4 settimane con travoprost, pazienti con una IOP ≥19 mmHg sono stati randomizzati a ricevere un trattamento aggiuntivo con brinzolamide o con timololo. E' stata osservata un'ulteriore diminuzione della media della IOP 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 IOP. 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 della brinzolamide è stata simile a quella osservata precedentemente in soggetti adulti, con riduzioni fino a 5 mmHg della IOP media rispetto al valore basale.

Tra i pazienti che erano in terapia topica per la riduzione della IOP (22 pazienti), la IOP 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 (che significa 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 del'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 (<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 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 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 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-desetil brinzolamide erano più bassi. L'attività dell'anidrasi carbonica era circa 40-70% dei livelli predose.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

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 un' ossificazione lievemente ridotta del cranio e dello sterno dei feti da 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 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, soluzione 50%
Mannitolo (E421)
Poloxamer 407
Carbomer 974P
Disodio edetato
Cloruro di sodio
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

4 settimane dalla prima apertura.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Contenitore contagocce da 10 ml costituito da un flacone in LDPE e punta contagocce in LDPE sigillata e tappo bianco in PP o HDPE con sigillo di prova, contenente 5 ml di sospensione bianca omogenea.
Sono disponibili le seguenti confezioni: astucci contenenti 1 x 5 ml, 3 x 5 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042406013 - "10 mg/ml collirio, sospensione" 1 flacone contagocce in ldpe da 5 ml
042406025 - "10 mg/ml collirio, sospensione" 3 flaconi contagocce in ldpe da 5 ml

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).