

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

BRITIL / БРИТИЛ 1%, капки за око, суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанца: 1 ml суспензија содржи 10 mg бринзоламид.

Експципиенси со познат ефект:

1 ml суспензија содржи 0,1 mg бензалкониум хлорид.

За целосна листа на експципиенси, Видете Дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капки за око, суспензија.

Бела до скоро бело обоена суспензија.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

БРИТИЛ е индициран за намалување на покачениот интраокуларен притисок при:

- Окуларна хипертензија
- Глауком со отворен агол

како монотерапија кај возрасни пациенти кои не реагираат на бета-блокатори или кај возрасни пациенти кај кои бета-блокаторите се контраиндицирани, или како дополнителна терапија на бета-блокаторите или простагландинските аналози (Видете исто така Дел 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Кога се користи како монотерапија или дополнителна терапија, дозата е една капка БРИТИЛ во конјуктивалната кеса на заболеното око (очи) два пати на ден. Некои пациенти можат да имаат подобар одговор со дозирање од една капка три пати на ден.

Посебни популации

Постара популација



Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти.

Хепатални и ренални нарушувања

БРИТИЛ не е проучуван кај пациенти со хепатални нарушувања и затоа не се препорачува кај таквите пациенти.

БРИТИЛ не е проучуван кај пациенти со тешки ренални нарушувања (креатинин клиренс $< 30 \text{ ml/min}$) или кај пациенти со хиперхлоремична ацидоза. Бидејќи бринзоламид и неговите главни метаболити се екскретираат главно преку бубрезите, БРИТИЛ е контраиндициран кај ваквите пациенти (Видете исто така Дел 4.3).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на БРИТИЛ кај бебињата, децата и адолесцентите на возраст од 0 до 17 години не е утврдена. Моментално достапните податоци се опишани во Дел 4.8 и 5.1. БРИТИЛ не се препорачува за употреба кај бебиња, деца и адолесценти.

Начин на употреба

За окуларна употреба.

Се препорачува назолакримална оклузија или нежно затварање на очниот капак после капнувањето на лекот. На овој начин може да се намали системската апсорпција на медицинските производи кои се администрираат по окуларен пат и да резултира со намалени системски несакани ефекти.

Пациентот треба да се советува добро да го протресе шишенцето пред употреба. После отстранување на капачето, доколку заштитниот прстен е разлабавен, треба да се отстрани пред употреба на лекот.

За да се превенира контаминација на капалката и суспензијата, потребно е да се внимава да не се допираат очните капаци, околните површини, или други површини со капалката на шишенцето. Пациентите треба да се советуваат да го чуваат шишенцето цврсто затворено кога не се користи.

Кога се преминува од друг офталмолошки антиглаукома лек на БРИТИЛ, прво треба да се прекине со другиот лек, и наредниот ден да се почне со користење на БРИТИЛ.

Во случај на истовремена терапија со други локални окуларни лекови, потребно е да се одржува интервал од 5 минути помеѓу последователните апликации. Масите за очи треба да се аплицираат последни.

Доколку се пропушти доза, терапијата треба да се продолжи со наредната доза онака како што е планирано. Дневната доза не треба да надмине една капка во заболеното око (очи) три пати дневно.

4.3 Контраиндикации



- Хиперсензитивност на активната супстанца или на било кој друг од ексципиентите наведени во Дел 6.1.
- Позната хиперсензитивност на сулфонамиди (Видете исто така Дел 4.4).
- Тешко ренално нарушување.
- Хиперхлоремична ацидоза.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Системски ефекти

БРИТИЛ е сулфонамиден инхибитор на јаглородната анхидраза и, иако се користи локално, се апсорбира системски. Истите видови на несакани реакции кои се забележани кај сулфонамидите, можат да се забележат и кај локалната администрација, вклучително и Steven-Johnson-ов синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN). При препишување на лекот, пациентите треба да се советуваат за знаците и симптомите и внимателно да се следат за појава на кожни реакции. Доколку се појават знаци на сериозни реакции или хиперсензитивност, веднаш да се прекине со употребата на БРИТИЛ.

Пријавени се ацидо-базни нарушувања при употреба на орални инхибитори на јаглородната анхидраза. Да се употребува со внимание кај пациенти со ризик од ренално нарушување, заради можниот ризик од метаболичка ацидоза (Видете Дел 4.2).

Бринзоламид не е проучуван кај предвремено родени бебиња (помалку од 36 недели гестациска возраст) или кај оние помали од 1 недела. Пациентите со значителна ренална тубуларна незрелост или абнормалности треба да примаат бринзоламид само после внимателна проценка на односот ризик-корист, заради можниот ризик од метаболичка ацидоза.

Оралните инхибитори на јаглородната анхидраза можат да ја нарушат способноста за изведување на задачи за кои е потребна ментална будност и/или физичка координација. БРИТИЛ се апсорбира системски и затоа овие ефекти моат да се појават и со локална администрација.

Истовремена терапија

Постои потенцијал за дополнителен ефект на познатите системски ефекти на инхибиција на јаглородната анхидраза кај пациенти кои примаат орален инхибитор на јаглородната анхидраза и БРИТИЛ. Истовремената администрација на БРИТИЛ и на орални инхибитори на јаглородната анхидраза не е проучувана и затоа не се препорачува (Видете исто така Дел 4.5).

БРИТИЛ е првенствено разгледуван во истовремена администрација со тимолол за време на дополнителна терапија за глауком. Дополнително, проучуван е ефектот на намалување на интраокуларниот притисок на БРИТИЛ како дополнителна терапија на простагландинскиот аналог травопрост. Не се достапни долгорочни податоци за употребата на БРИТИЛ како дополнителна терапија на травопрост (Видете исто Дел 5.1).



Постои ограничено искуство со БРИТИЛ за третман на пациенти со псевдоексфолијативен глауком или пигметарен глауком. Потребна е претпазливост во третирањето на овие пациенти и се препорачува внимателно следење на интраокуларниот притисок (ИОП). БРИТИЛ е проучуван кај пациенти со глауком со тесен агол и неговата употреба кај овие пациенти не се препорачува.

Можната улога на бринзоламидот во корнеалната ендотелијална функција не е проучувана кај пациенти со компрометирана корнеа (особено кај пациенти со низок ендотелијален број на клетки). Особено, пациенти кои носат контактни леќи не се проучувани и се препорачува внимателно следење на овие пациенти кога се користи бринзоламид, бидејќи инхибиторите на јаглородната анхидраза можат да влијаат врз корнеалната хидратација, и носењето на контактни леќи може да го зголеми ризикот за корнеата. Се препорачува внимателно следење на пациентите со компрометирана корнеа, како што се пациенти со дијабетес мелитус или корнеални дистрофии.

Бензалкониум хлорид, кој често се користи како конзерванс во офталмолошки препарати, пријавено е дека предизвикува пунктатна кератопатија и/или токсична улцеративна кератопатија. Бидејќи БРИТИЛ содржи бензалкониум хлорид, потребно е внимателно следење кај пациенти со суви очи кои имаат честа или продолжена употреба, или во услови кога корнеата е компрометирана.

БРИТИЛ не е проучуван кај пациенти кои носат контактни леќи. БРИТИЛ содржи бензалкониум хлорид кој може да предизвика очна иритација и познато е дека ги обезбојува меките контактни леќи. Да се избегнува контакт со меки контактни леќи. На пациентите треба да им се посочи да ги отстрануваат контактните леќи пред апликацијата на капките за око и да почекаат најмалку 15 минути после нивната апликација, пред повторно ставање на контактните леќи.

Потенцијалните ефекти на враќање на симптомите после прекинување на третманот со БРИТИЛ не се проучувани; ефектот на намалување на ИОП се очекува да трае во период од 5-7 дена.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на БРИТИЛ кај бебиња, деца и адолесценти на возраст од 0 до 17 години не е утврдена и затоа неговата употреба не се препорачува кај нив.

4.5 Интеракции со други лекови и останати форми на интеракции

Не се изведени специфични испитувања за интеракции со други медицински производи.

Во клиничките студии, БРИТИЛ бил истовремено употребуван со простагландински аналози и офталмолошки препарати на тимолол, без докази за несакани интеракции. Поврзаноста помеѓу БРИТИЛ и миотиците или адренергичните агонисти не е проучувана за време на дополнителната терапија на глауком.

БРИТИЛ претставува инхибитор на јаглородната анхидраза, и иако се администрира локално, системски се апсорбира. Пријавени се нарушувања на ацидо-базната



рамнотежа при земање на орални инхибитори на јаглородната анхидраза. Потенцијалот за интеракции мора да се земе во предвид кај пациентите кои примаат БРИТИЛ.

Цитохром-Р450 изоензимите кои се одговорни за метаболизмот на бринзоламид, ги вклучуваат: СYP3A4 (главен), СYP2A6, СYP2C8 и СYP2C9. Очекувано е инхибиторите на СYP3A4 како што се: кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандромицин, да го инхибираат метаболизмот на бринзоламид преку СYP3A4. Се советува да се внимава кога се даваат истовремено СYP3A4 инхибитори. Сепак, акумулацијата на бринзоламид не е веројатна, заради тоа што реналната елиминација е главен пат на елиминација. Бринзоламид не е инхибитор на цитохром Р-450 изоензимите.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не постојат или постојат само ограничен број на податоци за употребата на офталмолошки бринзоламид кај бремени жени. Студиите врз животни покажале репродуктивна токсичност после системска администрација (Видете исто Дел 5.3).

БРИТИЛ не се препорачува за време на бременост и кај жени со репродуктивен потенцијал кои не користат контрацепција.

Доење

Не е познато дали бринзоламид или неговите метаболити се екскретираат во човековото млеко после локална окуларна администрација. Студиите врз животни покажале екскреција на минимални нивоа на бринзоламид во мајчиното млеко после орална администрација.

Ризикот за новороденчињата/бебињата не може да се исклучи. Мора да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или да се прекине/апстинира од терапијата со БРИТИЛ, земајќи ги во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата за мајката.

Плодност

Анималните студии со бринзоламид не покажале ефект врз плодноста. Не се изведени студии за евалуација на ефектот на локално окуларно администриран бринзоламид врз човековата плодност.

4.7 Влијание на способноста за возење и ракување со машини

БРИТИЛ има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

Привремено заматениот вид или други визуелни пречки можат да влијаат врз способноста за возење или ракување со машини (Видете Дел 4.8). Доколку се појави заматување на видот после капнување на капките, пациентот мора да почека додека видот не се избистри, пред да вози или ракува со машини.



Оралните инхибитори на јаглородната анхидраза можат да ја нарушат способноста за изведување на задачи за кои е потребна ментална будност и/или физичка координација (Видете исто така Дел 4.4 и Дел 4.8).

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносен профил

Во клиничките студии кои вклучиле 2732 пациенти третирани со бринзоламид како монотерапија или како дополнителна терапија на тимолол малеат 5mg/ml, нејчесто пријавуваните несакани реакции кои биле поврзани со третманот биле: дисгеузија (6.0%) (горчлив или невообичаен вкус, видете опис подолу) и привремен заматен вид (5.4%) после капнување, кој траел од неколку секунди до неколку минути (Видете исто така Дел 4.7).

Табеларен приказ на несаканите реакции

Следните несакани реакции се пријавени при употреба на бринзоламид 10 mg/ml капки за око, суспензија и се класифицирани според следната конвенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$), многу ретки ($<1/10,000$), непознато (честотата не може да се процени од достапните податоци). Во секоја група на фреквенции, несаканите реакции се презентирани по редослед на опаѓачка сериозност. Несаканите реакции се собрани од клиничките студии и пост-маркетингшките спонтани пријави.

Класификација на органски системи	MedDRA терминологија (v.15.1)
Инфекции и инфестации	<u>Невообичаени</u> : назофарингитис, фарингитис, синуситис <u>Непознато</u> : ринитис
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	<u>Невообичаени</u> : намален број на црвени крвни клетки, зголемено ниво на хлориди во крвта
Нарушувања на имуниот систем	<u>Непознато</u> : хиперсензитивност
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	<u>Непознато</u> : намален апетит
Психијатриски нарушувања	<u>Невообичаени</u> : апатија, депресија, депресивно расположение, намалено либидо, кошмари, нервоза <u>Ретки</u> : несоница
Нарушувања на нервниот систем	<u>Невообичаени</u> : моторичка дисфункција, амнезија, вртоглавица, парестезија, главоболка <u>Ретки</u> : нарушување на меморијата, сомноленција

Очни нарушувања	<u>Непознато</u>: тремор, хипоестезија, агеузија <u>Чести</u>: заматен вид, очна иритација, очна болка, чувство на туѓо тело во окото, окуларна хиперемиија <u>Невообичаени</u>: корнеална ерозија, кератитис, пунктатен кератитис, кератопатија, депозити во окото, дамки во корнеата, корнеален дефект на епителот, нарушување на корнеалниот епител, блефаритис, очен пруритис, конјуктивитис, очни отоци, меибомианитис, отсјај, фотофобија, суво око, алергиски конјуктивитис, птериgium, склерална пигментација, астиопија, очна нелагодност, абнормално чувство во окото, keratoconjunctivitis sicca, субконјуктивална циста, конјуктивална хиперемиија, пруритис на очните капаци, очен исцедок, крусти на рабовите на очните капаци, зголемено солзење <u>Ретки</u>: корнеален едем, диплопија, намалена визуелна острина, фотопсија, хипоестезија на окото, периорбитрален едем, зголемен интраокуларен притисок, зголемен сооднос на чашка/диск на оптичкиот нерв <u>Непознато</u>: корнеално нарушување, визуелни пречки, очна алергија, мадароза, нарушување на очниот капак, еритема на очниот капак
Нарушувања на увото и лавиринтот	<u>Ретки</u>: тинитус <u>Непознато</u>: вертиго
Кардиолошки нарушувања	<u>Невообичаени</u>: кардио-респираторен дистрес, брадикардија, палпитации <u>Ретки</u>: ангина пекторис, неправилен срцев ритам <u>Непознато</u>: аритмија, тахикардија, хипертензија, зголемен крвен притисок, намален крвен притисок, забрзан срцев ритам
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	<u>Невообичаени</u>: диспнеја, епистакса, орофарингеална болка, фарингофарингеална болка, иритација на грлото, синдром на кашлица од горните дишните патишта, ринореа, кивање <u>Ретки</u>: бронхијална хиперреактивност, конгестија на горните дишни патишта, синусна конгестија, назална конгестија, кашлица, назална сувост

	<u>Непознато</u> : астма
Гастроинтестинални нарушувања	<u>Чести</u> : дисгеузија <u>Невообичаени</u> : езофагитис, дијареа, наузеа, повраќање, диспепсија, горно абдоминална болка, абдоминална нелагодност, желудочна нелагодност, надуеност, чести движења на цревата, гастроинтестинално пореметување, орална хипоестезија, орална параестезија, сува уста
Хепатобилијарни нарушувања	<u>Непознато</u> : абнормални тестови за црнодробната функција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	<u>Невообичаени</u> : осип, макуло-папиларен осип, затегната кожа <u>Ретки</u> : уртикарија, алопеција, генерализиран пруритис <u>Непознато</u> : Steven-Johnson-ов синдром (SJS) / токсична епидермална некролиза (TEN) (Видете Дел 4.4), дерматитис, еритема
Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	<u>Невообичаени</u> : болка во грбот, мускулни спазми, мијалгија <u>Непознато</u> : артралгија, болка во екстремитетите
Ренални и уринарни нарушувања	<u>Невообичаени</u> : ренална болка <u>Непознато</u> : полакиурија
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	<u>Невообичаени</u> : еректилна дисфункција
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	<u>Невообичаени</u> : болка, нелагодност во градите, замор, абнормално чувство <u>Ретки</u> : градна болка, чувство на нервоза, астенија, иритабилност <u>Непознато</u> : периферен едем, малаксаност
Повреди, труење и процедурални компликации	<u>Невообичаени</u> : туго тело во окото

Опис на избраните несакани настани

Дисгеузија (горчлив или невообичаен вкус во устата после капнување на капките) била најчесто пријавена системски несакана реакција, поврзана со употребата на бринзоламид за време на клиничките студии. Најверојатно е предизвикана од преминот на капките за око во назофарингсот преку назолакрималниот канал. Назолакримална оклузија или нежно затворање на очниот капак после капнувањето може да помогне да се намали инциденцата на овој ефект (Видете исто така Дел 4.2).

БРИТИЛ е сулфонамиден инхибитор на јаглородната анхидраза со системска апсорпција. Гастроинтестиналните, нервните, хематолошките, реналните и метаболичките ефекти се генерално поврзани со системските инхибитори на јаглородната анхидраза. Истите видови на несакани реакции кои се карактеристични за оралните инхибитори на јаглородната анхидраза, можат да се појават и со локална администрација.

Не се забележани неочекувани несакани реакции со бринзоламид кога се користел како дополнителна терапија на травопрост. Несаканите реакции кои се утврдени со дополнителната терапија, се забележани при употреба на секоја активна супстанца посебно.

Педијатриска популација

Во мали краткотрајни клинички студии, приближно 12,5% на педијатриски пациенти биле набљудувани за појава на несакани реакции, од кои најголемиот дел биле локални, несериозни окуларни реакции, како конјуктивална хиперемија, очна иритација, очен исцедок, и зголемено солзење (Видете исто така Дел 5.1).

Пријава на можни несакани реакции

Пријавувањето на несакани реакции после добивањето на одобрение за пуштање на лекот во промет е важно. На тој начин се овозможува континуирано следење на односот ризик / корист за лекот. Несаканите дејства може да ги пријавите и директно преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Со пријавувањето на несаканите дејства ќе помогнете да се обезбедат повеќе информации за безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање

Не е пријавен случај на предозирање.

Третманот треба да биде симптоматски и супортивен. Може да се појави електролитен дисбаланс, развој на ацидозна состојба, и можни ефекти на нервниот систем. Серумските нивоа на електролити (особено калиум) и рН-нивоата во крвта мора да се следат.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски особини



Фармакотерапевтска група: Антиглаукомни препарати и миотици, инхибитори на јаглородната анхидраза. АТЦ код: S01EC04.

Механизам на дејство

Јаглородната анхидраза (JA) е ензим кој се наоѓа во многу ткива на телото, вклучително и во окото. Јаглородната анхидраза ја катализира реверзибилната реакција која вклучува хидратација на јаглороден диоксид и дехидратација на јаглородната киселина.

Инхибицијата на јаглородната анхидраза во цилијарните процеси во окото ја намалува секрецијата на водениот хумор, најверојатно преку забавување на формирањето на бикарбонатни јони со последователно намалување на натриумовиот и флуидниот транспорт. Резултат на ова е намалување на интраокуларниот притисок (ИОП), кој што претставува главен ризик фактор во патогенезата на оштетување на оптичкиот нерв и загуба на глаукоматозното видно поле. Бринзоламид е инхибитор на јаглородната анхидраза II (JA-II), која е предоминантен изоензим во окото, со *in vitro* IC₅₀ од 3,2 nM и K_i од 0,13 nM против JA-II.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефектот на намалување на ИОП на бринзоламид како дополнителна терапија на простагландинскиот аналог травопрост е проучен. После 4-неделна терапија со травопрост, пациенти со ИОП ≥ 19 mmHg се рандомизирани со примаме на дополнителна терапија со бринзоламид или тимолол. Било забележано дополнително намалување на средниот дневен ИОП од 3,2 до 3,4 mmHg за групата со бринзоламид и 3,2 до 4,2 mmHg за групата со тимолол. Генерално, забележана била поголема инциденца на несериозни окуларни несакани реакции, главно поврзани со знаци на локална иритација, во групите на бринзоламид/травопрост. Настаните биле лесни и не влијаеле на општата бројка на прекини во студиите (Видете исто така Дел 4.8).

Изведено е клиничко испитување со бринзоламид кај 32 педијатриски пациенти помали од 6 години, кај кои е дијагностициран глауком или окуларна хипертензија. Некои од пациентите прв пат земале терапија за ИОП, додека други веќе земале други медицински препарати за намалување на ИОП. Оние пациенти кои веќе земале други лекови, не требало да престанат со земањето на лековите за ИОП се до започнување на терапијата со бринзоламид.

Помеѓу пациентите кои прв пат земале терапија за ИОП (10 пациенти), ефикасноста на бринзоламид била слична со онаа кај возрасните, со средни намалувања на ИОП од основните вредности па се до 5 mmHg. Помеѓу пациентите кои земале локални лекови за намалување на ИОП (22 пациенти), средниот ИОП малку се зголемил од основната вредност во групата која примала бринзоламид.

5.2 Фармакокинетски својства

После локална окуларна администрација, бринзоламидот се апсорбира во системската циркулација. Заради неговиот висок афинитет кон JA-II, бринзоламидот екстензивно се дистрибуира во црвените крвни клетки (еритроцити) и достигнува долг полуживот во полната крв (средно за приближно 24 недели). Кај луѓето се формира метаболитот N-



дезетилбринзоламид, кој исто така се врзува за ЈА и се акумулира во еритроцитите. Овој метаболит се врзува главно за ЈА-I во присуство на бринзоламидот. Во плазмата, концентрациите на бринзоламидот и N-дезетилбринзоламидот се ниски и вообичаено под квантификационите граници на испитувањата ($<7.5 \text{ ng/ml}$).

Врзувањето со плазматските протеини не е во голема мера (околу 60%). Бринзоламидот се елиминира примарно преку ренална екскреција (приближно 60%). Околу 20% од дозата се излакува во урината како метаболит. Бринзоламидот и N-дезетилбринзоламидот се доминантни компоненти во урината заедно со траги ($<1\%$) од N-дезетилбринзоламид и O-десметил метаболитите.

Во една фармакокинетичка студија за орална употреба, здрави доброволци добиле 1 mg капсули на бринзоламид два пати дневно во период од најмногу 32 недели и измерена е ЈА активноста во еритроцитите за да се процени степенот на системска ЈА-инхибиција.

Сатурација со бринзоламид на ЈА-II во еритроцитите била постигната за период од 4 недели (концентрации во еритроцитите од приближно $20 \mu\text{M}$). N-дезетилбринзоламид кој се акумулирал во еритроцитите до рамнотежна состојба за период од 20-28 недели достигнал концентрации кои се движеле од $6-30 \mu\text{M}$. Инхибицијата на вкупната ЈА активност во еритроцитите во рамнотежна состојба била приближно 70-75%.

Субјектите со тешко ренално оштетување (креатинин клиренс од $30-60 \text{ ml/min}$) примале 1 mg бринзоламид два пати дневно по орален пат во период од најмногу 54 недели. Еритроцитната концентрација на бринзоламид се движела во опсег од околу 20 до $40 \mu\text{M}$ до четвртата недела од терапијата. Во рамнотежна состојба, еритроцитните концентрации на бринзоламид и на неговиот метаболит се движеле од 22,0 до 46,1 и од 17,1 до $88,6 \mu\text{M}$, соодветно.

Еритроцитните концентрации на N-дезетилбринзоламид се зголемиле и вкупната ЈА активност во еритроцитите се намалила со намалување на креатинин клиренсот, но еритроцитните концентрации на бринзоламид и ЈА активноста останале непроменети. Кај субјектите со највисок степен на ренално нарушување, инхибицијата на вкупната ЈА активност била поголема, иако била инфериорна на 90% во рамнотежна состојба.

Во една студија со локална очуларна употреба, во рамнотежна состојба, еритроцитните концентрации на бринзоламид биле слични со оние кои се забележани при оралната студија, меѓутоа нивоата на N-дезетилбринзоламид биле пониски. Активноста на јаглородната анхидраза била приближно 40-70% од нивоата пред дозирањето.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Претклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторена доза, генотоксичност и карциноген потенцијал.

Развојните студии за токсичност кај зајаци со орални дози на бринзоламид до 6mg/kg/ден (125 пати повисока доза од препорачаната офталмолошка доза за луѓето) не откриле ефекти врз феталниот развој и покрај значителната токсичност за мајката. Слични студии изведени врз стаорци резултирале со малку намалена осификација на



черепот и градната коска на фетусите кај мајки кои примале бринзоламид во дози од 18 mg/kg/ден (375 пати повисока доза од препорачаната офталмолошка доза за луѓето), но неи при дози од 6 mg/kg/ден. Овие наоди се појавиле при дози кои предизвикале метаболна ацидоза со намалено добивање на телесна тежина кај мајките и намалени фетални тежини. Дозно-поврзаните намалувања на феталната тежина биле забележани кај кученцата на мајките кои примале орално бринзоламид, во опсег од мало намалување (околу 5-6%) при доза од 2 mg/kg/ден, до приближно 14% при дози од 18 mg/kg/ден. За време на лактацијата, нивото при кое немало несакани ефекти врз доенчињата било 5 mg/kg/ден.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Бензалкониум хлорид

Манитол

Карбомер 974P

Тилоксапол

Динатриум EDTA

Натриум хлорид

Хлороводородна киселина

Натриум хидроксид

Прочистена вода

6.2 Инкопатибилности

Не е апликативно.

6.3 Рок на употреба

36 месеци.

Производот треба да се отстрани 4 недели после првото отворање.

6.4 Начин на чување

Да се чува на собна температура под 25°C.

Да се чува надвор од дофат и поглед на деца.



6.5 Природа и содржина на пакувањето

Примарното пакување претставува бело, непровидно LDPE шише со 5 ml суспензија, со бела LDPE капалка, затворено со LDPE, HDPE капаче. Пакувањето содржи 1 шише во картонска кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи и други упатства за ракување

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Ворлд Медицине Илач Санаји Ве Тиџарет Аноним Ширкети, Р. Турција – Подружница Скопје

Ул. Црвена Вода бр.7, Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-4401/1 од 27.04.2022

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ПОСЛЕДНА ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-4401/1 од 27.04.2022

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2023



