

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BRINZOLAMIDE ELVIM, 10 mg/ml silmatilgad, suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suspensiooni sisaldab 10 mg brinsolamiidi.

Üks tilk sisaldab ligikaudu 309 mikrogrammi brinsolamiidi.

INN. *Brinzolamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml suspensiooni sisaldab ligikaudu 0,1 mg bensalkooniumkloriidi.

Üks tilk sisaldab ligikaudu 3,1 mikrogrammi bensalkooniumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, suspensioon.

Valge homogeenne suspensioon.

pH: 7,1...7,9

Osmolaalsus: 270...320 mOsm/kg

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silmasisese rõhu langetamiseks:

- silma hüpertensiooni korral,
- avatud nurga glaukoomi korral

monoteraapiana täiskasvanud patsientidele, kellele beetablokaatorid ei toimi või täiskasvanud patsientidele, kellele beetablokaatorid on vastunäidustatud või täiendava ravimina beetablokaatoritele või prostaglandiini analoogidele (vt ka lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Nii monoteraapiana kui ka täiendava ravimina kasutamisel on annuseks üks tilk BRINZOLAMIDE ELVIM'it haige(te) silma(de) konjunktiviikotti kaks korda ööpäevas. Mõnede patsientide puhul võib paremini toimida annustamine üks tilk kolm korda ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Maksa- ja neerukahjustus

Brinsolamiidi ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel ja seetõttu ei ole soovitatav nendel patsientidel seda ravimit kasutada.

Brinsolamiidi ei ole uuritud raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või hüperkloremilise atsidoosiga patsientidel. Et brinsolamiid ja selle peamine metaboliit erituvad peamiselt neerude kaudu, on BRINZOLAMIDE ELVIM nendele patsientidele vastunäidustatud (vt ka lõik 4.3).

Lapsed

Brinsolamiidi ohutus ja efektiivsus imikutel, lastel ja noorukitel vanuses 0...17 eluaastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1. Brinsolamiidi ei ole soovitatav kasutada imikutel, lastel ja noorukitel.

Manustamisviis

Okulaarne.

Pärast tilgutamist on soovitatav sulgeda pisarakanal või sulgeda ettevaatlikult silm. See vähendab silma tilgutatava ravimi süsteemset imendumist ja vähendab süsteemsete kõrvaltoimete tekkimise võimalust.

Juhendage patsienti pudelit enne ravimi kasutamist hoolikalt loksutama. Kui äratõmmatav kinnitusrõngas on pärast korgi eemaldamist lahti tulnud, tuleb see eemaldada enne ravimi kasutamist.

Et vältida tilguti otsa ja suspensiooni saastumist, tuleb jälgida, et tilgutiga ei puudutata silmalauge, sellega piirnevaid alasid või teisi pindu. Juhendage patsienti, et ta hoiaks pudelit tihedalt suletuna, kui ta seda ei kasuta.

Kui teine glaukoomivastane ravim asendatakse BRINZOLAMIDE ELVIM'iga, katkestada teise ravimi manustamine ning alustada BRINZOLAMIDE ELVIM'iga järgmisel päeval.

Kui kasutatakse rohkem kui ühte lokaalselt silma tilgutatavat ravimit, peab kahe ravimi manustamise vahe olema vähemalt 5 minutit. Silmasalvid tuleb manustada viimasena.

Kui manustatav annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmise annusega, nagu planeeritud. Annus ei tohi ületada ühte tilka kahjustatud silma(de) kohta kolm korda ööpäevas.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes (vt ka lõik 4.4).
- Raske neerukahjustus.
- Hüperkloremiline atsidoos.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Süsteemsed toimed

Brinsolamiid on sulfoonamiid, mis inhibeerib karboanhüdraasi ja mis ka paiksel manustamisel absorbeerub süsteemselt. Lokaalse manustamise korral võivad tekkida sama tüüpi kõrvaltoimed, mis sulfoonamiidide süsteemse kasutamise puhul. Tõsiste kõrvaltoimete või ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb ravimi kasutamine katkestada.

Suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite puhul on teatatud happe-leelise tasakaalu häiretest. Kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on risk neerukahjustuse tekkeks, sest võimalik on risk metaboolse atsidoosi tekkeks (vt lõik 4.2).

Brinsolamiidi ei ole uuritud enneaegsetel (gestatsioon lühem kui 36 nädalat) ja alla 1 nädala vanustel imikutel. Metaboolse atsidoosi võimaliku ohu tõttu võivad neerude tubulaaraparaadi

olulise ebaküpsusega või vääringutega patsiendid brinsolamiidiga ravi saada vaid pärast kasu-
riski hoolikat hindamist.

Suukaudsed karboanhüdraasi inhibiitorid võivad halvendada vaimset erksust ja/või koordinatsiooni
nõudvaid tegevusi. BRINZOLAMIDE ELVIM imendub süsteemselt ja seetõttu võib eelpool
nimetatud ilmned ka lokaalse manustamise korral.

Samaaegne ravi

Brinsolamiidi ja suukaudseid karboanhüdraasi inhibiitoreid saavatel patsientidel võivad tugevneda
karboanhüdraasi inhibiitorite süsteemsed toimed. Brinsolamiidi ja suukaudsete karboanhüdraasi
inhibiitorite samaaegset kasutamist ei ole uuritud ja seetõttu ei ole nende samaaegne kasutamine
soovitav (vt ka lõik 4.5).

Brinsolamiidi hinnati glaukoomi kombinatsioonravis peamiselt samaaegsel timolooli
manustamisel. Lisaks on uuritud brinsolamiidi silmasisest rõhku vähendavat toimet ka koos
prostaglandiini analoogi travoprostiga. Pikaajalised andmed brinsolamiidi kombineerimise kohta
travoprostiga puuduvad (vt ka lõik 5.1).

Brinsolamiidi kasutamise kogemused pseudoeksfoliatiivse või pigmentglaukoomiga patsientidel
on piiratud. Nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik ning soovitatav on silmasisest rõhku
(*intraocular pressure*, IOP) hoolikalt jälgida. BRINZOLAMIDE ELVIM'it ei ole uuritud
patsientidel, kellel on kitsa nurgaga glaukoom ja neil patsientidel ei ole seda soovitatav kasutada.

Brinsolamiidi võimalikku toimet kahjustatud sarvkesta funktsioonile ei ole uuritud kahjustatud
silma sarvkestaga patsientidel (peamiselt patsiendid, kellel on endoteeli rakkude arv vähenenud).
Puuduvad ka uuringud kontaktläätsi kandvate brinsolamiidi kasutavate patsientide kohta, seepärast
on soovitatav neid patsiente hoolikalt jälgida. Kuna karboanhüdraasi inhibiitorid võivad mõjutada
sarvkesta veesisaldust, võib kontaktläätsede kandmine suurendada sarvkesta kahjustuste tekkeriski.
Soovitatav on hoolikalt jälgida sarvkesta kahjustustega patsiente, nt suhkurtõve või sarvkesta
düstroofia korral.

On täheldatud, et bensalkooniumkloriid, mida silmaravimites kasutatakse tavaliselt konservandina,
põhjustab punktjat keratopaatiat ja/või toksilist haavandilist keratopaatiat. Kuna
BRINZOLAMIDE ELVIM sisaldab bensalkooniumkloriidi, on ravimi sagedasel või pikaajalisel
kasutamisel kuiva silma sündroomiga või kahjustatud sarvkestaga patsientidel vajalik hoolikas
jälgimine.

Brinsolamiidi toimet ei ole uuritud patsientidel, kes kannavad kontaktläätsesid.
BRINZOLAMIDE ELVIM sisaldab bensalkooniumkloriidi, mis võib tekitada silmaärritust ja
teadaolevalt muudab pehmete kontaktläätsede värvust. Kokkupuudet pehmete kontaktläätsedega
tuleb vältida. Patsiente tuleb juhendada, et nad peavad eemaldama kontaktläätsed enne
BRINZOLAMIDE ELVIM'i manustamist ja võivad need tagasi panna 15 minutit pärast
manustamist.

Võimalikku tagasilöögiefekti pärast ravi lõpetamist BRINZOLAMIDE ELVIM'iga ei ole uuritud.
Silmasisese rõhu alanemise efekt peaks püsima 5...7 päeva.

Lapsed

Brinsolamiidi ohutus ja efektiivsus imikutel, lastel ja noorukitel vanuses 0...17 aastat ei ole
tõestatud ning seda ei ole soovitatav kasutada imikutel, lastel ja noorukitel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiaalseid koostoime uuringuid brinsolamiidi ja teiste ravimite vahel läbi viidud ei ole.

Kliinilistes uuringutes kasutati brinsolamiidi samaaegselt timolooli ja prostaglandiini analooge
sisaldavate silmaravimitega, soovimatuid koostoimeid ei ilmnenud. Brinsolamiidi ja miootikumide

või adrenergiliste agonistide vahelisi koostoimeid üheaegsel kasutamisel glaukoomiravis hinnatud ei ole.

Brinsolamiid on karboanhüdraasi inhibiitor ja vaatamata paiksele manustamisele absorbeerub süsteemselt. Happe-aluse tasakaalu häirumist on esinenud suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite puhul. Nimetatud toime võimalikkust tuleb arvestada brinsolamiidi kasutatavate patsientide puhul.

Tsütokroom P-450 isosüümid, mis vastutavad brinsolamiidi metabolismi eest, on CYP3A4 (peamine), CYP2A6, CYP2C8 ja CYP2C9. On tõenäoline, et CYP3A4 inhibiitorid, nagu ketokonasool, itrakonasool, klotrimasool, ritonaviir ja troleandomütsiin inhibeerivad brinsolamiidi metabolismi CYP3A4 kaudu. Ettevaatus on soovitatav, kui CYP3A4 inhibiitoreid manustatakse samaaegselt. Siiski on brinsolamiidi kumuleerumine organismis ebatõenäoline, sest ravimi põhiline elimineerumine toimub neerude kaudu. Brinsolamiid ei ole tsütokroom P-450 isosüümi inhibiitor.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Brinsolamiidi oftalmoloogilise kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsetes on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele pärast ravimi süsteemset manustamist (vt ka lõik 5.3).

BRINZOLAMIDE ELVIM[®] it ei soovitata kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas brinsolamiid/metaboliidid erituvad rinnapiima pärast ravimi paikset manustamist silma. Loomkatsetes on ilmnunud brinsolamiidi eritumist piima minimaalsetes kogustes pärast ravimi suukaudset manustamist.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine BRINZOLAMIDE ELVIM[®] iga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Brinsolamiidiga läbi viidud loomkatsetes leiti, et ravim ei mõjuta fertiilsust. Brinsolamiidi paikse silma manustamise mõju inimese fertiilsusele ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Brinsolamiid mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Ajutine nägemise ähmastumine või muud nägemishäired võivad mõjutada patsiendi võimet juhtida liiklusvahendit või töötada masinatega (vt ka lõik 4.8). Kui pärast ravimi tilgutamist esinevad nägemishäired, peab patsient ootama nägemise selgumiseni, enne kui alustab liiklusvahendi juhtimist või töötamist masinatega.

Suukaudsed karboanhüdraasi inhibiitorid võivad halvendada vaimset erksust ja/või koordinatsiooni nõudvaid tegevusi (vt ka lõigud 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes, millesse oli kaasatud 2732 patsienti, keda raviti brinsolamiidi monoterapiaga või kasutati brinsolamiidi koos timoloolmaleaadiga 5 mg/ml, olid kõige sagedamateks raviga seotud kõrvaltoimeteks: düsgeusia (kibe või ebatavaline maitse, vt kirjeldust

allpool) (6,0%) ja tilgutamise järgselt ajutiselt ähmastunud nägemine (5,4%), mis kestis mõnest sekundist kuni mõne minutini (vt ka lõik 4.7).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Järgmiselt loetletud kõrvaltoimetest teatati brinsolamiidi 10 mg/ml silmatilkade suspensiooni kasutamisel ning neid klassifitseeriti järgneval viisil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimed on kogutud kliinilistest uuringutest ja spontaansetest turuletulekujärgsetest teadetest.

Organsüsteem	MedDRA eelistatud termin (v.15.1)
Infektsioonid ja infestatsioonid	<u>Aeg-ajalt</u> : nasofarüngiit, farüngiit, sinusiit <u>Teadmata</u> : riniit
Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> : vere punaliblede arvu vähenemine, vere kloriidisalduse suurenemine
Immuunsüsteemi häired	<u>Teadmata</u> : ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Teadmata</u> : vähenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	<u>Aeg-ajalt</u> : apaatia, depressioon, meeleolu langus, libiido vähenemine, õudusunenäod, närvilisus <u>Harv</u> : unetus
Närvisüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> : motoorne düsfunktsioon, amneesia, pearinglus, paresteesiad, peavalu <u>Harv</u> : mäluhäired, somnolentsus <u>Teadmata</u> : treemor, hüpesteesia, ageusia
Silma kahjustused	<u>Sage</u> : hägune nägemine, silmaärritus, silmavalu, võõrkeha tunne silmas, silma hüperemia <u>Aeg-ajalt</u> : sarvkesta erosioon, keratiit, punktkeratiit, keratopaatia, depostiitsilm, sarvkesta värvumine, sarvkesta epiteeli defekt, sarvkesta epiteeli kahjustus, blefariit, silma kihelus, konjunktiviit, silma paistetus, meibomianiit, helkimine, fotofoobia, kuivsilmsus, allergiline konjunktiviit, pterüügium, skleera pigmentatsioon, astenopia, ebamugavustunne silmas, ebanormaalne tunne silmas, kuiv keratokonjunktiviit, subkonjunktivaalne tsüst, konjunktivi hüperemia, silmalaugude kihelus, eritis silmast, silmalau serva ketendus, suurenenud pisaravool <u>Harv</u> : sarvkesta turse, diploopia, nägemisteravuse vähenemine, fotopsia, silma hüpoesteesia, periorbitaalne turse, intraokulaarse rõhu tõus, nägemisnärv ümbruse/diski suhte suurenemine <u>Teadmata</u> : sarvkesta kahjustus, nägemishäired, silma allergia, madaroos, silmalau kahjustus, silmalau erüteem
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Harv</u> : tinnitus <u>Teadmata</u> : vertiigo
Südame häired	<u>Aeg-ajalt</u> : kardiorespiatoorne distress, bradükardia, palpitatsioonid <u>Harv</u> : stenokardia, ebaregulaarne südamerütm <u>Teadmata</u> : arütmia, tahhükardia, hüpertensioon, vererõhu tõus, vererõhu langus, südame löögisageduse suurenemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Aeg-ajalt</u> : düspnoe, epistaksis, ninaneelu valu, neelu-kõri valu, kurgu ärritus, ülemiste hingamisteede kõha sündroom, eritis nina-neelus, aevastamine <u>Harv</u> : bronhide hüperreaktiivsus, ülemiste hingamisteede kongestioon, siinuste kongestioon, nina kongestioon, kõha, nina kuivus <u>Teadmata</u> : astma

Seedetrakti häired	<u>Sage:</u> düsgeusia <u>Aeg-ajalt:</u> ösofagiit, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, düspepsia, ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, flatulents, elav peristaltika, seedetrakti häire, suu hüpesteesia, suu paresteesiad, suu kuivus
Maksa ja sapiteede häired	<u>Teadmata:</u> kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Aeg-ajalt:</u> lööve, maakulopapulaarne lööve, naha tihkestumine <u>Harv:</u> urtikaaria, alopeetsia, generaliseerunud kihelus <u>Teadmata:</u> dermatiit, erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Aeg-ajalt:</u> seljavalu, lihasspasmid, lihasevalu <u>Teadmata:</u> liigesevalu, valu jäsemes
Neerude ja kuseteede häired	<u>Aeg-ajalt:</u> neeruvalu <u>Teadmata:</u> pollakisuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Aeg-ajalt:</u> erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Aeg-ajalt:</u> valu, ebamugavustunne rindkeres, väsimus, ebanormaalne tunne <u>Harv:</u> valu rinnus, närviline olek, asteenia, ärrituvus <u>Teadmata:</u> perifeersed tursed, halb enesetunne
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	<u>Aeg-ajalt:</u> võõrkeha silmas

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Brinsolamiidi kõige sagedamini esinenud süsteemne kõrvaltoime oli kliinilistes uuringutes düsgeusia (kibe või ebataoline maitse suus pärast ravimi manustamist). Tõenäoliselt on selle põhjuseks silmatilkade suhu sattumine läbi ninaneelu ja nina-pisarakanali. Selle kõrvaltoime esinemist võib vähendada nina-pisarakanali sulgemine või silma kerge sulgemine pärast ravimi manustamist (vt ka lõik 4.2).

Brinsolamiid on süsteemsel imenduv karboanhüdraasi sulfoonamiidi inhibiitor. Üldiselt seostatakse süsteemsete karboanhüdraasi inhibiitoritega seedetrakti, närvisüsteemi, hematoloogilisi, neerude ja metaboolseid kõrvaltoimeid. Lokaalse manustamise korral võivad esineda sama tüüpi kõrvaltoimed, mis suukaudsete karboanhüdraaside inhibiitorite puhul.

Brinsolamiidi kasutamisel täiendava ravina travoprostile mingeid ootamatuid kõrvaltoimeid ei täheldatud. Kombineeritud ravi korral täheldatud kõrvaltoimed on omased kummalegi toimeainele eraldi.

Lapsed

Väikestes lühiajalistes kliinilistes uuringutes täheldati ligikaudu 12,5% lastest kõrvaltoimeid, millest enamik olid lokaalsed, mittetõsised kõrvaltoimed silmas, nt konjunktiivne hüperemia, silma ärritus, eritis silmast ja suurenenud pisaravool (vt ka lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ühtegi üleannustamise juhtumit ei ole registreeritud.

Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ilmneda võivad elektrolüütide tasakaaluhäired, atsidoos ja võimalikud närvisüsteemi kõrvaltoimed. Jälgida tuleb plasma elektrolüütide taset (eriti kaalium) ja vere pH-d.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: glaukoomivastased preparaadid ja miootikumid, karboanhüdraasi inhibiitorid, ATC-kood: S01EC04

Toimemehhanism

Karboanhüdraas (CA) on ensüüm, mida leidub mitmetes kehakudedes, sh silmas. Karboanhüdraas on katalüsaatoriks pöörduvas karboondioksüüdi hüdreerimis- ja karboonhappe dehüdreerimisreaktsioonis.

Karboanhüdraasi inhibeerimine silma tsiliaarjätketes vähendab vesivedeliku teket silmas, oletatavasti bikarbonaatioonide tekke aeglustumise ja sellest tuleneva naatriumi ja vedeliku transpordi vähenemise tõttu. Tulemusena alaneb silmasisene rõhk (IOP), mis on peamiseks riskifaktoriks nägemisnärv kahjustusele ja vaatevälja glaukomatoossele kitsenemisele. Brinsolamiid, karboanhüdraas-II inhibiitor (CA-II), on predominantne isoensüüm silmas koos *in vitro* 3,2 nM IC₅₀ ja 0,13 nM K_i CA-II vastu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuriti brinsolamiidi kui täiendava ravimi silma siserõhku alandavat toimet, lisades seda prostaglandiini analoog travoprostiga. Pärast 4-nädalast ravi travoprostiga randomiseeriti patsiendid, kelle silma siserõhk oli ≥ 19 mmHg, gruppidesse, kus lisaks manustati kas brinsolamiidi või timolooli. Täheledatai ööpäeva keskmise silma siserõhu edasist vähenemist 3,2 kuni 3,4 mmHg võrra brinsolamiidi grupis ning 3,2 kuni 4,2 mmHg võrra timolooli grupis. Mittetõsiseid silma kõrvaltoimeid esines brinsolamiidi/travoprosti grupis üldiselt sagedamini, need olid peamiselt lokaalsed ärritusreaktsioonid. Kõrvaltoimed olid kerged ning ei mõjutanud ravi katkestamise üldist sagedust (vt ka lõik 4.8).

Brinsolamiidiga viidi läbi kliiniline uuring, kus osales 32 alla 6 aasta vanust last glaukoomi või okulaarse hüpertensiooni diagnoosiga. Mõned patsiendid ei olnud varem ravi saanud, samas teised said muud silmasisest rõhku langetavat ravimit või ravimeid. Nendel, kes said eelnevat ravi, ei kästetud katkestada silma siserõhku alandavate ravimite kasutamist kuni hetkeni, mil nad hakkasid kasutama brinsolamiidi monoterapiana.

Need, kes olid ilma eelneva ravita (10 patsienti), oli brinsolamiidi efektiivsus sarnane toimega, mis oli eelnevalt leitud täiskasvanutel, kelle puhul silma siserõhu keskmine muutus algväärtuse suhtes oli kuni 5 mmHg. Nendel, kes eelnevalt said paikseid silma siserõhku alandavaid ravimeid (22 patsienti), suurenes brinsolamiidi grupis silma siserõhk võrreldes algväärtusega vähesel määral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast paikset okulaarset manustamist absorbeerub brinsolamiid süsteemsesse vereringesse. Tänu kõrgele afiinsusele CA-II suhtes, jaotub brinsolamiid ulatuslikult erütrotsüütides ja omab täisveres pikka poolväärtusaega (keskmiselt ligikaudu 24 nädalat). Organismis tekib metaboliit N-desetüülbrinsolamiid, mis samuti seondub karboanhüdraasiga ja kumuleerub erütrotsüütides. Brinsolamiidi juuresolekul seondub nimetatud metaboliit peamiselt karboanhüdraas I-ga. Plasmas on nii brinsolamiidi kui ka N-desetüülbrinsolamiidi kontsentratsioon madal, enamasti allpool kvantitatiivse määratavuse piiri (<7,5 ng/ml).

Seonduvus plasmavalkudega ei ole ulatuslik (ligikaudu 60%). Brinsolamiid elimineerub peamiselt neerude kaudu (ligikaudu 60%). Ligikaudu 20% annusest on leitud uriinist metaboliidina. Brinsolamiid ja N-desetüülbrinsolamiid on peamised komponendid uriinis koos N-desmetoksüpropüül ja O-desmetüül metaboliitide vähesega (<1%).

Ühes brinsolamiidi peroraalse farmakokineetika uuringus manustati tervetele vabatahtlikele 1 mg brinsolamiidi kapsleid peroraalselt kaks korda ööpäevas kuni 32 nädala jooksul. Süsteemse

karboanhüdraasi inhibeerimise astme hindamiseks mõõdeti karboanhüdraasi aktiivsust erütrotsüütides.

Erütrotsüütide CA-II küllastumine brinsolamiidiga saavutati 4 nädala jooksul (kontsentratsioon erütrotsüütides ligikaudu 20 µM). N-desetüülbrinsolamiidi püsiseisundi kontsentratsioon vahemikus 6...30 µM kujunes 20...28 nädala vältel. Tasakaalukontsentratsiooni juures oli erütrotsüütide CA koguaktiivsus pärsitud ligikaudu 70...75% ulatuses.

Mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens 30...60 ml/min) isikutele manustati 1 mg brinsolamiidi peroraalselt kaks korda ööpäevas kuni 54 nädala jooksul. 4. nädalaks oli brinsolamiidi kontsentratsioon erütrotsüütides vahemikus 20 kuni 40 µM. Püsiseisundi tingimustes oli brinsolamiidi ja tema metaboliitide kontsentratsioon erütrotsüütides vahemikus vastavalt 22,0 kuni 46,1 µM ja 17,1 kuni 88,6 µM.

N-desetüülbrinsolamiidi kontsentratsioon erütrotsüütides suurenes ja karboanhüdraasi aktiivsus vähenes vastavalt kreatiini kliirensi vähenemisele, kuid brinsolamiidi kontsentratsioon erütrotsüütides ja CA-II aktiivsus jäid muutumatuteks. Raskema neerukahjustusega patsientidel oli karboanhüdraasi inhibeerimine suurem, kuigi see jäi alla 90% ravimi plasmasisalduse püsiseisundi tingimustes.

Uuringus, kus ravimit kasutati paiksel silma manustamiseks, oli brinsolamiidi kontsentratsioon püsiseisundi tingimustes erütrotsüütides sarnane peroraalsete uuringute tulemustele, kuid N-desetüülbrinsolamiidi tase oli madalam. Karboanhüdraasi aktiivsus oli ligikaudu 40...70% manustamiseelsest tasemest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Arengutoksilisuse uuringutes küülikutega, kellele manustati peroraalselt brinsolamiidi annustes kuni 6 mg/kg ööpäevas (125 korda suurem kui inimesele soovitatud oftalmoloogiline annus), ei leitud mõjusid loote arengule, vaatamata märkimisväärsele emapoolsele toksilisusele. Sarnastes uuringutes rottidel, kellele manustati brinsolamiidi annustes 18 mg/kg ööpäevas (375 korda suurem kui inimesele soovitatud oftalmoloogiline annus), leiti lootel kergelt häirunud skalbi ja rinnaku luustumist, kuid neid toimeid ei täheldatud annusega 6 mg/kg ööpäevas. Nimetatud leiud ilmsid annuste juures, mis põhjustasid metaboolset atsidoosi koos emasloomade vähenenud kaaluibega ja loodete väikest kehakaalu. Suu kaudu brinsolamiidi saanud emasloomade poegadel täheldati annusest sõltuvat loodete kehakaalu vähenemist, mis ulatus kergest kaalu alanemisest (ligikaudu 5...6%) annusega 2 mg/kg ööpäevas kuni peaaegu 14%-ni annusega 18 mg/kg ööpäevas. Kui emasloomale anti imetamise ajal brinsolamiidi 5 mg/kg ööpäevas, siis järglasel kõrvaltoimeid ei esinenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriidi 50% lahus
Mannitool (E421)
Karbomeer 974P
Poloksameer 407
Dinaatriumedetaat
Naatriumkloriid
Naatriumhüdrokksiid (pH-taseme korrigeerimiseks)
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

4 nädalat pärast esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml tilgapudel, mis koosneb madaltihedusega polüetüleenist pudelist, millel on madaltihedusega polüetüleenist plommitud tilgaotsik ja valge polüpropüleenist või kõrgtihedusega polüetüleenist kork, millel on turvakinnitus; pudel sisaldab 5 ml valget homogeenset suspensiooni.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: pakend, mis sisaldab 1 x 5 ml, 3 x 5 ml, 6 x 5 ml pudeleid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SIA ELVIM
Kurzemes pr. 3G
Rīga, LV-1067
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

874215

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.07.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.12.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2020