

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brizadopt, 10 mg/ml silmatilgad, suspensioon.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Suspensiooni iga milliliiter sisaldab 10 mg brinsolamiidi.

Suspensiooni iga tilk sisaldab 0,27 mg brinsolamiidi.

INN. *Brinzolamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

suspensiooni iga milliliiter sisaldab 0,15 mg bensalkooniumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, suspensioon.

Valge kuni valkjas homogeenne suspensioon.

Osmolaalsus: 250...300 mOsmol/kg

pH: 7,3...7,7

## 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 Brizadopti haige(te) silma(de) konjunktiviikotti kaks korda ööpäevas. Mõnede patsientide puhul võib paremini toimida annustamine ühe tilga kaupa kolm korda ööpäevas.

*Patsientide erirühmad*

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Maksa- ja neerukahjustus

Brinsolamiidi ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud 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 Brizadopt nendele patsientidele vastunäidustatud (vt ka lõik 4.3).

#### Lapsed

Brinsolamiidi ohutus ja efektiivsus imikutel, lastel ja noorukitel vanuses 0...17 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1. Brizadopti 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 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 ega teisi pindu. Juhendage patsienti, et ta hoiaks pudelit tihedalt suletuna, kui ta seda ei kasuta.

Kui teine glaukoomivastane silmaravim asendatakse Brizadoptiga, katkestada teise ravimi manustamine ja alustada Brizadoptiga järgmisel päeval.

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

Kui annuse manustamine on vahele jäänud, 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.
- Teadaolev ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes (vt ka lõik 4.4).
- Raske neerukahjustus.
- Hüperkloremiline atsidoos.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Süsteemsed toimed

Brizadopt on sulfoonamiid, mis inhibeerib karboanhüdraasi ja mis paiksel manustamisel absorbeerub süsteemselt. Lokaalse manustamise korral võivad tekkida sama tüüpi kõrvaltoimed, mis sulfoonamiidide süsteemse kasutamise puhul, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN). Ravimi väljakirjutamise ajal tuleb patsiente nõustada nähtudest ja sümptomitest ning neid tuleb nahareaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. Raskete kõrvaltoimete või ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb brinsolamiidi kasutamine kohe katkestada.

Suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite puhul on teatatud happe-leelise tasakaalu häiretest. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on neerukahjustuse tekkerisk, 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 patsientidel. Metaboolse atsidoosi võimaliku riski tõttu võivad neerude tubulaaraparaadi olulise

ebaküpsuse või väärarenguga patsiendid ravi brinsolamiidiga saada vaid pärast kasu-riski suhte hoolikat hindamist.

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

#### Samaaegne ravi

Brizadopti ja suukaudselt manustatavaid karboanhüdraasi inhibiitoreid saavatel patsientidel võivad tugevneda suukaudselt manustatavate karboanhüdraasi inhibiitorite süsteemsed toimed. Brizadopti ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite samaaegset kasutamist ei ole uuritud ning seetõttu ei ole nende samaaegne kasutamine soovitatav (vt ka lõik 4.5).

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

Brinsolamiidi kasutamise kogemused pseudoekfoliativse või pigmentglaukoomiga patsientidel on piiratud. Nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik ja soovitatav on silmasisest rõhku (*intraocular pressure*, IOP) hoolikalt jälgida. Brinsolamiidi ei ole uuritud patsientidel, kellel on kitsa nurga 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.

Ravim sisaldab 0,0405 mg bensalkooniumkloriidi ühes tilgas, mis vastab 0,15 mg/ml. Bensalkooniumkloriid võib põhjustada silmaärritust, eriti patsientidel, kellel on kuivsilmsus või sarvkesta (silma eesmine läbipaistev osa) kahjustus. Patsiente tuleb nõustada konsulteerida oma arstiga, kui nad tunnevad ravimi kasutamise järgselt silmas ebamugavust, kipitust või valu. Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida.

Brizadopti ei ole uuritud patsientidel, kes kannavad kontaktläätsesid.

Brizadopt sisaldab bensalkooniumkloriidi, mis võib absorbeeruda pehmetesse kontaktläätsedesse ja muuta nende värvust. Patsiente tuleb juhendada, et nad peavad eemaldama kontaktläätsed enne ravimi manustamist ja võivad need tagasi panna 15 minutit pärast manustamist.

Võimalikku tagasilöögiefekti pärast ravi lõpetamist Brizadoptiga ei ole uuritud. Silmasisest rõhku alandav toime püsib 5...7 päeva.

#### Lapsed

Brinsolamiidi ohutus ja efektiivsus imikutel, lastel ning 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 Brizadopti ja teiste ravimite vahel ei ole läbi viidud. Kliinilistes uuringutes kasutati brinsolamiidi samal ajal timolooli ja prostaglandiini analooge sisaldavate silmaravimitega, soovimatuid koostoimeid ei ilmnenud. Brinsolamiidi ja miootikumide või adrenergiliste agonistide vahelisi koostoimeid samaaegsel kasutamisel glaukoomiravis ei ole hinnatud.

Brizadopt on karboanhüdraasi inhibiitor ja vaatamata lokaalsele manustamisele absorbeerub süsteemselt. Suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite puhul on teatatud happe-aluse tasakaalu häiretest. Nimetatud toime võimalikkust tuleb Brizadopti kasutavate patsientide puhul arvestada.

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 samal ajal manustatakse CYP3A4 inhibiitoreid. Siiski on brinsolamiidi kumuleerumine organismis ebatõenäoline, sest ravimi põhiline eritumine 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 pärast ravimi süsteemset manustamist kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt ka lõik 5.3). Brizadopti ei soovitata kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas brinsolamiid või selle metaboliidid erituvad rinnapiima pärast ravimi lokaalset manustamist silma.

Loomkatsetes on ilmnenud brinsolamiidi eritumist piima minimaalsetes kogustes pärast ravimi suukaudset manustamist.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi kasutamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

##### Fertiilsus

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

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Brizadopt mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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 selginemiseni, enne kui alustab liiklusvahendi juhtimist või masinatega töötamist.

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

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes, millesse oli kaasatud 2732 patsienti, keda raviti brinsolamiidi monoterapiaga või kasutati brinsolamiidi koos 5 mg/ml timoloolmaleaadiga, olid kõige sagedasemateks raviga seotud kõrvaltoimeteks düsgeusia (kibe või ebatavaline maitse, vt kirjeldust allpool) (6,0%) ja ravimi silma tilgutamise järel ajutiselt ähmastunud nägemine (5,4%), mis kestis mõnest sekundist kuni mõne minutini (vt ka lõik 4.7).

##### Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Brinsolamiidi 10 mg/ml silmatilkade suspensiooni kasutamisel teatati järgmistest kõrvaltoimetest, mis 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 rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse

vähendamise järjekorras. Kõrvaltoimed on kogutud kliinilistest uuringutest ja spontaansetest turuletulekujärgsetest teadetest.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>MedDRA eelistatud termin (v.15.1)</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt: nasofarüingiit, farüingiit, sinusiit. Teadmata: riniit.
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt: vere punaliblede arvu vähenemine, vere kloriidisisalduse suurenemine.
Immuunsüsteemi häired	Teadmata: ülitundlikkus.
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata: vähenenud söögiisu.
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt: apaatia, depressioon, meeleolu langus, libiido vähenemine, õudusunenäod, närvilisus. Harv: unetus.
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt: motoorne düsfunktsioon, amneesia, pearinglus, paresteesia, peavalu. Harv: mäluhäired, somnolentsus. Teadmata: treemor, hüpesteesia, ageusia.
Silma kahjustused	Sage: hägune nägemine, silma ärritus, silmavalu, võrkehatunne silmas, silma punetus. Aeg-ajalt: sarvkesta erosioon, keratiit, pindmine punktjas keratiit, keratopaatia, ladestused silmas, sarvkesta pigmentatsioon, sarvkesta epiteeli defekt, sarvkesta epiteeli kahjustus, blefariit, silma kihelus, konjunktiviit, silma turse, meibomiit, helendus, fotofoobia, kuiv silm, allergiline konjunktiviit, tiibkile ( <i>pterygium</i> ), skleera pigmentatsioon, astenopia, ebamugavustunne silmas, ebanormaalne tunne silmas, kuiv keratokonjunktiviit, subkonjunktivaalne tsüst, konjunktivi hüperemia, silmalauade kihelus, eritis silmast, silmalau serva ketendus, suurenenud pisaravool. Harv: sarvkesta turse, diploopia, halvenenud nägemisteravus, fotopsia, silma hüpesteesia, periorbitaalne turse, silmasisese rõhu tõus, nägemisnärviketta süvendi ja nägemisnärviketta läbimõõtude (ekskavatsiooni/diski) suhte suurenemine. Teadmata: sarvkesta kahjustus, nägemishäired, silma allergia, madaroor, silmalauade kahjustused, silmalau erüteem.
Kõrva ja labürindi kahjustused	Harv: tinnitus. Teadmata: peapööritus.
Südame häired	Aeg-ajalt: kardiorespiatoorne distress, bradükardia, palpitatsioonid. Harv: stenokardia, ebaregulaarne südamerütm. Teadmata: arütmia, tahhükardia, hüpertensioon, vererõhu tõus, vererõhu langus, südame löögisageduse suurenemine.
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt: düspnoe, epistaksis, orofarüంగాalne valu, neelu ja kõri valu, kurgu ärritus, ülemiste hingamisteede kõha sündroom, rinorröa, aevastamine. Harv: bronhide hüperreaktiivsus, ülemiste hingamisteede kongestioon, siinuste kongestioon, ninakinnisus, kõha, nina kuivus. Teadmata: astma.
Seedetrakti häired	Sage: düsgeusia. Aeg-ajalt: ösofagiit, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, düspepsia, ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, ebamugavustunne maos, kõhupuhitus, elav peristaltika, seedetrakti häired, suu hüpesteesia, suu paresteesiad, suu kuivus.
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata: kõrvalkalded maksafunktsiooni analüüsides.

Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	Aeg-ajalt: lööve, makulopapuloosne lööve, naha tihkestumine. Harv: urtikaaria, alopeetsia, generaliseerunud kihelus. Teadmata: dermatiit, erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)/ toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) (vt lõik 4.4).
Lihaste, luustiku ja sidekoeh kahjustused	Aeg-ajalt: seljavalu, lihasspasmid, müalgia. Teadmata: liigesevalu, jäsemevalu.
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt: neeruvahu. Teadmata: pollakisuuria.
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt: erektsioonihäired.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt: valu, ebamugavustunne rindkeres, väsimus, ebanormaalne tunne. Harv: valu rindkeres, närviline olek, asteenia, ärrituvus. Teadmata: perifeersed tursed, üldine halb enesetunne.
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt: võõrkeha silmas.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

### Lapsed

Väikestes lühiajalistes kliinilistes uuringutes täheldati ligikaudu 12,5%-l lastest kõrvaltoimeid, millest enamik olid paiksed mittetõsised kõrvaltoimed silmas, nt konjunktiiv 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.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Ühtegi üleannustamise juhtu ei ole teatatud.

Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ilmneda võivad elektrolüütide tasakaalu häired, atsidoos ja võimalikud närvisüsteemi kõrvaltoimed. Jälgida tuleb elektrolüütide (eriti kaalium) sisaldust seerumis ja vere pH-d.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

### Toimemehhanism

Karboanhüdraas (CA) on ensüüm, mida leidub mitmetes kehakudedes, sh silmas. Karboanhüdraas osaleb katalüsaatorina pöördub karboondioksiidi 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. Selle tulemusel alaneb silmasisene rõhk (*intraocular pressure*, IOP), mis on nägemisnärvi kahjustuse ja vaatevälja glaukomatoosse kitsenemise peamine riskitegur. Brinsolamiid, karboanhüdraas II inhibiitor (CA-II), on domineeriv isoensüüm silmas koos *in vitro* 3,2 nM IC50 ja 0,13 nM Ki CA-II vastu.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuriti brinsolamiidi kui täiendava ravimi silmasisest rõhku alandavat toimet, lisades seda prostaglandiini analoogile travoprostile. Pärast 4-nädalast ravi travoprostiga randomiseeriti patsiendid, kelle silmasisene rõhk oli  $\geq 19$  mmHg, rühmadesse, kus lisaks manustati kas brinsolamiidi või timolooli. Täheldati ööpäeva keskmise silmasisese rõhu edasist langust 3,2...3,4 mmHg võrra brinsolamiidi rühmas ning 3,2...4,2 mmHg võrra timolooli rühmas. Mittetõsiseid silma kõrvaltoimeid esines brinsolamiidi/travoprosti rühmas üldiselt sagedamini, tegemist oli peamiselt lokaalsete ärritusreaktsioonidega. Kõrvaltoimed olid kerged ega 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 kästud silmasisest rõhku alandavate ravimite kasutamist katkestada kuni hetkeni, mil nad hakkasid kasutama monoterapiat brinsolamiidi.

Neil, kes olid ilma eelneva ravita (10 patsienti), oli brinsolamiidi efektiivsus sarnane toimega, mis oli enne leitud täiskasvanutel, kelle puhul silmasisese rõhu keskmine muutus algväärtuse suhtes oli kuni 5 mmHg. Nendel, kes said enne paikseid silmasisest rõhku alandavaid ravimeid (22 patsienti), tõusis brinsolamiidi saavas rühmas silmasisene rõhk võrreldes algväärtusega vähesel määral.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Pärast lokaalset okulaarset manustamist absorbeerub brinsolamiid süsteemsesse vereringesse. Tänu kõrgele afiinsusele CA-II suhtes, jaotub brinsolamiid ulatuslikult erütrotsüütides ja on täisveres pika poolväärtusajaga (keskmiselt ligikaudu 24 nädalat). Inimorganismis 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 väike, enamasti allpool kvantitatiivse määratavuse piiri ( $< 7,5$  ng/ml).

Seonduvus plasmavalkudega ei ole ulatuslik (ligikaudu 60%). Brinsolamiid eritub 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-desmetüülmetaboliitide minimaalse kogusega ( $< 1\%$ ).

Ühes brinsolamiidi suukaudse farmakokineetika uuringus manustati tervetele vabatahtlikele 1 mg brinsolamiidi kapsleid kaks korda ööpäevas kuni 32 nädala jooksul. Süsteemse karbonahüdraasi inhibeerimise astme hindamiseks mõõdeti karboanhüdraasi aktiivsust erütrotsüütides.

Erütrotsüütide CA-II küllastumine brinsolamiidiga saavutati 4 nädala jooksul (kontsentratsioon erütrotsüütides ligikaudu 20  $\mu$ M). N-desetüülbrinsolamiidi tasakaalukontsentratsioon vahemikus

6...30 µM kujunes 20...28 nädala vältel. Tasakaalukontsentratsiooni juures oli erütrotsüütide CA koguaktiivsus pärsitud ligikaudu 70...75% ulatuses.

Mööduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) isikutele manustati 1 mg brinsolamiidi suu kaudu kaks korda ööpäevas kuni 54 nädala jooksul. Neljandaks ravinädalaks oli brinsolamiidi kontsentratsioon erütrotsüütides vahemikus 20...40 µM. Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes oli brinsolamiidi ja tema metaboliitide kontsentratsioon erütrotsüütides vahemikus vastavalt 22,0...46,1 µM ja 17,1...88,6 µM.

N-desetüülbrinsolamiidi kontsentratsioon erütrotsüütides suurenes ja karboanhüdraasi aktiivsus vähenes vastavalt kreatiniini kliirensi vähenemisele, kuid brinsolamiidi kontsentratsioon erütrotsüütides ja CA-II aktiivsus jäid muutumatuks. Raskema neerukahjustusega patsientidel oli karboanhüdraasi koguaktiivsuse inhibeerimine suurem, kuid tasakaalukontsentratsiooni tingimustes siiski alla 90%.

Uuringus, kus ravimit kasutati lokaalselt silma manustamiseks, oli brinsolamiidi kontsentratsioon erütrotsüütides tasakaalukontsentratsiooni tingimustes sarnane suukaudse manustamise uuringutes saadud kontsentratsiooniga, kuid N-desetüülbrinsolamiidi sisaldus oli väiksem. Karboanhüdraasi aktiivsus oli ligikaudu 40...70% manustamisest tasemest.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Arengutoksilisuse uuringutes küülikutel brinsolamiidi suukaudsete annustega kuni 6 mg/kg ööpäevas (125 korda suurem kui inimesele soovitatud oftalmoloogiline annus) ei leitud toimeid loote arengule, vaatamata märkimisväärsele toksilisusele emaslooma suhtes. Sarnastes uuringutes rottidel, kellele manustati brinsolamiidi annustes 18 mg/kg ööpäevas (375 korda suurem kui inimesele soovitatud oftalmoloogiline annus), leiti lootel kolju ja rinnakusegmentide kergeid luustumishäireid, kuid neid toimeid ei täheldatud annusega 6 mg/kg ööpäevas. Nimetatud leiud ilmnesid 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**

Bensalkooniumkloriid  
Mannitool (E421)  
Karbomeer 974P  
Dinaatriumedetaat  
Naatriumkloriid  
Puhastatud vesi  
Soolhape/naatriumhüdrosiid (pH korrigeerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.



4 nädalat pärast esmast avamist.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Vahetu pakend on väikese tihedusega polüetüleenist (LDPE) steriilne 5 ml pudel, millel on steriilne LDPE-st tilguti ja suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) steriilne kinnitusrõngaga kork. Karbis on 1 või 3 pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Iirimaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

874315

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.07.2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2020

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuli 2022