

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OPTONIUM 10 mg/mL οφθαλμικές σταγόνες, εναιώρημα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL εναιωρήματος περιέχει 10 mg βρινζολαμίδης.

Κάθε σταγόνα περιέχει περίπου 309 μικρογραμμάρια βρινζολαμίδης

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε ml εναιωρήματος περιέχει περίπου 0,1 mg χλωριούχου βενζαλκωνίου.

Κάθε σταγόνα περιέχει περίπου 3,1 μικρογραμμάρια χλωριούχου βενζαλκωνίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, εναιώρημα

Λευκό ομοιογενές εναιώρημα.

pH: 7.1 - 7.9

Ωσμωτικότητα: 270-320 mOsm/Kg

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το OPTONIUM ενδείκνυται για την ελάττωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε:

- οφθαλμική υπερτονία
- γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας

ως μονοθεραπεία σε ενήλικους ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται σε βήτα αναστολείς ή σε ενήλικους ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται οι βήτα αναστολείς ή ως συμπληρωματική θεραπεία μαζί με βήτα αναστολείς ή ανάλογα προσταγλανδίνης (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία, η δοσολογία είναι μία σταγόνα OPTONIUM στο κόλπωμα του επιπεφυκότα του πάσχοντος οφθαλμού (ών) δύο φορές ημερησίως. Μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν καλύτερη ανταπόκριση με χορήγηση μιας σταγόνας τρεις φορές ημερησίως.

##### Ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

#### *Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία*

Το OPTONIUM δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και επομένως δε συνιστάται η χορήγησή του σε τέτοιους ασθενείς.

Η βρινζολαμίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/λεπτό) ή σε ασθενείς με υπερχλωραιμική οξέωση. Εφόσον η βρινζολαμίδη και ο κύριος μεταβολίτης της απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, το OPTONIUM αντενδείκνυται σε τέτοιους ασθενείς (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βρινζολαμίδης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 17 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 και 5.1. Η βρινζολαμίδη δεν συνιστάται σε βρέφη, παιδιά και εφήβους.

#### Τρόπος χορήγησης

Για οφθαλμική χρήση.

Συνιστάται η απόφραξη της ρινοδακρυϊκής οδού ή το απαλό κλείσιμο των βλεφάρων μετά την ενστάλαξη. Έτσι μπορεί να ελαττωθεί η συστηματική απορρόφηση των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται μέσω της οφθαλμικής οδού με αποτέλεσμα τη μείωση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Δώστε οδηγίες στον ασθενή να ανακινεί καλά τη φιάλη πριν τη χρήση. Μετά την αφαίρεση του πώματος της φιάλης, εάν το περιλαίμιο ασφαλείας είναι χαλαρό, αφαιρέστε το προτού χρησιμοποιήσετε το προϊόν.

Για να προληφθεί η μόλυνση του σταγονομετρικού ρύγχους και του εναιωρήματος, πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε το σταγονομετρικό ρύγχος της φιάλης να μην αγγίζει τα βλέφαρα, τις παρακείμενες περιοχές ή άλλες επιφάνειες. Δώστε οδηγίες στον ασθενή να κρατά τη φιάλη καλά κλεισμένη όταν δε τη χρησιμοποιεί.

Όταν υποκαθιστάτε έναν άλλο οφθαλμικό αντιγλαυκωματικό παράγοντα με το OPTONIUM, διακόψτε τη χορήγηση του άλλου παράγοντα και ξεκινήστε το OPTONIUM την επόμενη ημέρα.

Αν χρησιμοποιούνται περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χορηγούνται με διαφορά τουλάχιστον 5 λεπτών το ένα από το άλλο. Οι οφθαλμικές αλοιφές θα πρέπει να χορηγούνται τελευταίες.

Αν παραλειφθεί μία δόση, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί με την επόμενη δόση, όπως είναι προγραμματισμένο. Η δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τη μία σταγόνα στον πάσχοντα οφθαλμό (ή οφθαλμούς) τρεις φορές την ημέρα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστή υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.
- Υπερχλωραιμική οξέωση.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Συστηματικές επιδράσεις

Η βρινζολαμίδη είναι ένας αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης της σουλφοναμίδης και παρότι χορηγείται τοπικά, απορροφάται συστηματικά. Οι ίδιοι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδίδονται στις σουλφοναμίδες μπορεί να παρουσιαστούν μετά από τοπική χορήγηση. Αν εμφανιστούν σημεία σοβαρών αντιδράσεων ή υπερευαισθησίας, διακόψτε τη χρήση αυτού του σκευάσματος.

Όξεο-βασικές διαταραχές έχουν αναφερθεί με από του στόματος χορηγούμενους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης. Να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας λόγω πιθανού κινδύνου μεταβολικής οξέωσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η βρινζολαμίδη δεν έχει μελετηθεί σε πρόωρα βρέφη (διάρκεια κύησης μικρότερης των 36 εβδομάδων) ή σε βρέφη ηλικίας μικρότερης της μίας εβδομάδας. Ασθενείς με σημαντική νεφρική σωληναριακή ανωριμότητα ή ανωμαλίες θα πρέπει να λαμβάνουν βρινζολαμίδη μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση του λόγου κινδύνου-οφέλους λόγω του πιθανού κινδύνου μεταβολικής οξέωσης.

Οι από του στόματος χορηγούμενοι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την ικανότητα για εκτέλεση εργασιών που απαιτούν νοητική εγρήγορση και/ή σωματικό συντονισμό. Το OPTONIUM απορροφάται συστηματικά και, επομένως, αυτό μπορεί να συμβεί με την τοπική χορήγηση.

### Συνυπάρχουσα θεραπεία

Υπάρχει πιθανότητα αθροιστικής δράσης επί των γνωστών συστηματικών δράσεων της αναστολής της καρβονικής ανυδράσης σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν αναστολέα καρβονικής ανυδράσης από το στόμα και της βρινζολαμίδης. Η ταυτόχρονη χορήγηση της βρινζολαμίδης και αναστολέων καρβονικής ανυδράσης από το στόμα δεν έχει μελετηθεί και δε συνιστάται (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Η βρινζολαμίδη αξιολογήθηκε κυρίως σε ταυτόχρονη χορήγηση με τιμολόλη κατά τη συμπληρωματική θεραπεία γλαυκώματος. Επιπρόσθετα, μελετήθηκε η δράση της βρινζολαμίδης στην ελάττωση της ΕΟΠ, ως συμπληρωματική θεραπεία σε ένα ανάλογο της προσταγλανδίνης, την τραβοπρόστη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για μακροχρόνια χρήση της βρινζολαμίδης ως συμπληρωματική θεραπεία σε τραβοπρόστη (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την βρινζολαμίδη στη θεραπεία ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα ή μελαγχρωστικό γλαύκωμα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και συνιστάται στενή παρακολούθηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ). Η βρινζολαμίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας και δεν συνιστάται η χρήση του στους ασθενείς αυτούς.

Ο πιθανός ρόλος της βρινζολαμίδης επί της λειτουργίας του κερατοειδικού ενδοθηλίου δεν έχει διερευνηθεί σε ασθενείς με προβλήματα κερατειδούς (ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό ενδοθηλιακών κυττάρων). Ειδικά ασθενείς που φορούν φακούς επαφής δεν έχουν μελετηθεί και συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση αυτών των ασθενών όταν χρησιμοποιούν βρινζολαμίδη, εφόσον οι αναστολείς καρβονικής ανυδράσης μπορεί να επηρεάσουν την ενυδάτωση του κερατοειδούς και η χρήση φακών επαφής μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για τον κερατοειδή. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών με προβληματικούς κερατοειδείς όπως σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή δυστροφία του κερατοειδούς.

Το γλωριούχο βενζαλκόνιο, το οποίο χρησιμοποιείται συχνά ως συντηρητικό σε οφθαλμικά προϊόντα, έχει αναφερθεί ότι προκαλεί στικτή κερατοπάθεια και/ή τοξική ελκώδη κερατοπάθεια. Εφόσον το OPTONIUM περιέχει βενζαλκόνιο γλωριούχο, απαιτείται στενή παρακολούθηση σε περιπτώσεις συχνής ή παρατεταμένης χρήσης από ασθενείς με ξηροφθαλμία, ή σε περιπτώσεις όπου ο κερατοειδής έχει κάποια βλάβη

Η βρινζολαμίδα δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που φορούν φακούς επαφής. Το OPTONIUM περιέχει βενζαλκόνιο γλωριούχο το οποίο μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό των οφθαλμών και είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής. Η επαφή με μαλακούς φακούς επαφής πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε να βγάζουν τους φακούς επαφής πριν την ενστάλαξη του OPTONIUM και να περιμένουν τουλάχιστον 15 λεπτά μετά την ενστάλαξη πριν βάλουν ξανά τους φακούς επαφής.

Πιθανή αύξηση της ΕΟΠ ως αντίδραση στη διακοπή της θεραπείας με OPTONIUM (rebound) δεν έχει μελετηθεί. Η δράση ελάττωσης της ΕΟΠ αναμένεται να διαρκέσει για 5-7 ημέρες.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βρινζολαμίδης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 17 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί και η χρήση της δεν συνιστάται σε βρέφη, παιδιά και εφήβους.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με βρινζολαμίδα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε κλινικές μελέτες, η βρινζολαμίδα χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με ανάλογα προσταγλανδίνης και οφθαλμικά σκευάσματα τιμολόλης χωρίς ενδείξεις ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της βρινζολαμίδης και μυωτικών ή αδρενεργικών αγωνιστών δεν έχει αξιολογηθεί κατά τη συμπληρωματική θεραπεία του γλαυκώματος.

Η βρινζολαμίδα είναι ένας αναστολέας καρβονικής ανυδράσης και, παρότι χορηγείται τοπικά, απορροφάται συστηματικά. Έχουν αναφερθεί οξεο-βασικές διαταραχές με αναστολείς καρβονικής ανυδράσης από το στόμα. Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που παίρνουν βρινζολαμίδα.

Τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P-450 που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της βρινζολαμίδης περιλαμβάνουν τα CYP3A4 (κύριο), CYP2A6, CYP2C8 και CYP2C9. Αναμένεται ότι οι αναστολείς του CYP3A4 όπως οι κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλοτριμαζόλη, ριτοναβίρη και troleandomycin θα αναστέλουν το μεταβολισμό της βρινζολαμίδης από το CYP3A4. Συνιστάται προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, δεν είναι πιθανή η συσσώρευση της βρινζολαμίδης εφόσον η κύρια οδός απομάκρυνσης είναι η νεφρική. Η βρινζολαμίδα δεν είναι αναστολέας των ισοενζύμων του κυττοχρώματος P-450.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της οφθαλμικής βρινζολαμίδης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα μετά από συστηματική χορήγηση (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Το OPTONIUM δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η βρινζολαμίδη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η βρινζολαμίδη απεκκρίνεται σε ελάχιστα επίπεδα στο γάλα μετά από του στόματος χορήγηση.

Ο κίνδυνος σε νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το OPTONIUM λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα με βρινζολαμίδη δεν κατέδειξαν επίδραση στη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση της τοπικής οφθαλμικής χορήγησης της βρινζολαμίδης στην ανθρώπινη γονιμότητα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η βρινζολαμίδη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Παροδικά θαμπή όραση ή άλλες διαταραχές όρασης μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλ. επίσης παράγραφο 4.8). Αν παρουσιαστεί κατά την ενστάλαξη θαμπή όραση, ο ασθενής πρέπει να περιμένει μέχρι να καθαρίσει η όρασή του πριν οδηγήσει ή χειριστεί μηχανήματα.

Χορηγούμενοι από το στόμα αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά την ικανότητα να εκτελούν εργασίες που απαιτούν νοητική εγρήγορση και/ή σωματικό συντονισμό (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Σε κλινικές μελέτες οι οποίες περιελάμβαναν 2.732 ασθενείς που έπαιρναν βρινζολαμίδη ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία μαζί με μηλεϊνική τιμολόλη 5 mg/ml, οι πλέον συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία ήταν: δυσγευσία (6,0 %) (πικρή ή ασυνήθιστη γεύση, βλέπε περιγραφή παρακάτω) και παροδικά θαμπή όραση (5,4%) κατά την ενστάλαξη, διάρκειας από λίγα δευτερόλεπτα έως λίγα λεπτά (βλ. επίσης παράγραφο 4.7).

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με την βρινζολαμίδη 10 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, εναιώρημα αξιολογήθηκαν ως συσχετιζόμενες με τη θεραπεία και ταξινομούνται χρησιμοποιώντας τον εξής κανόνα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ελήφθησαν από κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

<b>Κατηγορία /Οργανικό σύστημα</b>	<b>Προτιμώμενη ορολογία MedDRA (v.15.1)</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>Όχι συχνές:</u> ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα <u>Μη γνωστές:</u> ρινίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Όχι συχνές:</u> αριθμός ερυθροκυττάρων μειωμένος, χλωριούχα αίματος αυξημένα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Μη γνωστές:</u> υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Μη γνωστές:</u> μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Όχι συχνές:</u> απάθεια, κατάθλιψη, καταθλιπτική διάθεση, γενετήσια ορμή μειωμένη, εφιάλτες, νευρικότητα <u>Σπάνιες:</u> αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Όχι συχνές:</u> κινητική δυσλειτουργία, αμνησία, ζάλη, παραισθησία, κεφαλαλγία <u>Σπάνιες:</u> επηρεασμένη μνήμη, υπνηλία <u>Μη γνωστές:</u> τρόμος, υπαισθησία, αγευσία
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Συχνές:</u> θαμπή όραση, ερεθισμός του οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, αίσθηση ξένου σώματος στους οφθαλμούς, υπεραιμία του οφθαλμού <u>Όχι συχνές:</u> διάβρωση του κερατοειδούς, κερατίτιδα, στική κερατίτιδα, κερατοειδοπάθεια, οφθαλμικές εναποθέσεις, χρώση κερατοειδούς, έλλειμμα του επιθηλίου του κερατοειδούς, διαταραχή του επιθηλίου του κερατοειδούς, βλεφαρίτιδα, κνησμός του οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα, οίδημα του οφθαλμού, φλεγμονή των μείβομιανών αδένων, θάμβος των οφθαλμών από ισχυρό φως, φωτοφοβία, ξηροφθαλμία, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, πτερύγιο, χρώση του σκληρού, ασθenoπία, δυσφορία του οφθαλμού, μη φυσιολογική αίσθηση στον οφθαλμό, ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα, κύστη υπό τον επιπεφυκότα, υπεραιμία του επιπεφυκότα, κνησμός βλεφάρων, οφθαλμικό έκκριμα, εφελκίδα του χείλους του βλεφάρου, δακρύρροια αυξημένη <u>Σπάνιες:</u> οίδημα του κερατοειδούς, διπλωπία, οπτική οξύτητα μειωμένη, φωτοψία, υπαισθησία του οφθαλμού, περικογχικό οίδημα, ενδοφθάλμια πίεση αυξημένη, σχέση θηλής/δίσκου οπτικού νεύρου αυξημένη <u>Μη γνωστές:</u> διαταραχή του κερατοειδούς, οπτική διαταραχή, αλλεργία του οφθαλμού, μαδάρωση, διαταραχή του βλεφάρου, ερύθημα βλεφάρου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	<u>Σπάνιες:</u> εμβοές <u>Μη γνωστές:</u> ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές:</u> καρδιοαναπνευστική δυσχέρεια, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών <u>Σπάνιες:</u> στηθάγη, καρδιακός ρυθμός ανώμαλος <u>Μη γνωστές:</u> αρρυθμία, ταχυκαρδία, υπέρταση, αρτηριακή πίεση αυξημένη, αρτηριακή πίεση μειωμένη καρδιακός ρυθμός αυξημένος

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<u>Όχι συχνές</u> : δύσπνοια, επίσταξη, πόνος στοματοφάρυγγα, φαρυγγολαρυγγικός άλγος, ερεθισμός του λαιμού, σύνδρομο βήχα του ανώτερου αεραγωγού, ρινόρροια, πταρμός, <u>Σπάνιες</u> : βρογχική υπερδραστηριότητα, συμφόρηση ανώτερης αναπνευστικής οδού, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, ρινική συμφόρηση, βήχας, ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου <u>Μη γνωστές</u> : άσθμα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Συχνές</u> : δυσγευσία <u>Όχι συχνές</u> : οισοφαγίτιδα, διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή δυσφορία, δυσφορία του στομάχου, μετεωρισμός, συχνές κενώσεις, γαστρεντερική διαταραχή, υπαισθησία στόματος, στοματική παραισθησία, ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Μη γνωστές</u> : δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Όχι συχνές</u> : εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, τάση δέρματος <u>Σπάνιες</u> : κνίδωση, αλωπεκία, κνησμός γενικευμένος <u>Μη γνωστές</u> : δερματίτιδα, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Όχι συχνές</u> : οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία <u>Μη γνωστές</u> : αρθραλγία, πόνος άκρου
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<u>Όχι συχνές</u> : άλγος νεφρού <u>Μη γνωστές</u> : πολλακιουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	<u>Όχι συχνές</u> : στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Όχι συχνές</u> : άλγος, θωρακική δυσφορία, κόπωση, αίσθηση μη φυσιολογική, <u>Σπάνιες</u> : θωρακικό άλγος, αίσθηση εκνευρισμού, ευερεθιστότητα <u>Μη γνωστές</u> : περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	<u>Όχι συχνές</u> : ξένο σώμα στον οφθαλμό

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η δυσγευσία (πικρή ή ασυνήθιστη γεύση στο στόμα μετά την ενστάλαξη) ήταν η πλέον συχνά αναφερόμενη συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια που συσχετίστηκε με τη χρήση της βριζολαμίδης κατά τις κλινικές μελέτες. Πιθανόν να προκαλείται από τη δίοδο των οφθαλμικών σταγόνων στο ρινοφάρυγγα μέσω του ρινοδακρυϊκού πόρου. Η απόφραξη της ρινοδακρυϊκής οδού ή το απαλό κλείσιμο του βλεφάρου μετά την ενστάλαξη μπορεί να ελαττώσει τη συχνότητα εμφάνισης αυτής της ενέργειας (βλ. επίσης παράγραφο 4.2).

Η βριζολαμίδα είναι μία σουλφοναμίδα αναστολέας καρβονικής ανυδράσης με συστηματική απορρόφηση. Δράσεις επί του γαστρεντερικού, του νευρικού συστήματος καθώς και δράσεις αιματολογικές, νεφρικές και μεταβολικές συσχετίζονται γενικά με τους συστηματικούς αναστολείς καρβονικής ανυδράσης. Οι ίδιοι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδίδονται στους από του στόματος αναστολείς καρβονικής ανυδράσης μπορεί να παρουσιαστούν μετά από τοπική χορήγηση.

Δεν έχουν παρατηρηθεί μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με την βρινζολαμίδα όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε τραβοπρόστη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν με τη συμπληρωματική θεραπεία έχουν παρατηρηθεί με κάθε δραστική ουσία ξεχωριστά.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε βραχέος διαστήματος περιορισμένες κλινικές δοκιμές, περίπου το 12,5% των παιδιατρικών ασθενών παρατηρήθηκε ότι παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες, η πλειονότητα των οποίων ήταν τοπικές, μη σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπεραιμία του επιπεφυκότα, ερεθισμός του οφθαλμού, οφθαλμικό έκκριμα και δακρύρροια αυξημένη (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Μπορεί να παρουσιαστεί ηλεκτρολυτική διαταραχή, ανάπτυξη οξέωσης και πιθανόν δράσεις από το νευρικό σύστημα. Τα επίπεδα ηλεκτρολυτών (ιδιαίτερα του καλίου) στον ορό του αίματος καθώς και τα επίπεδα pH του αίματος, πρέπει να παρακολουθούνται.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιγλαυκωματικά σκευάσματα και μυωτικά, αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, κωδικός ATC: S01EC04

#### Μηχανισμός δράσης

Η καρβονική ανυδράση (CA) είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται σε πολλούς ιστούς του σώματος συμπεριλαμβανομένου του οφθαλμού. Η καρβονική ανυδράση καταλύει την αμφίδρομη αντίδραση που περιλαμβάνει την ενυδάτωση του διοξειδίου του άνθρακα και την αφυδάτωση του ανθρακικού οξέος.

Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στις ακτινωτές προβολές του οφθαλμού ελαττώνει την έκκριση υδατοειδούς υγρού, προφανώς επιβραδύνοντας το σχηματισμό διττανθρακικών ιόντων με επακόλουθη μείωση μεταφοράς νατρίου και υγρών. Με αποτέλεσμα να μειώνεται η ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) η οποία είναι κύριος παράγων κινδύνου στην παθογένεση της βλάβης του οπτικού νεύρου και της απώλειας οπτικών πεδίων στο γλαύκωμα. Η

βρινζολαμίδη είναι ένα αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης II (CA-II), το σημαντικότερο ισοένζυμο στον οφθαλμό με *in vitro* IC<sub>50</sub> 3,2 nM και K<sub>i</sub> 0,13 nM έναντι της CA-II.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελετήθηκε η δράση της βρινζολαμίδης στην ελάττωση της ΕΟΠ ως συμπληρωματική θεραπεία σε ένα ανάλογο προσταγλανδίνης την τραβοπρόστη. Μετά από 4 εβδομάδες χρονική περίοδο σε τραβοπρόστη, ασθενείς με ΕΟΠ >19 mmHg έλαβαν, με τυχαία κατανομή, πρόσθετη θεραπεία με βρινζολαμίδη ή τιμολόλη. Παρατηρήθηκε μία επιπρόσθετη μείωση της μέσης ημερήσιας ΕΟΠ των 3,2 έως 3,4 mmHg για την ομάδα της βρινζολαμίδης και των 3,2 έως 4,2 mmHg για την ομάδα της τιμολόλης. Συνολικά υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης μη σοβαρών οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών, που σχετιζόνταν κυρίως με σημεία τοπικού ερεθισμού, στην ομάδα βρινζολαμίδη/τραβοπρόστη. Τα συμβάματα ήταν ήπια και δεν επηρέασαν τις συνολικές τιμές διακοπής στις μελέτες (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Σε 32 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 6 ετών, που διαγνώστηκαν με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση πραγματοποιήθηκε μία κλινική δοκιμή με βρινζολαμίδη. Μερικοί ασθενείς δεν είχαν ξαναπάρει θεραπεία για την ΕΟΠ ενώ άλλοι έπαιρναν άλλο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) για την ελάττωση της ΕΟΠ. Δεν ζητήθηκε από τους ασθενείς που έπαιρναν προηγούμενα φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) για την ελάττωση της ΕΟΠ να διακόψουν το(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) τους μέχρι την έναρξη της μονοθεραπείας με βρινζολαμίδη.

Η αποτελεσματικότητα της βρινζολαμίδης μεταξύ των ασθενών οι οποίοι δεν είχαν ξαναπάρει θεραπεία για την ΕΟΠ (10 ασθενείς) ήταν παρόμοια με αυτή που είχε παρατηρηθεί προηγούμενα σε ενήλικες, με μέση ελάττωση της ΕΟΠ από τη βασική γραμμή που κυμαινόταν μέχρι 5 mmHg.

Μεταξύ των ασθενών που ήταν σε τοπική αγωγή με φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) ελάττωσης της ΕΟΠ (22 ασθενείς), η μέση ΕΟΠ αυξήθηκε ελαφρώς από τη βασική γραμμή στην ομάδα της βρινζολαμίδης.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση, η βρινζολαμίδη απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία. Λόγω της υψηλής χημικής συγγένειάς της με την CA-II, η βρινζολαμίδη κατανέμεται εκτεταμένα στα ερυθρά αιμοσφαίρια και εμφανίζει μεγάλο χρόνο ημιζωής σε όλο το αίμα (μέση τιμή περίπου 24 εβδομάδες). Στον άνθρωπο σχηματίζεται ο μεταβολίτης N-desethyl-βρινζολαμίδη, ο οποίος συνδέεται επίσης με την CA και συσσωρεύεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ο μεταβολίτης αυτός παρουσία της βρινζολαμίδης συνδέεται κυρίως με την CA-I. Οι συγκεντρώσεις της βρινζολαμίδης και της N-desethylbrinzolamide στο πλάσμα είναι χαμηλές και γενικά κάτω από τα όρια της μεθόδου ποσοτικού προσδιορισμού (<7,5 ng/mL).

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν είναι εκτεταμένη (περίπου 60%). Η βρινζολαμίδη απομακρύνεται κυρίως με νεφρική απέκκριση (περίπου κατά 60%). Περίπου το 20% της δόσης απαντάται στα ούρα ως μεταβολίτης. Η βρινζολαμίδη και η N-desethylbrinzolamide είναι τα κύρια συστατικά που ανευρίσκονται στα ούρα μαζί με ίχνη των μεταβολιτών N-desmethoxypropyl και O-desmethyl.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη χορηγήθηκαν κάψουλες βρινζολαμίδης του 1 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως επί 32 εβδομάδες σε υγιείς εθελοντές και μετρήθηκε η δραστηριότητα της CA των ερυθρών αιμοσφαιρίων προκειμένου να αξιολογηθεί ο βαθμός της συστηματικής αναστολής της CA.

Ο κορεσμός της CA-II των ερυθρών αιμοσφαιρίων με βρινζολαμίδη επετεύχθη εντός 4 εβδομάδων (συγκεντρώσεις στα ερυθρά αιμοσφαίρια περίπου 20 μΜ). Η N-desethylbrinzolamide συσσωρεύθηκε στα ερυθρά αιμοσφαίρια μέχρι την κατάσταση σταθερού ισοζυγίου, εντός 20-28 εβδομάδων, φθάνοντας σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονταν από 6-30 μΜ. Η αναστολή της δράσης της συνολικής CA των ερυθρών αιμοσφαιρίων, σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν περίπου 70-75%.

Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 mL/λεπτό) χορηγήθηκε από το στόμα 1 mg βρινζολαμίδης δύο φορές ημερησίως επί 54 εβδομάδες. Η συκέντρωση της βρινζολαμίδης στα ερυθρά αιμοσφαίρια κυμαίνονταν από περίπου 20 έως 40 μΜ έως την τέταρτη εβδομάδα θεραπείας. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι συγκεντρώσεις της βρινζολαμίδης και του μεταβολίτη της στα ερυθρά αιμοσφαίρια κυμαίνονταν από 22,0 έως 46,1 και 17,1 έως 88,6 μΜ, αντίστοιχα.

Οι συγκεντρώσεις της N-desethylbrinzolamide στα ερυθρά αιμοσφαίρια αυξήθηκαν και η δραστηριότητα της συνολικής Καρβονικής Ανυδράσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων ελαττώθηκε ελαττωμένης της κάθαρσης κρεατινίνης αλλά οι συγκεντρώσεις της βρινζολαμίδης στα ερυθρά αιμοσφαίρια και η δραστηριότητα της CA-II παρέμεινε αμετάβλητη. Σε άτομα με το μέγιστο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργία η αναστολή της δραστηριότητας της συνολικής CA ήταν μεγαλύτερη παρότι ήταν κατώτερη του 90% σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Σε μία μελέτη τοπικής οφθαλμικής χορήγησης, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι συγκεντρώσεις της βρινζολαμίδης των ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν παρόμοιες με αυτές που βρέθηκαν στη μελέτη με την από του στόματος χορήγηση, αλλά τα επίπεδα της N-desethylbrinzolamide ήταν χαμηλότερα. Η δραστηριότητα της καρβονικής ανυδράσης ήταν περίπου στο 40-70% των επιπέδων που σημειώθηκαν πριν τη χορήγηση.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και καρκινογόνου δράσης.

Μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη σε κουνέλια με από του στόματος δόσεις βρινζολαμίδης έως και 6 mg/kg/ημέρα (125 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ανθρώπινη οφθαλμική δόση) δεν αποκάλυψαν επίδραση επί της ανάπτυξης του κνήματος παρά τη σημαντική τοξικότητα επί της μητέρας. Παρόμοιες μελέτες σε αρουραίους κατέληξαν σε ελαφρώς ελαττωμένη οστεοποίηση του κρανίου και των στερνιδίων των κνημάτων των οποίων οι μητέρες έπαιρναν βρινζολαμίδη σε δόσεις 18 mg/kg/ημέρα (375 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ανθρώπινη οφθαλμική δόση) αλλά όχι σε δόση 6 mg/kg/ημέρα. Αυτά τα ευρήματα παρουσιάστηκαν σε δόσεις που προκάλεσαν μεταβολική οξέωση με μειωμένη αύξηση βάρους για τις μητέρες και μειωμένο βάρος για τα κνήματα. Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη μείωση βάρους στα κνήματα των οποίων οι μητέρες έπαιρναν από του στόματος βρινζολαμίδη, η μείωση βάρους κυμαινόταν από μικρή (περίπου 5-6%) στα 2 mg/kg/ημέρα έως περίπου 14% στα 18 mg/kg/ημέρα. Κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το ελεύθερο ανεπιθύμητων ενεργειών επίπεδο στον απόγονο ήταν 5 mg/κιλό/ημέρα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Βενζαλκωνίου χλωριούχου διάλυμα 50%  
Μαννιτόλη (E421)

Πολοξαμερή 407  
Καρβομερή 974P  
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας  
Νάτριο χλωριούχο  
Νατρίου υδροξείδιο 5N (για ρύθμιση του pH)  
Υδωρ για ενέσιμα

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες διατήρησης γι' αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Χάρτινο κουτί το οποίο περιέχει σταγονομετρικό φιαλίδιο natural LDPE των 10mL με σταγονομετρικό ρύγχος και λευκό καπάκι PP ή HDPE με δακτύλιο ασφαλείας. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5mL οφθαλμικού εναιωρήματος.

Τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας είναι διαθέσιμα: εξωτερική χάρτινη συσκευασία που περιέχει 1 x 5 mL, 3 x 5 mL και 6 x 5 mL.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ  
Δερβενακίων 6, 153 51, Παλλήνη Αττικής  
Τηλ: 210- 6604300  
Fax: 210-6666749  
E-mail: info@pharmathen.com

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

88853/17-12-2015

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17-12-2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**