

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bloocon 10 mg/ml silmätipat, suspensio.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml suspensiota sisältää 10 mg brintsolamidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml suspensiota sisältää 0,15 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, suspensio.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bloocon on tarkoitettu alentamaan aikuispotilaiden kohonnutta silmänsisäistä painetta:

- okulaarihypertensiossa
- avokulmaglaukoomassa

joko yksinään, elleivät beetasalpaajat tehoa tai niitä ei voida käyttää, tai yhdessä beetasalpaajien tai prostaglandiiniainalogien kanssa (ks. myös kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksinään käytettynä tai muuhun lääkkeeseen yhdistettynä Bloocon -annostus on yksi tippa sairaan silmän (silmiä) silmäluomipussiin kahdesti päivässä. Joillekin potilaille on enemmän hyötyä yhdestä tipasta kolmesti päivässä.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen iäkkäille potilaille.

Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Bloocon -silmatippoja ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eikä niitä siksi suositella tällaisille potilaille.

Bloocon -silmatippoja ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), tai potilailla, joilla on hyperkloreminen asidoosi. Koska brintsolamidi ja sen pääasiallinen

metaboliitti erittyvät ensisijaisesti munuaisteitse, Bloocon on vasta-aiheinen tällaisille potilaille (ks. myös kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Bloocon -silmätippojen turvallisuutta ja tehoa 0–17-vuotiaiden imeväisten, lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1. Bloocon -silmätippoja ei suositella käytettäväksi imeväisille, lapsille ja nuorille.

Antotapa

Silmään.

Nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomen kevyttä sulkemista tipan tiputtamisen jälkeen suositellaan. Tämä voi vähentää silmän kautta annosteltavan lääkityksen systeemistä imeytymistä ja vähentää systeemisiä haittavaikutuksia.

Potilaita on neuvottava ravistamaan pulloa hyvin ennen käyttöä. Jos avaamisen yhteydessä irtoava sinettirengas on löysällä korkin poistamisen jälkeen, se on irrotettava ennen valmisteen käyttämistä.

Tippapullon kärjen ja suspension kontaminoitumisen estämiseksi lääkettä annosteltaessa on varottava koskettamasta silmäluomia, silmäluomia ympäröiviä alueita ja muita pintoja lääkepullon tippakärjellä. Potilasta on opastettava pitämään pullo hyvin suljettuna, kun pulloa ei käytetä.

Siirryttäessä toisesta paikallisesti annettavasta glaukoomalääkkeestä Bloocon -silmätippoihin toinen lääkitys lopetetaan ja Bloocon -hoito aloitetaan seuraavana päivänä.

Jos samanaikaisesti käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti annettavaa silmä lääkettä, eri lääkkeiden antamisen välillä on pidettävä vähintään 5 minuutin tauko. Silmävoiteet on annosteltava viimeiseksi.

Jos annos unohdetaan ottaa, hoitoa tulee jatkaa tiputtamalla seuraava annos suunnitelman mukaisesti. Annos ei saa ylittää yhtä tippaa 3 kertaa vuorokaudessa hoidettavaa silmää kohti.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu yliherkkyys sulfonamideille (ks. myös kohta 4.4).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Hyperkloreeminen asidoosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemiset vaikutukset

Bloocon on hiilihappoanhydraasin sulfonamidiestäjä ja se imeytyy systeemisesti myös paikallisesti annosteltaessa. Sulfonamideille tyypillisiä haittavaikutuksia voi esiintyä myös paikallisessa käytössä. Valmisteen käyttö on lopetettava, jos vakavia reaktioita tai yliherkkyyttä ilmenee.

Happo-emästasapainon häiriöitä on raportoitu oraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käytön yhteydessä. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminnan riski mahdollisen metabolisen asidoosin vuoksi (ks. kohta 4.2).

Brintsolamidia ei ole tutkittu ennenaikaisesti syntyneillä (ennen 36. raskausviikkoa syntyneillä) tai alle yhden viikon ikäisillä vauvoilla. Potilaille, joilla on kypsytön munuaistiehyt tai munuaistiehyen poikkeavuuksia,

brintsolamiaa saa mahdollisen metabolisen asidoosin riskin vuoksi antaa vasta sitten, kun hyötyhaittasuhde on arvioitu huolellisesti.

Oraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät voivat huonontaa potilaiden kykyä suoriutua valppautta ja/tai fyysistä koordinaatiota vaativista tehtävistä. Bloocon imeytyy systeemisesti, minkä vuoksi tämä vaikutus voi ilmetä paikallisen annostelun yhteydessä.

Muiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö

Suun kautta otettavan hiilihappoanhydraasin estäjän ja brintsolamidin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa hiilihappoanhydraasin estön tunnettuja systeemivaikutuksia. Bloocon -silmätippojen ja suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasin estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, eikä sitä suositella (ks. myös kohta 4.5).

Brintsolamidi arvioitiin alkujaan yhteiskäytössä timololin kanssa glaukooman lisähoitona. Lisäksi brintsolamidin silmänpainetta alentavaa vaikutusta on tutkittu lisähoitona prostaglandiiniainalogi travoprostin kanssa. Brintsolamidin käytöstä yhdessä travoprostin kanssa ei ole saatavana pitkän aikavälin tutkimustietoja (ks. myös kohta 5.1).

Kokemukset ovat vähäisiä brintsolamidin käytöstä pseudoekfoliatiivista glaukoomaa tai pigmentaari-glaukoomaa sairastavilla potilailla. Näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta ja silmänpainetta (IOP) on seurattava huolella. Brintsolamiaa ei ole tutkittu ahdaskulmaglaukoomaa sairastavilla potilailla eikä sen käyttöä suositella näillä potilailla.

Brintsolamidin mahdollista osuutta sarveiskalvon endoteelin toimintaan ei ole tutkittu potilailla, joiden sarveiskalvot eivät ole normaalit (erityisesti potilailla, joiden endoteelisolumäärä on matala). Erityisesti piilolinssejä käyttäviä potilaita ei ole tutkittu ja näiden potilaiden huolellista seurantaa suositellaan brintsolamiaa käytettäessä, koska hiilihappoanhydraasin estäjät voivat vaikuttaa sarveiskalvon hydraatioon ja piilolinssien käyttö saattaa vahingoittaa sarveiskalvoa. Tarkkaa seurantaa suositellaan, jos potilaalla on heikentynyt sarveiskalvo, esimerkiksi diabeteksen tai sarveiskalvodystrofian vuoksi.

Silmätipoissa säilytysaineena yleisesti käytetyn bentsalkoniumkloridin on ilmoitettu aiheuttavan punktuaalista keratopatiaa ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Koska Bloocon sisältää bentsalkoniumkloridia, huolellinen seuranta on tarpeen käytettäessä tippoja usein tai pitkään kuivasilmäisillä potilailla tai tiloissa, joissa sarveiskalvo ei ole normaali.

Bloocon -silmätippojen käyttöä ei ole tutkittu piilolinssejä käyttävillä potilailla. Bloocon sisältää bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja jonka tiedetään värjäävän pehmeitä piilolinssejä. Kosketusta pehmeisiin piilolinssihin tulisi välttää. Potilaita on neuvottava poistamaan piilolinssit ennen Brinzolamide Actaviksen annostelua ja odottamaan vähintään 15 minuuttia silmätippojen tiputtamisen jälkeen, ennen kuin piilolinssit asetetaan takaisin silmiin.

Brintsolamidi-hoidon keskeyttämistä seuraavia mahdollisia kimmovastevaikutuksia ei ole tutkittu; silmänpainetta alentavan vaikutuksen odotetaan kestävän 5–7 päivää.

Pediatriset potilaat

Bloocon -silmätippojen turvallisuutta ja tehoa 0–17-vuotiaiden imeväisten, lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, eikä niitä suositella käytettäväksi vauvoille, lapsille ja nuorille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bloocon -valmisteella ei ole tehty spesifisiä interaktiotutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa brintsolamia käytettiin samanaikaisesti prostaglandiiniin analogien ja timololililmätippojen kanssa, eikä todettu merkkejä haitallisista yhteisvaikutuksista. Brintsolamidin ja mioottien tai adrenergisten agonistien yhteyttä glaukooman yhdistelmähoidossa ei ole selvitetty.

Bloocon on hiilihappoanhydraasin estäjä ja imeytyy systeemisesti myös paikallisesti käytettäessä. Happoemästäsapainon häiriöitä on raportoitu oraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käytön yhteydessä. Yhteisvaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, jotka saavat Bloocon -silmätippoja.

Brintsolamidin metaboloitumisesta vastaavia sytokromi P-450-isoentsyymejä ovat mm. CYP3A4 (pääasiallinen), CYP2A6, CYP2C8 ja CYP2C9. CYP3A4:n estäjät, kuten ketokonatsoli, itraakonatsoli, klotrimatsoli, ritonaviiri ja troleandomysiini, estävät todennäköisesti CYP3A4-isoentsyymin välityksellä tapahtuvaa brintsolamidin metaboloitumista. Varovaisuutta on syytä noudattaa, mikäli potilaalle annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiä. Brintsolamidin kumuloituminen on kuitenkin epätodennäköistä, koska eliminoituminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Brintsolamidi ei ole sytokromi-P450-isoentsyymien estäjä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa tai on vain vähän tietoa silmään annettavan brintsolamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta systeemisen antamisen jälkeen (ks. myös kohta 5.3).

Bloocon -silmätippojen käyttöä ei suositella raskauden aikana, eikä niitä pidä antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö brintsolamidi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon silmään annon jälkeen. Eläinkokeissa on havaittu, että hyvin pieniä määriä brintsolamia erittyy rintamaitoon suun kautta annon jälkeen.

Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Bloocon -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat haitat lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Brintsolamidilla tehdyissä eläinkokeissa ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen. Brintsolamidin paikallisen silmään antamisen vaikutuksia ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bloocon -silmätipoilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tilapäinen näön hämärtyminen tai muut näköaistin häiriöt voivat heikentää potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita (ks. myös kohta 4.8). Jos näkö hämärtyy tippoja silmään tiputettaessa, potilaan tulee odottaa näön kirkastumista, ennen kuin ajaa autoa tai käyttää koneita.

Oraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät voivat huonontaa potilaiden kykyä suoriutua valppautta ja/tai fyysistä koordinaatiota vaativista tehtävistä (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa yli 2 732 potilasta sai brintsolamidia joko yksinään tai yhdessä 5 mg/ml timololimaleaatin kanssa, yleisimmät raportoidut hoitoon liittyneet haittavaikutukset olivat makuhäiriö (kitkerä tai epätavallinen maku, ks. kuvaus tuonnempana) (6,0 %) sekä muutamia sekunteja tai minutteja kestävä ohimenevä näön hämärtyminen tippojen tiputtamisen jälkeen (5,4 %) (ks. myös kohta 4.7).

Haittavaikutustaulukko

Brintsolamidin 10 mg/ml -silmatippasuspension käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia, ja niiden esiintyvyys luokitellaan seuraavalla, yleisesti sovitulla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Tiedot haittavaikutuksista on kerätty kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

Elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus (MedDRA-termi, v.15.1)
<i>Infektiot</i>	<u>Melko harvinainen:</u> nenänielun tulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus <u>Tuntematon:</u> nuha
<i>Veri ja imukudos</i>	<u>Melko harvinainen:</u> pienentynyt punasolumäärä, suurentunut veren kloridipitoisuus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<u>Tuntematon:</u> yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	<u>Tuntematon:</u> heikentynyt ruokahalu
<i>Psykkiset häiriöt</i>	<u>Melko harvinainen:</u> apatia, masennus, masentunut mieliala, libido vähentynyt, painajaiset, hermostuneisuus <u>Harvinainen:</u> unettomuus
<i>Hermosto</i>	<u>Melko harvinainen:</u> liikehäiriö, amnesia, huimaus, parestesia, päänsärky <u>Harvinainen:</u> muistin heikkeneminen, uneliaisuus <u>Tuntematon:</u> vapina, alentunut tuntoaistimusherkyys, makuaistin puute

<p><i>Silmät</i></p>	<p><u>Yleinen:</u> näön hämärtyminen, silmä-ärsytys, silmäkipu, rikan tunne silmässä, silmien verestys <u>Melko harvinainen:</u> sarveiskalvon eroosio, sarveiskalvotulehdus, keratitis punctata, keratopatia, hiukkaskerrostumat silmässä, sarveiskalvon värjäytyminen, sarveiskalvoepiteelin puutos, sarveiskalvoepiteelin häiriö, luomitulehdus, silmän kutina, sidekalvotulehdus, silmän turvotus, Meibomin rauhasen tulehdus, häikäisy, valonarkuus, silmän kuivuminen, allerginen sidekalvotulehdus, siipikalvo, kovakalvon pigmentaatio, astenopia, epämiellyttävä tunne silmässä, epänormaali tunne silmässä, keratoconjunctivitis sicca, sidekalvonalainen rakkula, sidekalvon verestys, silmäluomen kutina, silmän vuotaminen, silmäluomen reunan karstoittuminen, lisääntynyt kyyneleritys <u>Harvinainen:</u> sarveiskalvon turvotus, kahtena näkeminen, heikentynyt näöntarkkuus, fotopsia, silmän hypoestesia, periorbitaalinen turvotus, silmänpaineen nousu, suurentunut näköhermon nystyn kuopan ja näköhermon nystyn välinen suhde <u>Tuntematon:</u> sarveiskalvon häiriö, näköhäiriö, silmäallergia, silmäripsien menetys, silmäluomen häiriö, silmäluomen punoitus</p>
<p><i>Kuulo ja tasapainoelin</i></p>	<p><u>Harvinainen:</u> tinnitus <u>Tuntematon:</u> tasapainohäiriö</p>
<p><i>Sydän</i></p>	<p><u>Melko harvinainen:</u> kardiorespiratorinen vajaus, bradykardia, sydämentykytys <u>Harvinainen:</u> rasitusrintakipu, epäsäännöllinen syke <u>Tuntematon:</u> rytmihäiriö, tiheälyöntisyys, hypertensio, verenpaineen nousu, verenpaineen lasku, nopeutunut syke</p>
<p><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></p>	<p><u>Melko harvinainen:</u> hengenahdistus, nenäverenvuoto, suunielun kipu, nielun ja kurkunpään kipu, kurkun ärsytys, takanielun limaisuus, erite nenästä, aivastelu <u>Harvinainen:</u> keuhkoputkien hyperreaktiivisuus, ylähengitysteiden tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus, yskä, nenän kuivuminen <u>Tuntematon:</u> astma</p>

<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<u>Yleinen:</u> makuhäiriö <u>Melko harvinainen:</u> ruokatorvitulehdus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, ylävatsan kipu, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, epämiellyttävä tunne mahassa, ilmavaivat, tiheä suolen toiminta, maha-suolikanavan häiriö, alentunut tuntoaistimus suussa, aistimuksen vääristymä suussa, suun kuivuminen
<i>Maksa ja sappi</i>	<u>Tuntematon:</u> poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	<u>Melko harvinainen:</u> ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihon kireyden tunne <u>Harvinainen:</u> nokkosrokko, hiustenlähtö, yleistynyt kutina <u>Tuntematon:</u> ihotulehdus, punoitus
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	<u>Melko harvinainen:</u> selkäkipu, lihaskouristus, lihaskipu <u>Tuntematon:</u> nivelkipu, raajakipu
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	<u>Melko harvinainen:</u> munuaiskipu <u>Tuntematon:</u> tiheä virtsaamisen tarve
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	<u>Melko harvinainen:</u> erektiohäiriö
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<u>Melko harvinainen:</u> kipu, rintakipu, uupumus, poikkeava olo <u>Harvinainen:</u> rintakipu, rauhaton olo, heikkous, ärtyneisyys <u>Tuntematon:</u> perifeerinen turvotus, huonovointisuus
<i>Vammat ja myrkytykset sekä toimenpidekomplikaatiot</i>	<u>Melko harvinainen:</u> vierasesine silmässä

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Makuhäiriö (kitkerä tai epätavallinen maku suussa tippojen annostelun jälkeen) oli yleisin brintsolamidin käyttöön liittynyt systeeminen haittavaikutus kliinisissä tutkimuksissa. Sen aiheuttaa todennäköisesti silmätippojen pääsy kyynelkanavan kautta nenänieluun. Kyynelkanavan sulkeminen tai silmäluomien kevyt sulkeminen tiputuksen jälkeen saattaa vähentää tämän haittavaikutuksen esiintymistä (ks. myös kohta 4.2).

Bloocon on sulfonamidi ja hiilihappoanhydraasin estäjä, joka imeytyy systeemisesti. Ruoansulatuskanavaan ja hermostoon kohdistuvat vaikutukset, hematologiset vaikutukset sekä munuais- ja aineenvaihduntavaikutukset liittyvät yleisesti systeemisiin hiilihappoanhydraasin estäjiin. Samanlaisia haittavaikutuksia, jotka johtuvat oraalista hiilihappoanhydraasin estäjistä, voi ilmetä paikallisen annostelun yhteydessä.

Brintsolamidin ja travoprostin yhdistelmähoidossa ei ole havaittu odottamattomia haittavaikutuksia. Yhdistelmähoidossa ilmenneet havaitut haittavaikutukset on havaittu kullakin aktiivisella aineella annetun hoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Pienissä, lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa noin 12,5 %:lla pediatriasta potilaista havaittiin ilmenevän haittavaikutuksia, joista suurin osa oli paikallisia, ei-vaikkeitä silmään kohdistuvia haittavaikutuksia, joita olivat muun muassa sidekalvon verekkyyks, silmän ärsytys, silmän vuotaminen ja lisääntynyt kyynelvuoto (ks. myös kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Hoito on oireenmukaista ja tukihoidon. Elektrolyytitasapainon häiriöitä, asidoosia ja mahdollisesti hermostollisia vaikutuksia voi esiintyä. Seerumin elektrolyyttipitoisuuksia (erityisesti kalium) ja veren pH-arvoa on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja miotit, hiilihappoanhydraasin estäjät.
ATC-koodi: S01EC04

Vaikutusmekanismi

Hiilihappoanhydraasi (CA) on monissa elimistön kudoksissa, mm. silmässä, esiintyvä entsyymi. Hiilihappoanhydraasi katalysoi palautuvan reaktion, jossa tapahtuu hiilidioksidin hydraatio ja hiilihapon dehydraatio.

Hiilihappoanhydraasin esto silmän processus ciliariksissa vähentää kammionesteen eritystä, todennäköisesti hidastamalla bikarbonaatti-ionien muodostumista, jolloin natriumin ja nesteen kuljetus vähenee. Tämän seurauksena silmänpaine laskee. Kohonnut silmänpaine on suuri riskitekijä näköhermovaurion ja glaukooman aiheuttaman näkökenttäpuutoksen patogeneesissa. Brintsolamidi on hiilihappoanhydraasi II:n (CA-II), silmässä esiintyvän vallitsevan iso-entsyymin, estäjä. Sen IC₅₀ in vitro on 3,2 nM ja Ki 0,13 nM CA-II:ta vastaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Brintsolamidin silmänpainetta alentavaa vaikutusta tutkittiin yhdistelmähoitona prostaglandiiniinologi travoprostin kanssa. 4 viikon mittaisen travoprosti-hoidon jälkeen potilaat, joiden silmänpaine oli ≥ 19 mmHg, jaettiin sattumanvaraisesti kahteen ryhmään, joille annettiin lisälääkityksenä brintsolamidia tai timololia. Brintsolamidia saaneella ryhmällä keskimääräinen silmänpaine laski 3,2–3,4 mmHg ja timololia saaneella ryhmällä 3,2–4,2 mmHg. Brintsolamidi/travoprosti-ryhmissä esiintyi keskimääräistä enemmän lieviä silmän haittavaikutuksia, pääasiassa paikalliseen ärsytykseen liittyviä. Vaikutukset olivat vähäisiä eivätkä ne vaikuttaneet tutkimusten kokonaiskeskeytymäärään (ks. myös kohta 4.8).

Brintsolamidilla tehtiin kliininen tutkimus 32:lla alle 6-vuotiaalla lapsipotilaalla, joilla oli diagnosoitu glaukooma tai kohonnut silmänpaine. Osa potilaista sai silmänpainelääkitystä ensimmäistä kertaa, osa sai jo jotain muuta silmänpainetta alentavaa lääkitystä. Potilaiden, jotka jo olivat saaneet silmänpainelääkitystä, tuli keskeyttää kyseinen lääkitys vasta sitten, kun brintsolamidi aloitettiin ainoana lääkityksenä.

Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet silmänpainetta alentavaa lääkitystä (10 potilasta), havaittiin vastaavanlainen brintsolamidin teho kuin aikuisilla eli silmänpaineen keskimääräinen lasku lähtöarvosta oli jopa 5 mmHg. Silmänpainetta alentavaa lääkitystä saavilla potilailla (22 potilasta) havaittiin silmänpaineen vähäistä keskimääräistä nousua lähtötilanteesta brintsolamidi-ryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Paikallisesti annettu brintsolamidi imeytyy systeemiseen verenkiertoon. Koska brintsolamidi on voimakkaasti CA-II-hakuinen, se jakautuu laajasti punasoluihin, ja sen puoliintumisaika veressä on pitkä (keskimäärin 24 viikkoa). Ihmisillä muodostuu metaboliittina N-desetyylibrintsolamidia, joka niin ikään sitoutuu CA:han ja kumuloituu punasoluihin. Tämä metaboliitti sitoutuu pääasiassa CA-I:een brintsolamidin läsnäollessa. Plasmassa sekä brintsolamidin että N-desetyylibrintsolamidin pitoisuudet ovat pienet ja yleensä alle määrittämissä (<7,5 ng/ml).

Aine ei sitoudu kovin laajasti plasman proteiineihin (n. 60 %). Brintsolamidi eliminoituu pääasiallisesti erittymällä munuaisten kautta (noin 60 %). Noin 20 % annoksesta on todettu virtsassa metaboliittina. Brintsolamidi ja N-desetyylibrintsolamidi ovat pääasialliset komponentit virtsassa, ja lisäksi esiintyy hyvin pieniä määriä N-desmetoksi-propyyli- ja O-desmetyylimetaboliitteja.

Terveet vapaaehtoiset koehenkilöt saivat oraalista farmakokinetiikkaa koskevassa tutkimuksessa 1 mg:n brintsolamidikapseleita kahdesti päivässä 32 viikon ajan ja punasolujen CA-aktiivisuus mitattiin systeemisen CA:n eston asteen arvioimiseksi.

Punasolujen CA-II:n brintsolamidisaturaatio saavutettiin 4 viikossa (pitoisuus punasoluissa n. 20 μM). N-desetyylibrintsolamidi kumuloitui punasoluihin vakiintuen 20–28 viikossa tasolle 6–30 μM . Punasolujen kokonais-CA-aktiivisuuden esto vakaassa tilassa oli n. 70–75 %.

Koehenkilöt, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), saivat 1 mg brintsolamidia kahdesti päivässä oraalisesti 54 viikon ajan. Brintsolamidin pitoisuus punasoluissa oli n. 20–40 μM neljänteen hoitoviikkoon mennessä. Vakaassa tilassa brintsolamidin ja sen metaboliitin pitoisuudet punasoluissa olivat 22,0–46,1 ja 17,1–88,6 μM .

N-desetyylibrintsolamidipitoisuudet punasoluissa kohosivat ja punasolujen kokonais-CA-aktiivisuus väheni kreatiniinipuhdistuman vähentyessä, mutta brintsolamidipitoisuudet punasoluissa ja CA-II aktiivisuus pysyivät ennallaan. Koehenkilöillä, joilla oli vaikein munuaisten vajaatoiminta, kokonais-CA-aktiivisuuden esto oli suurempi, vaikka se oli vähäisempi kuin 90 % vakaassa tilassa.

Paikallista annostelua koskevassa tutkimuksessa vakaassa tilassa brintsolamidin pitoisuudet punasoluissa olivat samanlaiset kuin oraalista annostelua koskevassa tutkimuksessa, mutta N-desetyylibrintsolamidin pitoisuudet olivat pienemmät. Hiilihappoanhydraasin aktiivisuus oli n. 40–70 % ennen annostelua mitatusta aktiivisuudesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kehitystoksisuustutkimukset kaniineilla, jotka saivat oraalisesti brintsolamidia aina 6 mg/kg/vrk saakka (125-kertainen annos verrattuna ihmiselle suositeltuun oftalmiseen annokseen), eivät tuoneet esiin vaikutusta sikiön kehitykseen huolimatta merkittävästä emoon kohdistuvasta toksisuudesta. Samanlaiset tutkimukset rotilla aiheuttivat lievää kallon luutumisen heikkenemistä ja sikiön rintalastan kehityshäiriöitä emoilla, jotka saivat brintsolamidia 18 mg/kg/vrk (375-kertainen annos verrattuna ihmiselle suositeltuun oftalmiseen annokseen).

Annos 6 mg/kg/vrk ei aiheuttanut vastaavaa. Nämä tulokset saatiin annoksilla, jotka aiheuttivat metabolista asidoosia, johon liittyi emojen ruumiinpainon lisääntymisen vähenemistä ja sikiön painon vähenemistä. Annokseen liittyvää sikiön painon vähenemistä havaittiin kantavilla emoilla, jotka saivat brintsolamia oraalisesti, alkaen lievästä painon vähenemisestä (noin 5–6 %) annoksella 2 mg/kg/vrk lähes 14 % :iin annoksella 18 mg/kg/vrk. Jälkeläisille imetyksen aikana haitaton annostus (NAEL) oli 5 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

bentsalkoniumkloridi,
mannitoli (E421),
karbomeeri 974P,
dinatriumedetaatti,
natriumkloridi,
puhdistettu vesi,
kloorivetyhappo/natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei ole.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

4 viikkoa pakkauksen avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

5 ml LDPE-pullo ja HDPE-kierrekorkki, avaamattomuuden osoittava sinettirengas ja LDPE-tiputin.

Seuraavia pakkauskoja valmistetaan: ulkopakkaus sisältää 1 x 5 ml pullo ja 3 x 5 ml pullo.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Ravista pulloa ennen käyttöä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SanoSwiss UAB,
Aukstaiciu str. 26A
LT-44157 Kaunas
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31613

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.5.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.6.2019