

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRİTİL-T 10 mg/ml + 5 mg/ml Göz Damlası, Süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 ml süspansiyon;

Brinzolamid 10 mg/ml

Timolol 5 mg/ml (6,8 mg timolol maleat olarak)

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0,1 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, süspansiyon.

Beyaz ile kırık beyaz renkli süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Monoterapinin göz içi basıncını (GİB) düşürmede yetersiz kaldığı açık açılı glokomu veya göz hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda göz içi basıncının azaltılmasında endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hasta gözün (gözlerin) konjunktival kesesine günde iki kez bir damla BRİTİL-T uygulanır.

Damlatmadan sonra göz kapağının hafifçe kapatılması veya nazolakrimal kanalın tıkanması

tavsiye edilir. Bu şekilde yapılan uygulama, oküler yolla uygulanan tıbbi ürünlerin sistemik Emilimini azaltarak sistemik advers reaksiyonlarda azalma sağlayabilir.

Eğer birden fazla topikal oftalmik tıbbi ürün kullanılıyorsa, ilaçlar en az 5 dakika ara ile göze

uygulanmalıdır. Göz pomadları en son uygulanmalıdır.

Eğer doz zamanında uygulanmamış ise tedaviye normal zamanında alınan diğer doz ile devam edilmelidir. Uygulanacak doz, hasta göz(ler)de günde iki kez bir damlayı aşmamalıdır.

Başka bir oftalmik antiglokoma ilacından BRİTİL-T'ye geçiş yapılırken, diğer ilaç bırakılmalı ve BRİTİL-T'ye ertesi gün başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Oküler kullanım içindir.

Kullanmadan önce şişeyi iyice çalkalamaları konusunda hastaları bilgilendiriniz.

Damlalık ucu ve çözeltinin kirlenmesini önlemek için, şişenin damlalık ucunun göz kapaklarına, çevresine veya başka yüzeylere temas etmemesine dikkat edilmelidir.

Kullanılmadığında şişenin sıkıca kapatılması konusunda hastaları bilgilendiriniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ve böbrek bozukluğu olan hastalarda 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol göz damlası veya 5 mg/ml timolol göz damlası ile herhangi bir çalışma yürütülmemiştir.

10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol göz damlası ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol göz damlası ağır böbrek bozukluğu olan (kreatinin klerensi <30ml/dak.) veya hiperkloremik asidozlu hastalarda araştırılmamıştır. Brinzolamid ve ana metaboliti ağırlıklı olarak böbreklerle atıldığından BRİTİL-T ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bölüm 4.3.'e bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle 18 yaşın altında olan çocuklarda BRİTİL-T'nin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda ve diğer erişkin popülasyonları arasında güvenlilik ve etkinlik bakımından belirgin bir fark gözlemlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılık
- Bronşiyal astım dahil reaktif havayolu hastalığı, bronşiyal astım öyküsü veya şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı.
- Sinüs bradikardisi, hasta sinüs sendromu, sinoatriyal blok, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, belirgin kalp yetmezliği veya kardiyojenik şok.
- Şiddetli alerjik rinit ve bronşiyal hiperreaktivite
- Diğer beta-blokörlere aşırı duyarlılık
- Hiperkloremik asidoz (Bkz. Bölüm 4.2).
- Ağır böbrek yetmezliği
- Sülfonamidlere aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler

Sistemik etkiler

Topikal olarak uygulanan diğer oftalmik ilaçlar gibi brinzolamid ve timolol de sistemik olarak emilmektedir. İçerdiği beta-adrenerjik reseptörlere etkili olan timololden dolayı, sistemik beta adrenerjik blokör maddelerle görülen kardiyovasküler ve pulmoner advers reaksiyonların benzerleri oluşabilir.

Damlatmadan sonra göz kapaklarının kapatılması ve nazolakrimal kanaliküller üzerine hafifçe basınç uygulaması önerilir. Bu, oküler yolla uygulanan ilaçların sistemik emilimini azaltarak, sistemik yan etkilerde azalma ve lokal aktivitede artış sağlayabilir.

Timolol tedavisine başlamadan önce kalp yetmezliği uygun şekilde kontrol edilmelidir. Ciddi kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda kalp yetmezliği bulguları izlenmelidir ve nabızları kontrol edilmelidir.

BRİTİL-T, bir sülfonamid olan brinzolamid içerir. Sülfonamidler ile ilişkilendirilebilen istenmeyen etkilerin benzerleri topikal uygulama ile ortaya çıkabilir. Tüm sülfonamid türevleri için ortak aşırı duyarlılık reaksiyonları sistemik olarak emilen BRİTİL-T’de de ortaya çıkabilir.

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile asit-baz rahatsızlıkları bildirilmiştir. Ciddi reaksiyon bulguları veya aşırı duyarlılık ortaya çıkarsa bu ilacın kullanımını kesilmelidir. Olası metabolik asidoz riski nedeniyle BRİTİL-T böbrek bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bir oral karbonik anhidraz inhibitörü ve BRİTİL-T alan hastalarda, karbonik anhidraz

inhibisyonunun bilinen sistemik etkileri üzerine ilave etkide bulunma potansiyeli vardır. 10 mg/ml brinzolamid ile 5 mg/ml timolol ve oral karbonik anhidraz inhibitörlerinin eş zamanlı uygulaması araştırılmamıştır ve birlikte kullanımı tavsiye edilmez (bölüm 4.5.'e bakınız).

Kardiyak bozukluklar

Kardiyovasküler hastalığı (örn., koroner kalp hastalığı, Prinzmetal anjina ve kardiyak yetmezlik) ve hipotansiyonu bulunan hastalarda beta-blokörlerle tedavi ciddi bir şekilde değerlendirilmeli ve diğer etkin maddelerle tedavi düşünülmelidir. Kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalar istenmeyen etkiler ve bu hastalıkların kötüleşmesi belirtileri açısından takip edilmelidir. Betablokörler Prinzmetal anjinanın kötüleşmesine, şiddetli periferik ve santral dolaşım bozukluklarına ve hipotansiyona neden olabilirler. İletim hızını azaltması nedeniyle birinci derece kalp bloğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Vasküler bozukluklar

Ciddi periferik dolaşım bozukluğu/hastalığı (örn. Raynaud hastalığı veya Raynaud sendromu) bulunan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Respiratuvar bozukluklar

Astımlı hastalarda bronkospazma bağlı ve nadiren kalp yetmezliği ile ilişkili ölümlerin de dahil olduğu solunum reaksiyonları ve kalp reaksiyonları timolol maleat uygulamasını takiben bildirilmiştir. BRİTİL-T, hafif / orta derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda ve sadece potansiyel faydanın potansiyel riskten ağır bastığı durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hipoglisemi / diyabet

Beta adrenerjik blokör ilaçlar akut hipogliseminin belirti ve bulgularını maskeleyebilecekleri için spontan hipoglisemisi olan veya insüline bağımlı kararsız diyabet hastalarında beta adrenerjik blokör ajanlar dikkatle kullanılmalıdırlar.

Asit/Baz bozukluğu

BRİTİL-T bir sülfonamid olan brinzolamid içerir. Sülfonamidlere atfedilebilenlerle aynı advers reaksiyon tipleri topikal uygulamayla da meydana gelebilir. Asit-baz bozukluğu, oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile birlikte raporlanmıştır. Bu ilaç, olası metabolik asidoz riski nedeniyle böbrek yetmezliği riski olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi reaksiyon belirtileri veya aşırı duyarlılık meydana gelirse ilaç kullanımını sonlandırılmalıdır.

Mental uyanıklık

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri, mental uyanıklık ve/veya fiziksel koordinasyon gerektiren görevleri gerçekleştirme yeteneğini bozabilir. BRİTİL-T sistematik olarak emildiğinden bu durum topikal uygulamayla meydana gelebilir.

Hipertiroidizm

Beta blokörler hipertiroidizm belirtilerini maskeleyebilirler.

Kas zayıflığı

Beta adrenerjik bloke edici ajanlarla bazı myastenik semptomlar (diplopi, pitozis ve genel güçsüzlük) ile tutarlı kas zayıflığını artırdığı bildirilmiştir.

Koroid dekolmanı

Aköz süpresan tedavi uygulaması (örn. timolol, asetazolomid) ile filtrasyon prosedürlerinden sonra koroid dekolmanı bildirilmiştir.

Cerrahi anestezi

Beta-blokör oftalmolojik preparasyonlar sistemik beta-agonist etkileri bloke edebilir. Hasta timolol kullanıyorsa, anestezi uzmanı bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı tedavi

Timolol, diğer tıbbi ürünlerle etkileşime girebilir (bölüm 4.5.'e bakınız).

Diğer bir oral beta adrenerjik blokör ilaç almakta olan hastalara BRİTİL-T verildiğinde, göz içi basınç üzerindeki etki veya sistemik beta blokajının bilinen etkileri güçlenebilir. Bu hastaların yanıtları yakından takip edilmelidir. İki lokal beta adrenerjik blokör ilacın veya iki lokal karbonik anhidraz inhibitörünün eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Anafilaktik reaksiyonlar

Atopi geçmişi veya çeşitli alerjenlere karşı şiddetli anafilaktik reaksiyon geçmişi olan hastalar beta adrenerjik blokör ilaçlar alırken, anafilaktik reaksiyonların tedavisinde kullanılan normal dozdaki adrenaline yanıt vermeyebilir.

Oküler etkiler

Psödoeksfolyatif glokomu veya pigmenter glokomu olan hastaların tedavisinde 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası ile sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır ve göz içi basıncının yakın takibi tavsiye edilmektedir.

Dar açılı glokomu olan hastalarda 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası araştırılmamıştır ve bu hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Oftalmik beta-blokörler göz kurumasına neden olabilir. Korneal hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Brinzolamidin korneal endotel fonksiyonu üzerindeki olası rolü hasarlı korneası olan hastalarda (özellikle endotel hücre sayısı düşük olan hastalarda) araştırılmamıştır. Özellikle kontakt lens kullanan hastalarda çalışılmamıştır ve karbonik anhidraz inhibitörleri korneal hidrasyonu etkileyebileceğinden ve kontakt lens kullanımı kornea için riski artırabileceğinden, bu tür hastaların brinzolamid kullanırken dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Karbonik anhidraz inhibitörleri korneal hidrasyonu etkileyebilir ve korneal dekompanasyon ve ödeme yol açabilir.

Diabetes mellitus veya kornea distrofileri gibi sorunları bulunan korneaları hasarlı hastaların dikkatle izlenmeleri önerilmektedir.

BRİTİL-T, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Oftalmik ürünlerde koruyucu madde olarak yaygınca kullanılan benzalkonyum klorürün, punktat keratopati ve/veya toksik ülseratif keratopatiye yol açtığı rapor edilmiştir. BRİTİL-T’de benzalkonyum klorür içerdiği için, sık veya uzun süreli kullanımlarda yakın takip gerektirir.

BRİTİL-T gözde tahrişe sebep olabilen ve yumuşak kontakt lenslerin rengini bozduğu bilinen benzalkonyum içermektedir. Yumuşak kontakt lenslerle temastan kaçınılmalıdır. Hastalar BRİTİL-T kullanımından önce kontakt lenslerini çıkarmaları ve damlatmadan sonra lensi tekrar takmadan önce 15 dakika beklemeleri konusunda uyarılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

BRİTİL-T bir karbonik anhidraz inhibitörü olan brinzolamid içerir ve topikal uygulanmasına rağmen sistemik olarak emilir. Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile asit-baz rahatsızlıkları rapor edilmiştir. BRİTİL-T kullanan hastalarda etkileşim olasılığı dikkate alınmalıdır.

Bir oral karbonik anhidraz inhibitörü ve brinzolamid göz damlaları kullanan hastalarda karbonik anhidraz inhibasyonunun bilinen sistemik etkileri üzerinde aditif etkisi olabilir. Brinzolamid ve oral karbonik anhidraz inhibitörü içeren göz damlalarının birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Brinzolamid başlıca CYP3A4 ile metabolize olmaktadır ve metabolizmadan sorumlu diğer

sitokrom P-450 izoenzimleri CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9' dur. Ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir ve troleandomisin gibi CYP3A4 izoenzimini inhibe eden ilaçların, brinzolamid metabolizmasını inhibe etmeleri beklenmektedir. CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte verildiğinde tedbir alınması tavsiye edilir. Ancak, renal eliminasyon başlıca atılım yolu olduğundan, brinzolamidin vücutta birikimi olası değildir. Brinzolamidin kendisi, sitokrom P-450 izoenzimlerinin inhibitörü değildir.

Timolol içeren göz damlaları, oral kalsiyum kanal blokörleri, guanetidin veya diğer beta adrenerjik blokör ilaçlar, anti-aritmikler (amiodaron dahil), dijital glikozidler veya parasempatomimetikler ile eş zamanlı uygulandığında, hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardi ile sonuçlanabilecek ek etki potansiyeli vardır.

Beta-blokörler, anafilaktik reaksiyonları tedavi etmek için kullanılan adrenalin yanıtını azaltabilir. Atopi veya anafilaksi geçmişi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Beta adrenerjik blokör ilaçlar kullanılırken, klonidinin aniden kesilmesine karşı oluşabilecek hipertansif reaksiyonlar güçlenebilir. Bu tıbbi ürünün klonidin ile birlikte kullanımında dikkatli olunması önerilir.

CYP2D6 inhibitörleri (kinidin, fluoksetin, paroksetin) ve timolol ile yapılan kombine tedavi sırasında sistemik blokajın güçlendiği (azalmış kalp hızı, depresyon) rapor edilmiştir.

Beta adrenerjik blokör ilaçlar antidiyabetik maddelerin hipoglisemik etkisini yükseltebilir. Beta adrenerjik blokör ilaçlar akut hipogliseminin belirti ve semptomlarını maskeleyebilir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Seyrek olarak, oftalmik beta-blokörlerin ve adrenalinin (epinefrin) eş zamanlı kullanımından kaynaklanan midriyazis bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara doktor kontrolünde tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamaları tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

Topikal oküler olarak uygulanan Brinzolamid/Timolol'ün insan gebeliği üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik çalışma yürütülmemiştir. Brinzolamid oral dozu sıçan veya tavşanlarda fetal malformasyona neden olmamış, ancak sıçanlarda fetal vücut ağırlığında azalma ve gelişimsel varyasyonlarda artış gözlenmiştir.

Beta adrenerjik blokör ajanların sistemik kullanımı ile ilgili iyi kontrollü epidemiyolojik çalışmalarda malformasyon etkileri gösterilmemiştir; ancak beta blokörlerin oral yoldan kullanımıyla rahim içi büyüme retardasyonu için bir risk göstermiştir. Beta blokörler doğuma kadar kullanıldığında yeni doğanlarda beta blokajın belirti ve semptomların (örn. bradikardi, hipotansiyon, respiratuvar distres ve hipokalsemi) gözlemlenmiştir. İlaça maruz kalan sınırlı sayıdaki gebeliklere ait veriler, göz damlasındaki timololün gebelik veya fetüs/yeni doğmuş çocuk sağlığı üzerinde herhangi bir advers etki göstermemiştir fakat, bir olguda, timolol göz damlası ile tedavi edilen bir kadının fetüsünde bradikardi ve ritim bozukluğu rapor edilmiştir. Bu güne kadar, başka hiçbir ilişkili epidemiyolojik bilgi mevcut değildir.

BRİTİL-T açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Bununla birlikte BRİTİL-T doğuma kadar kullanılacaksa yeni doğan doğduğu ilk günden itibaren dikkatle izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Brinzolamidin insanlarda anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, brinzolamidin oral uygulamadan sonra sütle atıldığını göstermektedir (Bkz.Bölüm 5.3).

Timolol anne sütüne geçmektedir. Bununla birlikte, göz damlasında timololün terapötik dozlarında, bebeklerde beta blokajın klinik semptomlarının görülmesini sağlayacak düzeyde anne sütünde bulunması muhtemel değildir. Sistemik absorpsiyonu azaltmak için, bölüm 4.2'ye bakınız.

Bununla birlikte, emzirilen çocuğa yönelik bir risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve BRİTİL-T tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Topikal oküler olarak uygulanan brinzolamid-timolol ile insanlarda üreme yeteneği üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik çalışma yürütülmemiştir. Klinik dışı verilerde timololün oral dozlama sonrasında erkek veya kadın üreme yeteneği üzerinde hiçbir etkisi gösterilmemiştir. Brinzolamid veya timolol ile yapılan üreme toksisitesi çalışmaları, insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir.

Brinzolamid:

Brinzolamid'in oral dozunun, sıçanlara 18 mg/kg/gün'e kadar veya 28 mikrogr/kg/gün olarak tavsiye edilen günlük klinik dozun 640 katına kadar erkek ve dişi fertilitesi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Timolol:

Timolo'n oral dozunun, sıçanlara 100 mg/kg/gün'e kadar veya 14 mikrogr/kg/gün olarak tavsiye edilen günlük klinik dozun 7000 katına kadar erkek ve dişi fertilitesi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Üreme yeteneği olan hastalarda kullanımı konusunda kararı hekim değerlendirmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Herhangi bir göz damlası ile olduğu gibi, geçici bulanık görme veya diğer görsel bozukluklar sürüş yeteneğini veya alet kullanımını etkileyebilir. Damlatma sırasında bulanık görme ortaya çıkarsa, hasta araç sürüşünden veya makine kullanımından önce görüşü düzelene kadar beklemelidir.

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri, hastaların zihinsel uyanıklık ve/veya fiziksel koordinasyon gerektiren görevleri yerine getirme yetilerini bozabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle hastalara görüşleri netleşinceye ve kendilerinde bu tip sıkıntılar olmayıncaya kadar araç kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda, en sık görülen advers etkiler bulanık görme, göz tahrişi ve göz ağrısıdır ve yaklaşık %2 ila %7 hastada grlmştir.

BRİTİL-T brinzolamid ve timolol (timolol maleat'a eşdeğer) içerir. Bu etkin maddelerin ayrı ayrı kullanımları ile ilişkili, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde gözlenen aşağıdaki advers olaylar rapor edilmiştir:

Sıklık şu şekilde tarif edilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$ arası); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$ arası); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$ arası); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İki etkin maddenin kombinasyonunda görülen istenmeyen etkiler ciddiyetine göre büyükten küçüğe doğru sunulmaktadır.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Nazofarenjit, farenjit, sinüzit, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Kırmızı kan hücresi sayısında düşüş, kan klorüründe artış

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, sistemik alerjik reaksiyonlar(anjioödem dahil), lokal ve genel döküntü, aşırı duyarlılık, ürtiker, prurit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Bilinmiyor: Depresyon, hafıza kaybı, apati, depresif duygudurum, libido azalması, kabus görme, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Disguzi (Tat bozukluğu)

Bilinmiyor: Serebral iskemi, serebrovasküler olay, senkop, miyasteni gravis semptom ve belirtilerinde artış, somnolans, motor disfonksiyon, hafıza kaybı, hafıza zayıflığı, tremor, hipoestezi, aguzi, sersemlik, baş ağrısı, parestezi (uyuşma)

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme, gözde ağrı, gözde iritasyon

Yaygın olmayan: Korneal erozyon, punktat keratit, fotofobi, göz kuruluğu, gözde akıntı, gözde kaşıntı, oküler hiperemi, skleral hiperemi, lakrimasyon artışı, ön kamara sıvısında bulanıklıklar (flare), konjunktival hiperemi, gözde yabancı cisim hissi, göz kapağında eritem

Bilinmiyor: Optik sinir cup/disk oranında artış, filtrasyon cerrahisi sonrası koroidal ayrılma (Bkz. Bölüm 4.4), keratit, keratopati, korneal epitel defekt, korneal epitel düzensizlik, artmış göz içi basıncı, gözde birikim, kornea boyanması, kornea ödemi, azalmış kornea duyarlılığı, konjunktivit, meibomianit, diplopi, parlama, fotopsi, azalmış görme keskinliği, görme bozukluğu, pterijyum, oküler rahatsızlık, keratokonjunktivit sikka, gözde hipoestezi, skleral pigmentasyon, subkonjunktival kist, görme bozukluğu, gözde şişme, göz alerjisi, madarozis, göz kapağı bozukluğu, göz kapağında ödem, pitozis

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Tinnitus, vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Kalp durması, kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, atriyoventriküler blok, kardiyolo-solunum sıkıntısı, angina pectoris, bradikardi, düzensiz kalp atış hızı, aritmi, çarpıntı, taşikardi, kalp hızında artış, göğüs ağrısı, ödem

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Kan basıncında düşme.

Bilinmiyor: Kan basıncında yükselme, Raynaud fenomeni, el ve ayaklarda soğukluk

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük

Bilinmiyor: Astım, dispne, burun kanaması, bronkospazm (Ağırıklı olarak önceden bronkospastik hastalığı olan hastalarda), bronşiyal hiperaktivite, boğaz tahrişi, burun tıkanıklığı, üst solunum yolları tıkanıklığı, postnazal akıntı, hapşırma, nazal kuruluk

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Abdominal rahatsızlık, diyare, ağızda kuruluk, bulantı, kusma, üst abdominal ağrı, abdominal ağrı, özofajit, hazımsızlık, mide rahatsızlığı, sık barsak hareketleri, gastrointestinal bozukluk, oral hipoestezi, oral parestezi, gaz

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Alopesi, eritem, prurit, ürtiker, makulo-papüler döküntü, yaygın pruritus, deride gerginlik, dermatit, psoriasis benzeri döküntü veya psoriasis alevlenmesi

Kas, iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji, kas spazmı, artralji, sırt ağrısı, ekstremitede ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek ağrısı, pollaküri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Eretil işlev bozukluğu, libidoda düşme, cinsel işlev bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Göğüste ağrı, yorgunluk, asteni, halsizlik, göğüs rahatsızlığı, anormal his, sinirlilik hissi, sinirlilik, periferik ödem, ilaç kalıntısı

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kanda potasyum artışı, kanda laktat dehidrojenaz artışı

Tat bozukluğu (damlatmadan sonra ağızda acı veya olağandışı tat) klinik çalışmalar süresince 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası kullanımıyla ilişkilendirilen, yaygın olarak rapor edilen istenmeyen bir sistemik etkidir. Göz damlasının nazolakrimal kanal yoluyla nazofarenksten geçmesiyle oluşması muhtemeldir. Nazolakrimal tıkama veya damlatmadan sonra göz kapağının hafifçe kapatılması bu etkinin gelişimini azaltmaya yardımcı olabilir (bölüm 4.2.'ye bakınız).

BRİTİL-T karbonik anhidrazın bir sülfonamid inhibitörü olan ve sistemik olarak emilen brinzolamid içerir. Gastrointestinal, sinir sistemi, hematolojik, renal ve metabolik etkiler genellikle sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri ile ilişkilendirilir. Oral karbonik anhidraz inhibitörlerine atfedilen aynı tipteki advers reaksiyonlar topikal uygulama ile ortaya çıkabilir.

Timolol sistemik dolaşıma emilir. Bu durum, sistemik beta-blokör tıbbi ürünlerde görülen benzer advers reaksiyonlara neden olabilir. Listelenen advers reaksiyonlar, oftalmik beta-blokörlerin sınıfında görülen reaksiyonları içerir. Potansiyel olarak BRİTİL-T ile ortaya çıkabilecek, bileşenlerin ayrı ayrı kullanımı ile bağlantılı ilave advers etkiler yukarıdaki tabloda yer almaktadır. Topikal oftalmik uygulamadan sonra sistemik advers reaksiyon insidansı, sistemik uygulama için olandan daha düşüktür. Sistemik absorpsiyonu düşürmek için bölüm 4.2'ye bakınız.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Eğer BRİTİL-T göz damlası ile doz aşımı olursa, tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Elektrolit dengesizliği, asidotik durum gelişmesi ve olası santral sinir sistemi etkileri oluşabilir. Serum elektrolit seviyeleri (özellikle potasyum) ve kan pH değerleri izlenmelidir. Çalışmalar timololün kolay diyaliz edilmediğini göstermiştir.

Kazara yutulmasında beta blokajların doz aşımı semptomları bradikardi, hipotansiyon, kardiyak yetmezlik ve bronkospazmdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiglokoma ilaçlar ve miyotikler.

ATC kodu: S01ED51

Etki mekanizması

BRİTİL-T iki etkin madde içerir: brinzolamid ve timolol maleat. Bu iki bileşen yükselmiş GİB'i öncelikle aköz hümeör sekresyonunu azaltarak düşürür; fakat değişik mekanizmalar aracılığıyla da bu etkiyi gösterir. Bu maddelerin birleşik etkisi, her bir bileşiğin tek başına uygulanmasına oranla ek GİB düşüşüyle sonuçlanır.

Brinzolamid, insan gözünde baskın izoenzim olan insan karbonik anhidraz II'nin (CA-II) güçlü bir inhibitörüdür. Gözde siliyer cisimde karbonik anhidrazın inhibisyonu, muhtemelen bikarbonat iyonlarının yapımının yavaşlamasını takip eden sodyum ve sıvı taşınmasında düşüş ile aköz hümeör sekresyonunu azaltır.

Timolol, intrinsik semptomimetik, doğrudan miyokardiyal depresan veya membran stabilize edici aktivitesi olmayan seçici olmayan bir beta adrenerjik blokör ilaçtır. İnsanlardaki tonografi ve fluorofotometri çalışmaları, timololün öncelikli etkisinin azalmış aköz hümeör oluşumuyla ve akış kolaylığındaki hafif artışla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir.

10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlasının içerdiği etkin maddeler brinzolamid ve timolol maleat, açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu bulunan hastalardaki yüksek göz içi basıncının düşürülmesi için onaylanmış, farklı etki mekanizmalarına sahip terapötik ajanlardır. 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası, tek başına kullanılan, Brinzolamid %1 oftalmik süspansiyon veya Timolol Maleat Oftalmik Solüsyon %0,5'ten ortalama daha yüksek GİB düşüşü sağlar.

Klinik etkiler:

Kombinasyon tedavisinden fayda göreceği düşünülen açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu ve bazal ortalama GİB değeri 25 ila 27 mmHg arası olan hastalarda, 12 ay süreyle yapılan kontrollü bir klinik denemede, günde iki doz 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası'nın ortalama GİB düşürücü etkisi 7 ila 9 mmHg arasında bulunmuştur. 10 mg/ml brinzolamid + 5 mg/ml timolol içeren göz damlası ile dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml ortalama GİB düşüşü bakımından kıyaslandığında, 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlasının karşılaştırılan tıbbi üründen aşağı olmadığı tüm zaman noktalarında ve vizitlerde gözlemlenmiştir.

Açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu ve bazal ortalama GİB değeri 25 ila 27 mmHg olan hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmada, günde iki doz 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlasının ortalama GİB düşürücü etkisi 7 ila 9 mmHg arasında bulunmuştur ve bu sonuç günde iki kez 10 mg/ml dozunda verilen brinzolamidin etkisinden 3 mmHg fazla, günde iki kez 5 mg/ml dozunda verilen timololün etkisinden ise 2 mmHg daha fazladır.

Çalışma süresince tüm zaman noktalarında ve vizitlerde, hem brinzolamid hem de timolol ile kıyaslandığında GİB'de istatistiksel olarak üstün bir ortalama düşüş görülmüştür.

Kontrollü üç klinik çalışmada, 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası kullanımına bağlı olarak görülen oküler rahatsızlık dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml ile görülenden anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle 18 yaşın altında olan çocuklarda 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası kullanımı tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.1).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Topikal oküler uygulamayı takiben, brinzolamid ve timolol korneadan emilir ve sistemik dolaşıma girer. Farmakokinetik bir çalışmada, sağlıklı deneklere 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası kullanılmadan önce kararlı duruma ulaşmak için gerekli zamanın kısaltılması amacıyla, 2 hafta süresince günde iki kez oral brinzolamid (1 mg) kapsülleri verilmiştir. On üç hafta süresince günde iki kez 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası uygulanmasını takiben brinzolamidin kararlı durum kırmızı kan hücresi (RBC) konsantrasyonlarının sağlandığını gösterecek şekilde brinzolamid RBC konsantrasyonlarının sırasıyla 4., 10. ve 15. haftalarda $18,8 \pm 3,29$ mikroM, $18,1 \pm 2,68$ mikroM ve $18,4 \pm 3,01$ mikroM arasında değiştiği bildirilmiştir (yaklaşık 20 mikroM'da RBC'de CA-II satürasyonu).

10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası uygulamasının ardından kararlı durumda, timololün ortalama plazma C_{maks} ve EEA_{0-12s} değerleri (C_{maks} : $0,824 \pm 0,453$ ng/ml; EEA_{0-12s} : $4,71 \pm 4,29$ ng saat/ml), 5 mg/ml timolol uygulaması ile karşılaştırıldığında (C_{maks} : $1,13 \pm 0,494$ ng/ml; EEA_{0-12s} : $6,58 \pm 3,18$ ng saat/ml) sırasıyla %27 ve %28 daha düşük bulunmuştur. 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası uygulamasının ardından düşük sistemik timolol maruziyeti klinik olarak önemli değildir. 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası uygulamasının ardından timololün ortalama C_{maks} değerlerine $0,79 \pm 0,45$ saat içerisinde ulaşılır.

Dağılım:

Brinzolamidin plazma proteinlerine bağlanması orta derecedir (yaklaşık %60). RBC'lerde CA-II'ye afinite ile ve CA-I'e daha düşük afinite ile bağlanmaları nedeniyle brinzolamid RBC'lerde birikmektedir. Aktif N-desetil metaboliti de aynı zamanda birincil olarak CA-I'e bağlandığı RBC'lerde birikir. Brinzolamid ve metabolitinin RBC ve CA'ya yönelik afinitesi düşük plazma konsantrasyonlarına neden olur.

Tavşanlardaki göz dokusu dağılım verileri göstermiştir ki timolol, 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası uygulamasından sonra aköz hümöründe 48 saate kadar görülebilir. Kararlı durumda, timolol BRİTİL-T uygulamasından sonra 12 saate kadar insan plazmasında ölçülebilir.

Bivotransformasvön:

Brinzolamid metabolizmasının metabolik yolları N-dealkilasyonları, O-dealkilasyonları ve N-propil yan zincirinin oksidasyonunu içerir. N-desetil brinzolamid, brinzolamidin insanlarda görülen ana metabolitidir ve brinzolamid varlığında N-desetil brinzolamid de CA-I'e bağlanarak RBC'lerde birikir, *In vitro* çalışmalar brinzolamid metabolizmasının diğer izoenzimlerin (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9) yanı sıra temel olarak CYP3A4'ü içerdiğini göstermiştir.

Timolol iki yol ile metabolize olur. Bir yol, tiadizol halkasındaki etanolamin yan zinciri serbest bırakır ve diğeri morfolin azot üzerinde etanolik yan zincirini ve azota komşu karbonil grubu olan benzeri bir ikinci yan zincir ortaya çıkartır. Timolol metabolizması birincil olarak CYP2D6 aracılıdır.

Eliminasvön:

Brinzolamid öncelikle renal yolla elimine edilir (yaklaşık %60). Dozun yaklaşık %20'si metabolit olarak idrar içinde ölçülür. Eser miktardaki (<%1) N-desmetoksipropil ve O-desmetil metabolitleri ile birlikte brinzolamid ve N-desetil brinzolamid idrarda bulunan baskın bileşenlerdir.

Timolol ve metabolitleri öncelikle böbreklerden atılır. Timolol dozunun yaklaşık %20'si değişmeden idrarla atılır ve geri kalanı idrarla metabolit olarak atılır. Timololün plazma $t_{1/2}$ 'si, 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlası uygulamasının ardından 4,8 saattir.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum

10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlasının topikal oküler uygulamasının ardından, brinzolamid sistemik olarak emilir ve karbonik anhidraz (KA) içeren dokulara dağılır. Brinzolamid'in farmakokinetiği özellikle kırmızı kan hücrelerine (RBC) KA'ya yüksek afinite ile bağlanmasından etkilenir. KA'lara bağlanma doygunluğa eriştiğinde (RBC'lerde yaklaşık 20 mikroM konsantrasyonlarda) dozdaki bir artış brinzolamidin RBC seviyelerinde orantısız bir artışa yol açar (doğrusal olmayan farmakokinetik).

Timolol farmakokinetiği hakkında; 10 mg/ml brinzolamid ve 5 mg/ml timolol içeren göz damlasının topikal oküler uygulamasının ardından sistemik maruziyet, tek bir oral Timolol 20 mg uygulamasının ardından gözlemlenenden yaklaşık 100 kat daha az bir plazma konsantrasyonu olacak şekilde düşüktür. Timololün oral uygulamasını takiben (5–20 mg aralığının üstünde), tedavi gruplarının aksine doğrusal farmakokinetiği öneren ortalama

eliminasyon $t_{1/2}$ 'si dozdan bağımsızken, plazma konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alanda (EEA) doz orantılı bir artış olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Brinzolamid

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarından elde edilen klinik dışı verilere göre brinzolamid, insanlar için özel bir tehlike oluşturmaz.

6mg/kg/güne varan dozda oral brinzolamid (önerilen 28 µg/kg/gün insan günlük klinik dozunun 214 katı) alan tavşanlarda yapılan gelişimsel toksisite çalışmalarında, belirgin maternal toksisiteye rağmen fetal gelişim üzerinde etki görülmemiştir. Sıçanlarda yapılan benzer çalışmalarda, 18 mg/kg/gün doz brinzolamid (önerilen insan oftalmik dozunun 642 katı) alan hayvanların fetüslerinin sternebrasında ve kafataslarında kemikleşmede hafif azalma gözlenmiş, ancak 6 mg/kg/gün dozunda bu etki gözlenmemiştir. Bu bulgular anne hayvanlarda vücut ağırlığında artışta azalmanın yanı sıra metabolik asidozla ve fetüslerin ağırlıklarında azalmayla sonuçlanmıştır. Oral yoldan brinzolamid alan anne hayvanların yavrularında gözlenen doza bağlı fetal ağırlıkta azalma, 2 mg/kg/gün dozunda hafif (yaklaşık %5-6) ila 18 mg/kg/gün dozunda ise yaklaşık %14 olmuştur. Laktasyon boyunca, yavrularda advers etki gözlenmemesi seviyesi 5 mg/kg/gün'dür.

Timolol

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarından elde edilen klinik dışı verilere göre timolol, insanlar için özel bir tehlike oluşturmaz.

Timolol ile yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, farelerde postnatal gelişim üzerinde herhangi bir advers etkisi olmayan gecikmiş fetal kemikleşme (14 mikrogram/kg/gün'lük klinik dozun 3500 katı veya 50 mg/kg/günlük doz) ve tavşanlarda artmış fetal resorpsiyon (günlük klinik dozun 6400 katı veya 90 mg/kg/günlük doz) göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür

Mannitol PF (E421)

Karbomer 974P
Disodyum EDTA
Tiloksopol
Sodyum klorür
Sodyum hidroksit ve/veya Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Açıldıktan sonra 25°C'nin altında tutularak 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

LDPE–HDPE kapak ile kapatılmış, LDPE damlalıklı, 5 ml'lik süspansiyon içeren 1 adet opak LDPE şişe içerisinde, kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2019/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 06.02.2019

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ