

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Brinzolamid Olikla 10 mg/ml očné suspenzné kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml suspenzie obsahuje 10 mg brinzolamidu.

Jedna kvapka obsahuje približne 309 mikrogramov brinzolamidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml suspenzie obsahuje približne 0,1 mg benzalkónium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné suspenzné kvapky

Biela homogénna suspenzia.

pH: 7,1–7,9.

Osmolalita: 270–320 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Brinzolamid Olikla je indikovaný na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku pri:

- očnej hypertenzii
- glaukóme s otvoreným uhlom

ako monoterapia u dospelých pacientov bez odozvy na betablokátory alebo u dospelých pacientov, u ktorých sú betablokátory kontraindikované, alebo ako prídavná liečba k betablokátorm alebo prostaglandínovým analógom (pozri tiež časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ak sa používa ako monoterapia alebo ako prídavná terapia, dávkuje sa jedna kvapka Brinzolamidu Olikla do spojovkového vaku postihnutého oka (očí) dvakrát denne. Niektorí pacienti môžu mať lepšiu odozvu pri jednej kvapke trikrát denne.

Osobitné skupiny

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Brinzolamid sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene a preto sa u týchto pacientov neodporúča.

Brinzolamid sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo u pacientov s hyperchloremickou acidózou. Keďže brinzolamid a jeho hlavný metabolit sa vylučujú najmä obličkami, Brinzolamid Olikla je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri tiež časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť brinzolamidu u dojčiat, detí a dospelých vo veku od 0–17 rokov nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1. Brinzolamid sa neodporúča pre použitie u dojčiat, detí a dospelých.

Spôsob podávania

Na podanie do oka.

Po nakvapkaní sa odporúča nazolakrimálna oklúzia alebo jemné privretie očného viečka. Toto môže zredukovať systémovú absorpciu liekov podávaných okulárnou cestou a spôsobiť zníženie systémových vedľajších účinkov.

Poučte pacienta, aby pred použitím fľaštičku dobre pretrepaľ. Ak je po odstránení uzáveru uvoľnený bezpečnostný krúžok, pred použitím lieku sa má odstrániť.

Aby sa zabránilo kontaminácii hrotu kvapkadla a suspenzie, je potrebné dbať na to, aby sa hrot kvapkadla fľaštičky nedostal do kontaktu s očnými viečkami, okolitými oblasťami alebo inými povrchmi. Poučte pacientov, aby fľaštičku, ak sa nepoužíva, uchovávali pevne uzatvorenú.

Keď sa nahrádza iný očný antiglaukomatózny liek Brinzolamidom Olikla, prerušte podávanie iného lieku a začnite nasledujúci deň s Brinzolamidom Olikla.

Pri používaní viac ako jedného lokálneho očného lieku, sa lieky musia podávať oddelene s odstupom najmenej 5 minút. Očné masti sa majú podávať nakoniec.

Pri vynechaní dávky má liečba pokračovať nasledujúcou plánovanou dávkou. Dávka nemá presiahnuť jednu kvapku do postihnutého oka (očí) trikrát denne.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známa precitlivosť na sulfónamidy (pozri tiež časť 4.4).
- Závažná porucha funkcie obličiek.
- Hyperchloremická acidóza

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systémové účinky

Brinzolamid Olikla je sulfónamidový inhibítor karboanhydrázy a aj keď sa podáva lokálne, absorbuje sa systémovo. Pri lokálnom podávaní sa môžu vyskytovať rovnaké typy nežiaducich účinkov liekov, aké spôsobujú sulfónamidy, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN). V čase predpisovania majú byť pacienti informovaní o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní na kožné reakcie. Ak sa vyskytnú prejavy závažných reakcií alebo precitlivosti, brinzolamid sa má okamžite vysadiť.

Pri perorálnych inhibítoroch karboanhydrázy boli zaznamenané acido-bázické poruchy. Pacientom s rizikom poškodenia obličiek z dôvodu možného rizika metabolickej acidózy podávajte liek s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Brinzolamid sa neskúmal u nedonosených detí (vo veku menej ako 36 týždňov gestačného veku) alebo u detí vo veku menej ako 1 týždeň. Pacientom so signifikantnou renálnou tubulárnou nezrelosťou alebo abnormalitami sa má brinzolamid podávať len po starostlivom zvážení rizika a prínosu z dôvodu možného rizika metabolickej acidózy.

Perorálne inhibítory karboanhydrázy môžu zhoršiť schopnosť vykonávať úlohy, ktoré si vyžadujú mentálnu pozornosť a/alebo fyzickú koordináciu. Brinzolamid sa absorbuje systémovo a preto sa tieto príznaky môžu objavovať aj pri lokálnom podaní.

Súbežná liečba

Existuje možnosť prídavného účinku k známym systémovým účinkom inhibície karboanhydrázy u pacientov, ktorým sa podáva perorálny inhibítor karboanhydrázy a brinzolamid. Súbežné podávanie brinzolamidu a perorálnych inhibítorov karboanhydrázy nebolo skúmané a neodporúča sa (pozri tiež časť 4.5).

Brinzolamid sa primárne hodnotil pri súbežnom podávaní s timololom počas podpornej glaukómovej terapie. Dodatočne sa skúmal účinok brinzolamidu na zníženie vnútroočného tlaku ako prídavnej terapie k prostaglandínovému analógu travoprostu. Nie sú k dispozícii dlhodobé údaje o použití brinzolamidu ako prídavnej liečbe k travoprostu (pozri tiež časť 5.1).

Existujú obmedzené skúsenosti s použitím brinzolamidu pri liečení pacientov s pseudoexfoliačným glaukómom alebo s pigmentovým glaukómom. U týchto pacientov sa má liečba začať opatrne a odporúča sa starostlivé sledovanie vnútroočného tlaku. Brinzolamid sa neskúmal u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom a u týchto pacientov sa jeho podávanie neodporúča.

Možný vplyv brinzolamidu na endoteliálnu funkciu rohovky sa neskúmal u pacientov so zhoršenou funkciou rohoviek (predovšetkým u pacientov s nízkym počtom endoteliálnych buniek). Konkrétne pacienti, ktorí nosia kontaktné šošovky neboli skúmaní a odporúča sa starostlivé monitorovanie týchto pacientov pri používaní brinzolamidu, keďže inhibítory karboanhydrázy môžu ovplyvňovať hydratáciu rohovky a nosenie kontaktných šošoviek môže pre rohovku zvyšovať riziko. Odporúča sa starostlivé monitorovanie pacientov s poškodením rohovky, ako sú pacienti s diabetes mellitus alebo dystrofiou rohovky.

Pri benzalkóniumchloride, ktorý sa bežne používa ako konzervačná látka v oftalmologických liekoch, bolo zaznamenané, že spôsobuje bodkovitú keratopatiu a/alebo toxickú ulceratívnu keratopatiu. Pretože Brinzolamid Olikla obsahuje benzalkóniumchlorid, vyžaduje sa prísne sledovanie pri častom alebo predĺženom používaní u pacientov so syndrómom suchého oka alebo pri stavoch, pri ktorých je poškodená rohovka.

Brinzolamid sa neskúmal u pacientov, ktorí nosia kontaktné šošovky. Brinzolamid Olikla obsahuje benzalkóniumchlorid, ktorý môže spôsobovať podráždenie oka a je známe, že odfarbuje mäkké kontaktné šošovky. Z tohto dôvodu je potrebné zamedziť kontakt s mäkkými kontaktnými šošovkami. Pacienti musia byť poučení, aby si pred použitím Brinzolamidu Olikla vybrali kontaktné šošovky a po instilácii počkali najmenej 15 minút pred ich opätovným založením.

Možný "rebound" efekt po prerušení terapie s brinzolamidom sa neskúmal; očakáva sa, že znižujúci účinok na vnútroočný tlak trvá počas 5–7 dní.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť brinzolamidu u dojčiat, detí a dospelých vo veku od 0 do 17 rokov nebola stanovená a jeho použitie sa u dojčiat, detí alebo dospelých sa neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa špecifické interakčné štúdie s inými liekmi a brinzolamidom.

V klinických štúdiách sa brinzolamid používal súběžne s prostaglandínovými analógmi a timololovými oftalmologickými prípravkami bez preukázania nežiaducich interakcií. Vzťah medzi brinzolamidom a miotikami alebo adrenergými agonistami sa počas prídavnej terapie glaukómu nehodnotil.

Brinzolamid je inhibítorom karboanhydrázy a, i keď sa podáva lokálne, absorbuje sa systémovo. Pri perorálnych inhibítoroch karboanhydrázy boli hlásené acido-bázické poruchy. U pacientov, ktorým sa podáva brinzolamid sa musia vziať do úvahy možné interakcie.

Izoenzýmy cytochrómu P-450, zodpovedné za metabolizmus brinzolamidu, zahŕňajú CYP3A4 (základný), CYP2A6, CYP2C8 a CYP2C9. Očakáva sa, že inhibítory CYP3A4, ako je ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir a troleandomycín, budú inhibovať metabolizmus brinzolamidu pomocou CYP3A4. Pri súběžnom podávaní CYP3A4 inhibítorov sa odporúča opatrnosť. Avšak, akumulácia brinzolamidu je nepravdepodobná, pretože vylučovanie obličkami je hlavnou cestou eliminácie. Brinzolamid nie je inhibítorom izoenzýmov cytochrómu P-450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o oftalmologickom použití brinzolamidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali po systémovom podaní reprodukčnú toxicitu (pozri tiež časť 5.3).

Používanie brinzolamidu sa neodporúča počas gravidity a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa brinzolamid/metabolity po lokálnom použití do oka vylučujú do materského mlieka u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali po perorálnom podaní vylučovanie minimálnych hladín brinzolamidu do materského mlieka.

Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu Brinzolamidom Olikla s ohľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre matku.

Fertilita

Štúdie na zvieratách s brinzolamidom nepreukázali žiadny účinok na fertilitu. Neuskutočnili sa štúdie na vyhodnotenie účinku lokálneho očného podávania brinzolamidu na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Brinzolamid má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dočasne rozmazané videnie alebo iné vizuálne poruchy môžu ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje (pozri tiež časť 4.8). Ak sa pri instilácii vyskytne rozmazané videnie, pacient musí počkať s vedením vozidla alebo s obsluhovaním strojov, pokým sa mu zrak nevyjasní.

Perorálne inhibítory karboanhydrázy môžu zhoršiť schopnosť vykonávať úlohy, ktoré si vyžadujú mentálnu pozornosť a/alebo fyzickú koordináciu (pozri tiež časť 4.4 a časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách, ktoré zahŕňali viac než 2 732 pacientov liečených brinzolamidom v monoterapii alebo ako prídavnou terapiou k 5 mg/ml maleátu timololu, najčastejšie zaznamenanými

nežiaducimi reakciami spojenými s liečbou boli: porucha chuti (6,0 %) (horká alebo nezvyčajná chuť, pozri popis nižšie) a dočasne rozmazané videnie po instilácii (5,4 %), trvajúce od niekoľkých sekúnd po niekoľko minút (pozri tiež časť 4.7).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zaznamenané pri očných suspenzných kvapkách brinzolamidu 10 mg/ml a sú klasifikované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvádzané v klesajúcom poradí závažnosti. Údaje o nežiaducich reakciách pochádzajú z klinických skúšaní a zo spontánných hlásení po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Preferovaný výraz podľa databázy MedDRA (v. 15,1)
Infekcie a nákazy	<u>Menej časté</u> : nazofaryngitída, faryngitída, sínusitída <u>Neznáme</u> : rinitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Menej časté</u> : znížený počet červených krviniek, zvýšený obsah chloridov v krvi
Poruchy imunitného systému	<u>Neznáme</u> : hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Neznáme</u> : znížená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy	<u>Menej časté</u> : apatia, depresia, depresívna nálada, znížené libido, nočné mory, nervozita <u>Zriedkavé</u> : nespavosť
Poruchy nervového systému	<u>Menej časté</u> : porucha motoriky, amnézia, závrat, parestézia, bolesť hlavy <u>Zriedkavé</u> : zhoršenie pamäte, somnolencia <u>Neznáme</u> : tremor, hypoestézia, ageúzia
Poruchy oka	<u>Časté</u> : rozmazané videnie, podráždenie oka, bolesť oka, pocit cudzieho telesa v očiach, očná hyperémia <u>Menej časté</u> : erózia rohovky, keratitída, bodkovitá keratitída, keratopatia, depozity v oku, škvry na rohovke, defekt epitelu rohovky, porucha epitelu rohovky, zápal očného viečka, svrbenie oka, zápal spojoviek, opuch očí, meibomianitída, oslnenie, fotofóbia, suché oko, alergický zápal spojoviek, pterygium, pigmentácia skléry, astenopia, očný diskomfort, abnormálny pocit v oku, suchá keratokonjunktivitída, subkonjunktiválna cysta, prekrvenie spojoviek, svrbenie očných viečok, výtok z očí, chrastavenie okrajov očných viečok, zvýšené slzenie <u>Zriedkavé</u> : edém rohovky, dvojité videnie, znížená ostrosť videnia, fotopsia, znížená citlivosť oka, periorbitálny edém, zvýšený vnútroočný tlak, zvýšený pomer terča/disku optického nervu <u>Neznáme</u> : porucha rohovky, poruchy zraku, očná alergia, madaróza, porucha očného viečka, erytém očného viečka
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Zriedkavé</u> : tinnitus <u>Neznáme</u> : vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Menej časté</u> : kardiopulmonálna tieseň, bradykardia, palpitácie <u>Zriedkavé</u> : angina pectoris, nepravidelná činnosť srdca <u>Neznáme</u> : arytmia, tachykardia, hypertenzia, zvýšený krvný tlak, znížený krvný tlak, zvýšená tepová frekvencia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Menej časté</u> : dyspnoe, krvácanie z nosa, orofaryngeálna bolesť, faryngolaryngeálna bolesť, podráždenie hrdla, syndróm kašľa horných dýchacích ciest, výtok z nosa, kýchanie <u>Zriedkavé</u> : bronchiálna hyperreaktivita, prekrvenie horných dýchacích ciest, upchané dutiny, upchaný nos, kašeľ, sucho v nose <u>Neznáme</u> : astma
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Časté</u> : dysgeúzia <u>Menej časté</u> : ezofagitída, hnačka, nauzea, vracanie, dyspepsia, bolesť hornej časti brucha, abdominálny diskomfort, žalúdočný diskomfort, flatulencia, časté pohyby čriev, gastrointestinálne poruchy, orálna hypoestézia, orálna parestézia, sucho v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Neznáme</u> : abnormálne výsledky pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Menej časté</u> : vyrážka, makulopapulárna vyrážka, napnutie pokožky <u>Zriedkavé</u> : žihľavka, alopecia, generalizovaný pruritus <u>Neznáme</u> : dermatitída, erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Menej časté</u> : bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia <u>Neznáme</u> : artralgia, bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Menej časté</u> : bolesť obličiek <u>Neznáme</u> : polakiúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Menej časté</u> : erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Menej časté</u> : bolesť, diskomfort v hrudníku, únava, abnormálny pocit <u>Zriedkavé</u> : bolesť v hrudníku, pocit nervozity, asténia, podráždenosť <u>Neznáme</u> : periférny edém, nevoľnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	<u>Menej časté</u> : cudzie teleso v oku

Opis vybraných nežiaducich udalostí

Dysgeúzia (horká alebo nezvyčajná chuť v ústach po instilácii) bola najčastejšie zaznamenanou systémovou nežiaducou reakciou spojenou s použitím brinzolamidu počas klinických skúšaní. Je pravdepodobne spôsobená prechodom očných kvapiek nosohltanom cez nazolakrimálny kanálik. Nazolakrimálna oklúzia alebo jemné privretie očných viečok po instilácii môže napomôcť pri znížení výskytu tohto účinku (pozri tiež časť 4.2).

Brinzolamid je sulfónamidový inhibítor karboanhydrázy so systémovou absorpciou. Gastrointestinálne účinky, účinky na nervový systém, hematologické, renálne a metabolické účinky sú vo všeobecnosti spojené so systémovými inhibítormi karboanhydrázy. Pri lokálnom podávaní sa môže vyskytnúť rovnaký typ nežiaducich reakcií, ktoré sa pripisujú perorálnym inhibítormi karboanhydrázy.

Pri brinzolamide neboli pozorované žiadne neočakávané nežiaduce reakcie, ak sa použil ako prídavná terapia k travoprostu. Nežiaduce reakcie zistené pri prídavnej liečbe boli pozorované samostatne pri každej účinnej látke.

Pediatrická populácia

Približne u 12,5% pediatrických pacientov boli v malých krátkodobých klinických štúdiách pozorované nežiaduce reakcie, z ktorých väčšina boli lokálne nezávažné očné reakcie ako prekrvenie spojoviek, podráždenie oka, výtok z oka a zvýšené slzenie (pozri tiež časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

Liečba má byť symptomatická a podporná. Môže sa vyskytnúť elektrolytická nerovnováha, rozvoj acidotického stavu a možné účinky na nervový systém. Je potrebné monitorovať hladiny elektrolytov v sére (predovšetkým draslíka) a hodnoty pH krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatika a miotiká, inhibítory karboanhydrázy. ATC kód: S01EC04.

Mechanizmus účinku

Karboanhydráza (KA) je enzým, ktorý sa vyskytuje v mnohých telesných tkanivách, vrátane oka. Karboanhydráza katalyzuje reverzibilnú reakciu zahŕňajúcu hydratáciu oxidu uhličitého a dehydratáciu kyseliny uhličitej.

Inhibícia karboanhydrázy v ciliárnych procesoch oka znižuje sekréciu komorového moku, pravdepodobne spomalením tvorby hydrogénuhličitanových iónov s následným znížením transportu sodíka a tekutiny. Výsledkom je zníženie vnútroočného tlaku (VOT), ktoré je hlavným rizikovým faktorom pri patogenéze poškodenia očného nervu a glaukomatóznej strate zorného poľa. Brinzolamid, inhibítor karboanhydrázy II (KA-II), predominantný izoenzým v oku, s *in vitro* IC₅₀ 3,2 nM a K_i 0,13 nM oproti KA-II.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bol skúmaný účinok brinzolamidu na zníženie VOT ako prídavnej terapie k prostaglandínovému analógu travoprostu. Po 4 týždňoch užívania travoprostu boli pacienti s VOT \geq 19 mmHg randomizovaní tak, že dostávali prídavnú liečbu brinzolamidom alebo timololom. Pozorovalo sa ďalšie zníženie strednej dennej hodnoty VOT o 3,2 až 3,4 mmHg pre skupinu s brinzolamidom a o 3,2 až 4,2 mmHg pre skupinu s timololom. V skupinách s brinzolamidom/travoprostom sa pozoroval celkovo vyšší výskyt nežádúcich očných nežiaducich reakcií, ktoré sa týkali hlavne príznakov lokálneho podráždenia. Účinky boli mierne a neovplyvnili celkové percentuálne podiely prerušenia v štúdiách (pozri tiež časť 4.8).

Klinické štúdie s brinzolamidom sa uskutočnili u 32 pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov, ktorým bol diagnostikovaný glaukóm alebo okulárna hypertenzia. Niektorí pacienti sa predtým ešte nepodrobili liečbe VOT, zatiaľ čo iní už užívali nejaký iný liek (lieky) na zníženie VOT. Od tých, ktorí už predtým užívali lieky na zníženie VOT sa nepožadovalo, aby prerušili užívanie lieku (liekov) až do začatia monoterapie s brinzolamidom.

U pacientov, ktorí sa ešte nepodrobili liečbe na zníženie VOT (10 pacientov), bola účinnosť brinzolamidu podobná, ako predtým pozorovaná u dospelých, s priemerným znížením VOT od východiskovej hodnoty až do 5 mmHg.

U pacientov, ktorí dostávali liek (lieky) na zníženie VOT (22 pacientov), sa v skupine s podávaním brinzolamidu priemerný VOT mierne zvýšil od východiskovej hodnoty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po lokálnom očnom podaní sa brinzolamid absorbuje do systémového obehu. Z dôvodu svojej vysokej afinity ku KA-II sa brinzolamid extenzívne distribuuje do erytrocytov a vykazuje dlhý polčas rozpadu v krvi (priemerne približne 24 týždňov). U ľudí sa tvorí metabolit N-desetylbrinzolamid, ktorý sa taktiež viaže na KA a hromadí sa v erytrocytoch. Tento metabolit sa viaže najmä

na KA-I v prítomnosti brinzolamidu. V plazme sú nízke koncentrácie brinzolamidu aj N-desetylbrinzolamidu a vo všeobecnosti sú pod limitmi kvantitatívneho stanovenia (< 7,5 ng/ml).

Väzba na plazmatické proteíny nie je rozsiahla (okolo 60%). Brinzolamid sa eliminuje primárne renálnou exkréciou (približne 60%). Okolo 20% dávky predstavuje metabolit v moči. Brinzolamid a N-desetylbrinzolamid sú predominantnými zložkami moču spolu so stopovými množstvami (< 1%) N-desmetoxypropyl a O-desmetyl metabolitov.

V perorálnej farmakokinetickej štúdiu zdraví dobrovoľníci dostávali 1 mg kapsuly brinzolamidu dvakrát denne počas 32 týždňov a merala sa aktivita KA v erythrocytoch na zhodnotenie stupňa systémovej inhibície KA.

Nasýtenie erythrocytovej KA-II brinzolamidom sa dosiahlo v rozmedzí 4 týždňov (koncentrácia erythrocytov približne 20 µM). N-desetylbrinzolamid sa akumuloval v erythrocytoch na ustálený stav v rozmedzí 20-28 týždňov, pričom sa dosiahli koncentrácie v rozsahu 6-30 µM. Inhibícia celkovej KA aktivity erythrocytov pri ustálenom stave bola približne 70-75%.

Osobám so stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu 30-60 ml/minútu) sa podával 1 mg brinzolamidu dvakrát denne perorálne až počas 54 týždňov. Koncentrácia brinzolamidu v erythrocytoch sa pohybovala v rozsahu od približne 20 do 40 µM v štvrtom týždni liečby. Pri ustálenom stave sa koncentrácia brinzolamidu v erythrocytoch pohybovala v rozsahu od 22,0 do 46,1 µM a koncentrácia jeho metabolitu v erythrocytoch sa pohybovala v rozsahu od 17,1 do 88,6 µM.

Koncentrácie N-desetylbrinzolamidu v erythrocytoch sa zvyšovali a celková aktivita KA v erythrocytoch klesala so znižovaním klírensu kreatinínu, ale koncentrácie brinzolamidu v erythrocytoch a aktivita KA-II zostávali nezmenené. U osôb s najvyšším stupňom poškodenia funkcie obličiek bola inhibícia aktivity celkovej KA väčšia, hoci bola menej ako 90% pri ustálenom stave.

Pri lokálnej okulárnej štúdiu pri ustálenom stave boli koncentrácie brinzolamidu v erythrocytoch podobné tým, ktoré sa zistili pri perorálnych štúdiách, avšak hladiny N-desetylbrinzolamidu boli nižšie. Aktivita karboanhydrázy predstavovala približne 40-70% z hladín pred podaním dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Pri štúdiách vývojovej toxicity na králikoch s perorálnymi dávkami brinzolamidu až do 6 mg/kg/deň (125-násobok odporúčanej oftalmologickej dávky pre človeka) sa neprejavil žiaden účinok na vývoj plodu napriek signifikantnej toxicite pre matky. Podobné štúdie na potkanoch mali za následok mierne zníženie osifikácie lebky a hrudníka plodov u matiek, ktorým sa podával brinzolamid v dávkach 18 mg/kg/deň (375-násobok odporúčanej oftalmologickej dávky pre človeka), avšak nie pri 6 mg/kg/deň. Tieto zistenia sa pozorovali pri dávkach, ktoré spôsobovali metabolickú acidózu spojenú so znížením prírastku telesnej hmotnosti u matiek a znížením hmotností plodov. S dávkou súvisiace zníženie hmotností plodov bolo pozorované u mláďat samíc, ktorým sa perorálne podával brinzolamid, v rozsahu od mierneho poklesu (okolo 5–6 %) pri 2 mg/kg/deň do takmer 14 % pri 18 mg/kg/deň. Počas laktácie hladina nespôsobujúca výskyt nežiaducich účinkov bola u potomstva 5 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzalkónium-chlorid, 50% roztok
manitol (E421)

poloxamér 407
karbomér 974P
edetán disodný
chlorid sodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.
4 týždne po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml kvapkacia nádoba skladajúca sa z fľaštičky z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE), uzatvorenej LDPE kvapkadlom a bielym PP alebo HDPE uzáverom zabezpečeným bezpečnostným krúžkom, obsahujúca 5 ml bielej homogénnej suspenzie.
Dostupné sú nasledujúce veľkosti balenia: škatuľka obsahujúca 1×5 ml, 3×5 ml, 6×5 ml.
Jedno 5 ml balenie obsahuje približne 162 kvapiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CZ Pharma s.r.o., náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

64/0312/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. septembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022