

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Briduophta 10 mg/ml + 2 mg/ml očné suspenzné kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml suspenzie obsahuje 10 mg brinzolamidu a 2 mg brimonidínium-tartarátu, čo zodpovedá 1,3 mg brimonidínu.

Jedna kvapka (približne 40 µl) obsahuje približne 0,4 mg brinzolamidu a približne 0,08 mg brimonidínium-tartarátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné suspenzné kvapky.

Biela až takmer biela homogénna suspenzia, pH 6,0 – 7,2 a osmolalita 250 – 320 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku (*intraocular pressure*, IOP) u dospelých pacientov, ktorí majú glaukóm s otvoreným uhlom alebo očnú hypertenziu, v prípade ktorých monoterapia neposkytuje dostatočné zníženie IOP (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie u dospelých, vrátane starších osôb

Odporúčaná dávka je jedna kvapka lieku Briduophta do postihnutého oka (očí) dvakrát denne.

Vynechaná dávka

Ak sa dávka vynechá, v liečbe je potrebné pokračovať nasledujúcou dávkou, tak ako je plánované.

Porucha funkcie pečene a/alebo obličiek

Briduophta sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene a v tejto populácii sa preto odporúča obozretnosť (pozri časť 4.4).

Briduophta sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ani u pacientov s hyperchloremickou acidózou. Keďže brinzolamidová zložka lieku Briduophta a jej metabolit sa vylučujú najmä obličkami, Briduophta je u takýchto pacientov kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Briduophta u detí a dospievajúcich vo veku od 2 do 17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Briduophta je kontraindikovaná na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku (IOP) u novorodencov a detí mladších ako 2 roky s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou, u ktorých monoterapia neposkytuje dostatočné zníženie IOP z bezpečnostných dôvodov (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na podanie do oka.

Pacienti majú byť informovaní, že pred použitím treba fľašku dobre pretrepať.

Pri aplikácii sa odporúča nazolakrimálna oklúzia a privretie očných viečok na 2 minúty, čo zníži systémovú absorpciu. Môže to viesť k zmierneniu systémových nežiaducich účinkov a k zvýšeniu lokálneho účinku (pozri časť 4.4).

Na zabránenie kontaminácie hrotu kvapkadla a roztoku je potrebné dbať na to, aby sa hrot kvapkadla fľašky nedotýkal očných viečok, okolitých oblastí alebo ďalších povrchov. Pacienti majú byť informovaní, aby uchovávali fľašku pevne uzatvorenú, ak sa nepoužíva.

Briduophta sa môže používať súbežne s ďalšími topickými očnými liekmi na zníženie vnútroočného tlaku. Ak sa používa viac ako jeden topický očný liek, lieky sa musia podávať s odstupom najmenej 5 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Precitlivenosť na sulfónamidy (pozri časť 4.4).

Pacienti užívajúci inhibítory monoaminoxidázy (MAO) (pozri časť 4.5).

Pacienti užívajúci antidepresíva, ktoré ovplyvňujú noradrenergický prenos (napr. tricyklické antidepresíva a mianserín) (pozri časť 4.5).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Pacienti s hyperchloremickou acidózou.

Novorodenci a deti mladšie ako 2 roky (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek sa nemá podávať injekčne. Pacienti majú byť informovaní, aby liek Briduophta neprehltali.

Účinky na oči

Briduophta sa neskúmala u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom a jej použitie sa u týchto pacientov neodporúča.

Možný vplyv brinzolamidu na endoteliálnu funkciu rohovky sa neskúmal u pacientov so zhoršenou funkciou rohoviek (najmä 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 poruchou funkcie rohovky, ako sú pacienti s diabetom mellitus alebo dystrofiou rohovky.

Brimonidínium-tartarát môže spôsobiť alergické reakcie očí. Ak sa vyskytnú alergické reakcie, liečba sa má ukončiť. Pri používaní brimonidínium-tartarátu boli hlásené oneskorené očné reakcie z precitlivenosti, pričom niektoré súviseli so zvýšením IOP.

Potenciálne účinky po ukončení liečby liekom Briduophta sa neskúmali. Aj keď sa neskúmalo trvanie účinku lieku Briduophta na zníženie IOP, predpokladá sa, že účinok brinzolamidu na zníženie IOP bude trvať 5 – 7 dní. Účinok brimonidínu na zníženie IOP môže trvať dlhšie.

Systémové účinky

Briduophta obsahuje brinzolamid, sulfónamidový inhibítor karboanhydrázy a hoci sa podáva topicky, absorbuje sa systémovo. Rovnaké typy nežiaducich reakcií lieku, ktoré sa pripisujú sulfónamidom, sa môžu vyskytnúť pri topickom podaní, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej 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 precitlivenosti, liek Briduophta sa má okamžite vysadiť.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Po podaní lieku Briduophta sa u niektorých pacientov pozorovalo mierne zníženie krvného tlaku. Keď sa súbežne s liekom Briduophta používajú lieky ako antihypertenzíva a/alebo srdcové glykozidy, alebo v prípade pacientov so závažným alebo nestabilným a nekontrolovaným kardiovaskulárnym ochorením je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.5).

Briduophta sa má používať obozretne u pacientov s depresiou, cerebrálnou alebo koronárnou nedostatočnosťou, Raynaudovým syndrómom, ortostatickou hypotenziou alebo s ochorením *tromboangiitis obliterans*.

Acidobázické poruchy

Pri používaní perorálnych inhibítorov karboanhydrázy boli hlásené acidobázické poruchy. Briduophta obsahuje brinzolamid, inhibítor karboanhydrázy a hoci sa podáva topicky, absorbuje sa systémovo. Rovnaké typy nežiaducich reakcií, ktoré sa pripisujú perorálnym inhibítorom karboanhydrázy (t. j. acidobázické poruchy), sa môžu vyskytnúť pri topickom podaní (pozri časť 4.5).

Briduophta sa má používať obozretne u pacientov s rizikom poruchy funkcie obličiek vzhľadom na možné riziko metabolickej acidózy. Briduophta je kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Briduophta sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene; pri liečbe takýchto pacientov je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.2).

Duševná bdelosť

Perorálne inhibítory karboanhydrázy môžu u starších pacientov narušiť schopnosť vykonávať úlohy vyžadujúce duševnú bdelosť a/alebo fyzickú koordináciu. Briduophta sa absorbuje systémovo a tieto účinky sa preto môžu vyskytnúť pri topickom podaní (pozri časť 4.7).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Briduophta u detí a dospievajúcich vo veku od 2 do 17 rokov neboli stanovené. U novorodencov a dojčiat, ktorým sa podávajú brimonidínové očné kvapky v rámci liečby vrodenej glaukómy, boli hlásené symptómy predávkovania brimonidínom (vrátane straty vedomia, hypotenzie, hypotónie, bradykardie, hypotermie, cyanózy a apnoe). Briduophta je preto kontraindikovaná u detí mladších ako 2 roky (pozri časť 4.3).

Liečba detí vo veku 2 roky a starších (najmä detí vo vekovom rozsahu 2 až 7 rokov a/alebo s hmotnosťou < 20 kg) sa neodporúča vzhľadom na potenciálne nežiaduce účinky súvisiace s centrálnym nervovým systémom (pozri časť 4.9).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom Briduophta.

Briduophta je kontraindikovaná u pacientov užívajúcich inhibítory monoaminoxidázy a u pacientov užívajúcich antidepresíva, ktoré ovplyvňujú noradrenergický prenos (napr. tricyklické antidepresíva a mianserín) (pozri časť 4.3). Tricyklické antidepresíva môžu znížiť očné hypotenzívnu odpoveď na liek Briduophta.

Obozretnosť je potrebná vzhľadom na možnosť aditívneho alebo zosilneného účinku pri užívaní látok spôsobujúcich útlm CNS (napr. alkohol, barbituráty, opiáty, sedatíva alebo anestetiká).

K dispozícii nie sú žiadne údaje o hladine cirkulujúcich katecholamínov po podaní lieku Briduophta. U pacientov užívajúcich lieky, ktoré môžu ovplyvniť metabolizmus a vychytávanie cirkulujúcich amínov (napr. chlórpromazín, metylfenidát, rezepín, inhibítory spätného vychytávania sérotonínu – norepinefrínu) je však potrebná obozretnosť.

Alfa adrenergické agonisty (napr. brimonidínium-tartarát) môžu ako trieda znižovať pulz a krvný tlak. Po podaní lieku Briduophta sa u niektorých pacientov pozorovalo mierne zníženie krvného tlaku. Keď sa súbežne s liekom Briduophta používajú také lieky, ako sú napríklad antihypertenzíva a/alebo srdcové glykozidy, je potrebná obozretnosť.

Obozretnosť je potrebná, keď sa začína liečba (alebo keď sa mení dávka) súbežnými systémovými liekmi (bez ohľadu na liekovú formu), ktoré môžu vytvárať interakcie s α -adrenergickými agonistami alebo môžu ovplyvniť ich účinok, t.j. agonistov alebo antagonistov adrenergického receptora (napr. izoprenalín, prazosín).

Brinzolamid je inhibítor karboanhydrázy a hoci sa podáva topicky, absorbuje sa systémovo. Pri používaní perorálnych inhibítorov karboanhydrázy boli hlásené acidobázické poruchy. V prípade pacientov užívajúcich liek Briduophta sa musí vziať do úvahy možnosť interakcií.

U pacientov užívajúcich perorálny inhibítor karboanhydrázy a topický brinzolamid je možný aditívny vplyv na známe systémové účinky inhibície karboanhydrázy. Súbežné podávanie lieku Briduophta a perorálnych inhibítorov karboanhydrázy sa neodporúča.

Izoenzýmy cytochrómu P-450 zodpovedné za metabolizmus brinzolamidu zahŕňajú enzým CYP3A4 (hlavný), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Predpokladá sa, že inhibítory enzýmu CYP3A4, napríklad ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir a troleandomycín, budú inhibovať metabolizmus brinzolamidu prostredníctvom enzýmu CYP3A4. Ak sa súbežne podávajú inhibítory enzýmu CYP3A4, odporúča sa obozretnosť.

Akumulácia brinzolamidu je však nepravdepodobná, keďže liek sa vylučuje najmä obličkami. Brinzolamid nie je inhibítor izoenzýmov cytochrómu P-450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití lieku Briduophta u gravidných žien. Brinzolamid nebol po systémovom podávaní (perorálna sonda) teratogénny u potkanov a králikov. Štúdie na zvieratách skúmajúce perorálny brimonidín nepoukazujú na priame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že brimonidín prechádza cez placentu a v obmedzenej miere vstupuje do obehu plodu (pozri časť 5.3). Briduophta sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Briduophta po topickom podávaní vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie minimálnych množstiev brinzolamidu do materského mlieka po perorálnom podaní. Brimonidín podávaný perorálne sa

vylučuje do materského mlieka. Liek Briduophta nemajú používať ženy, ktoré dojčia.

Fertilita

Predklinické údaje nepreukazujú žiadny vplyv brinzolamidu alebo brimonidínu na fertilitu. Nie sú k dispozícii údaje o účinku topického očného podávania lieku Briduophta na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Briduophta má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Briduophta môže spôsobiť závraty, únavu a/alebo ospalosť, čo môže narušiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Dočasné neostré videnie alebo iné poruchy zraku môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa po podaní kvapiek vyskytne neostré videnie, pacient musí pred vedením vozidla alebo obsluhovaním strojov počkať, kým sa mu zrak nevyjasní.

Perorálne inhibítory karboanhydrázy môžu u starších pacientov narušiť schopnosť vykonávať úlohy vyžadujúce duševnú bdelosť a/alebo fyzickú koordináciu (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní zahŕňajúcich brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky v dávkovaní dvakrát denne boli najčastejšie nežiaduce reakcie očná hyperémia a očné alergické reakcie, ktoré sa vyskytovali približne u 6 – 7 % pacientov a dysgeúzia (horká alebo nezvyčajná chuť v ústach po podaní kvapiek), ktorá sa vyskytuje približne u 3 % pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických štúdií skúmajúcich brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky podávané dvakrát denne a počas klinických štúdií a sledovania po uvedení jednotlivých liečiv, brinzolamidu a brimonidínu, na trh, boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie. 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 (častota výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Menej časté: nazofaryngitída ² , faryngitída ² , sinusitída ² Neznáme: rinitída ²
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: znížený počet červených krviniek ² , zvýšená hladina chloridu v krvi ²
Poruchy imunitného systému	Menej časté: precitlivenosť ³
Psychiatrické poruchy	Menej časté: apatia ² , depresia ^{2,3} , depresívna nálada ² , insomnia ¹ , znížené libido ² , nočné mory ² , nervozita ²
Poruchy nervového systému	Časté: somnolencia ¹ , závrat ³ , dysgeúzia ¹ Menej časté: bolesť hlavy ¹ , motorická dysfunkcia ² , amnézia ² , porucha pamäti ² , parestézia ² Veľmi zriedkavé: synkopa ³

	Neznáme: tremor ² , hypestézia ² , ageúzia ²
Poruchy oka	Časté: očná alergia ¹ , keratitída ¹ , bolesť oka ¹ , očný diskomfort ¹ , neostre videnie ¹ , abnormálne videnie ³ , očná hyperémia ¹ , zblednutie spojoviek ³ Menej časté: erózia rohovky ¹ , edém rohovky ² , blefaritída ¹ , depozity v rohovke (keratické precipitáty) ¹ , porucha spojovky (papily) ¹ , fotofóbia ¹ , fotopsia ² , opuch oka ² , opuch očného viečka ¹ , edém spojoviek ¹ , suché oko ¹ , výtok z oka ¹ , znížená zraková ostrosť ² , zvýšené slzenie ¹ , pterygium ² , erytém očného viečka ¹ , meibomitída ² , diplopia ² , uprený pohľad ² , hypestézia oka ² , pigmentácia očného bielka ² , cysta pod spojovkou ² , abnormálny pocit v oku ¹ , astenopia ¹ Veľmi zriedkavé: uveitída ³ , mióza ³ Neznáme: poruchy zraku ² , madaróza ²
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté: závrat ¹ , tinitus ²
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté: kardiorepiračná tieseň ² , angína pectoris ² , arytmia ³ , palpitácie ^{2,3} , nepravidelná pulzová frekvencia ² , bradykardia ^{2,3} , tachykardia ³
Poruchy ciev	Menej časté: hypotenzia ¹ Veľmi zriedkavé: hypertenzia ³
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté: dyspnoe ² , bronchiálna hyperaktivita ² , faryngolaryngeálna bolesť ² , suché hrdlo ¹ , kašeľ ² , epistaxa ² , kongescia horných dýchacích ciest ² , nazálna kongescia ¹ , rinorea ² , podráždenie hrdla ² , suchý nos ¹ , kvapkanie z nosa ¹ , kýchanie ² Neznáme: astma ²
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: suché ústa ¹ Menej časté: dyspepsia ¹ , ezofagitída ² , abdominálny diskomfort ¹ , hnačka ² , vracanie ² , nauzea ² , častá stolica ² , flatulencia ² , orálna hypestézia ² , orálna parestézia ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme: abnormálny test na funkciu pečene ²
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté: kontaktná dermatitída ¹ , urtikária ² , vyrážka ² , makulopapulárna vyrážka ² , generalizovaný pruritus ² , alopecia ² , napätie v koži ² Neznáme: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4), tvárový edém ³ , dermatitída ^{2,3} , erytém ^{2,3}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté: bolesť chrbta ² , svalové spazmy ² , myalgia ² Neznáme: artralgia ² , bolesť v končatine ²
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté: bolesť obličiek ² Neznáme: polakiúria ²
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté: erektilná dysfunkcia ²
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté: bolesť ² , hrudný diskomfort ² , abnormálny pocit ² , pocit nervozity ² , podráždenosť ² , reziduum lieku ¹ Neznáme: bolesť v hrudníku ² , periférny edém ^{2,3}

- ¹nežiaduca reakcia pozorovaná pri použití brinzolamidu 10 mg/ml + brimonidínium-tartrátu 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek
²d'alšia nežiaduca reakcia pozorovaná pri použití brinzolamidu v monoterapii
³d'alšia nežiaduca reakcia pozorovaná pri použití brimonidínu v monoterapii

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Najčastejšia systémová nežiaduca reakcia súvisiaca s používaním očných suspenzných kvapiek s obsahom brinzolamidu 10 mg/ml + brimonidínium-tartrátu 2 mg/ml bola dysgeúzia (3,4 %). Pravdepodobne je spôsobená prechodom očných kvapiek do nosohltanu cez nazolakrimálny kanál a pripisuje sa najmä brinzolamidovej zložke očných suspenzných kvapiek s obsahom brinzolamidu 10 mg/ml + brimonidínium-tartrátu 2 mg/ml. Výskyt tohto účinku môže znížiť nazolakrimálna oklúzia alebo jemné privretie očného viečka po podaní kvapiek (pozri časť 4.2).

Brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartrát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky obsahujú brinzolamid, sulfónamidový inhibítor karboanhydrázy so systémovou absorpciou. So systémovými inhibítormi karboanhydrázy sú zvyčajne spojené gastrointestinálne účinky, účinky na nervový systém, hematologické, renálne a metabolické účinky. Rovnaký typ nežiaducich reakcií, ktoré sa pripisujú perorálnym inhibítormi karboanhydrázy, sa môže vyskytnúť pri topickom podaní.

K nežiaducim reakciám, ktoré často súvisia s brimonidínovou zložkou očných suspenzných kvapiek s obsahom brinzolamidu 10 mg/ml + brimonidínium-tartrátu 2 mg/ml, patrí vznik očných reakcií alergického typu, únava a/alebo ospalosť a suchosť v ústach. Použitie brimonidínu je spojené s minimálnym poklesom krvného tlaku. U niektorých pacientov používajúcich brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartrát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky sa vyskytlo zníženie krvného tlaku, podobne ako pri používaní brimonidínu v monoterapii.

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

Ak sa vyskytne predávkovanie liekom Briduophta, liečba má byť symptomatická a podporná. Dýchacie cesty pacienta treba udržiavať priechodné.

V dôsledku brinzolamidovej zložky lieku Briduophta sa môže vyskytnúť nerovnováha elektrolytov, vznik acidotického stavu a možné účinky na nervový systém. Musí sa sledovať sérová hladina elektrolytov (najmä draslíka) a hodnota pH krvi.

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje o náhodnom požití brimonidínovej zložky lieku Briduophta u dospelých. Jediná nežiaduca reakcia, ktorá bola dosiaľ hlásená, bola hypotenzia. Uvádza sa, že po hypotenzívnej epizóde nasleduje rebound hypertenzia.

Bolo hlásené, že perorálne predávkovanie ďalšími alfa-2-agonistami spôsobuje príznaky ako sú hypotenzia, asténia, vracanie, letargia, sedácia, bradykardia, arytmie, mióza, apnoe, hypotónia, hypotermia, respiračná tieseň a záchvaty.

Pediatrická populácia

Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie po neúmyselnom požití brimonidínovej zložky lieku Briduophta pediatrickými účastníkmi. U týchto účastníkov sa vyskytli príznaky útľmu CNS, zvyčajne dočasná kóma alebo nízka úroveň vedomia, letargia, somnolencia, hypotónia, bradykardia, hypotermia, bledosť, respiračná tieseň a apnoe a vyžadovalo sa prijatie na jednotku intenzívnej

starostlivosti s intubáciou, ak to bolo potrebné. Bolo hlásené, že všetci účastníci sa úplne zotavili, zvyčajne v priebehu 6 – 24 hodín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, Antiglaukomatiká a miotiká,
ATC kód: S01EC54

Mechanizmus účinku

Briduophta obsahuje dve liečivá, brinzolamid a brimonidínium-tartarát. Tieto dve liečivá znižujú vnútroočný tlak (IOP) u pacientov, ktorí majú glaukóm s otvoreným uhlom (*open-angle glaucoma*, OAG) a očnú hypertenziu (*ocular hypertension*, OHT) tak, že potláčajú vytváranie komorového moku v ciliárnom procese v oku. Hoci brinzolamid aj brimonidín znižujú IOP supresiou sekrécie komorového moku, mechanizmus ich účinku je odlišný.

Brinzolamid účinkuje tak, že inhibuje enzým karboanhydrázu (CA-II) v ciliárnom epiteli, čím sa zníži produkcia hydrogenuhlíčanových iónov s následným znížením transportu sodíka a tekutiny v ciliárnom epiteli, čo vedie k zníženému vytváraniu komorového moku. Brimonidín, alfa-2 adrenergický agonista, inhibuje enzým adenylátcyklázu a potláča vytváranie komorového moku v závislosti od cAMP. Podávanie brimonidínu vedie tiež k zvýšeniu uveosklérového výtoku.

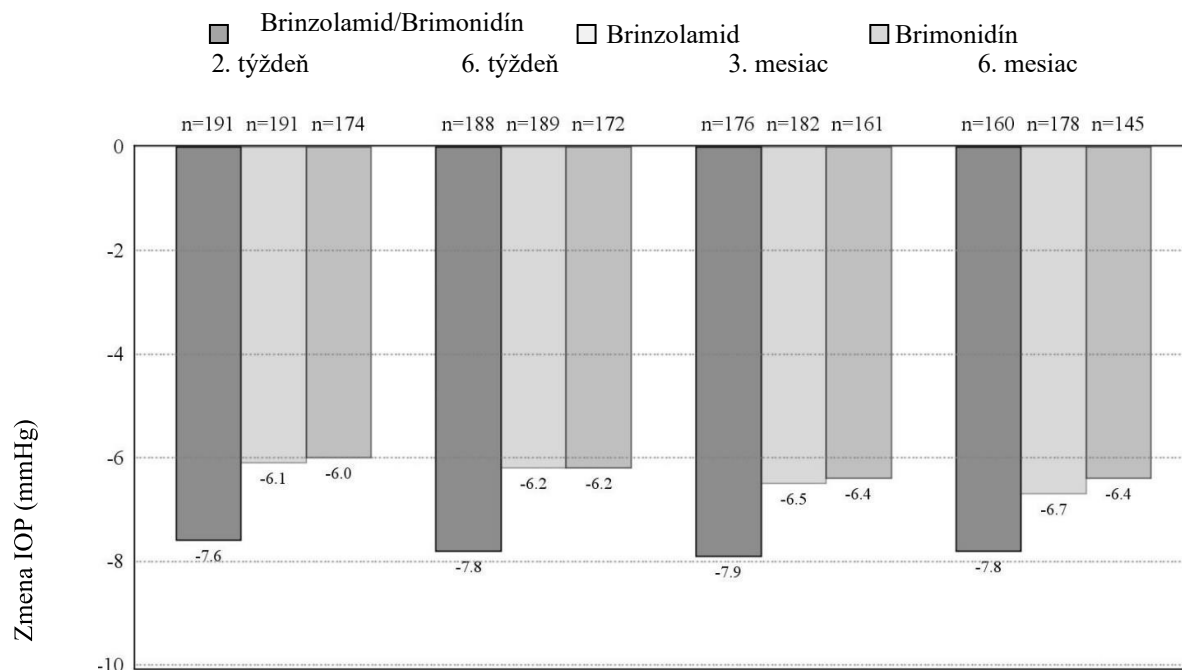
Farmakodynamické účinky

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Monoterapia

V 6-mesačnej kontrolovanej klinickej štúdii skúmajúcej podiel jednotlivých zložiek, ktorá zahŕňala 560 pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom (vrátane pseudoexfoliácie alebo pigmentovej disperznej zložky) a/alebo očnou hypertenziou, ktorí boli podľa názoru skúšajúceho nedostatočne kontrolovaní monoterapiou alebo už používali viac liekov na zníženie IOP a ktorí mali priemernú dennú hodnotu IOP vo východiskovom bode 26 mmHg, pomocou očných suspenzných kvapiek s obsahom brinzolamidu 10 mg/ml + brimonidínium-tartarátu 2 mg/ml podávaných dvakrát denne, sa dosiahlo priemerné denné zníženie IOP približne o 8 mmHg. Pri použití očných suspenzných kvapiek s obsahom brinzolamidu 10 mg/ml + brimonidínium-tartarátu 2 mg/ml sa pozorovalo štatisticky významné zníženie priemernej dennej hodnoty IOP v porovnaní s brinzolamidom v dávkovaní 10 mg/ml alebo brimonidínom v dávkovaní 2 mg/ml dvakrát denne pri všetkých návštevách počas štúdie (obrázok 1).

Obrázok 1: Zmena priemernej^a dennej (9:00, + 2 hodiny, +7 hodín) hodnoty IOP oproti východiskovému bodu (mmHg) – štúdia skúmajúca podiel jednotlivých zložiek



^aPriemery dosiahnuté metódou najmenších štvorcov odvodené zo štatistického modelu, ktorý predstavuje miesto štúdie, vrstva IOP vo východiskovom bode o 9:00 a korelované merania hodnôt IOP u pacienta.

Všetky rozdiely v liečbe brinzolamid 10 mg/ml + brimonidíniom-tartarát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky v porovnaní s jednotlivými zložkami boli štatisticky významné s hodnotou $p = 0,0001$ alebo nižšou.

Priemerné zníženia hodnoty IOP oproti východiskovému bodu v každom časovom bode pri každej návšteve boli pri použití brinzolamid 10 mg/ml + brimonidíniom-tartarát 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek väčšie (6 až 9 mmHg) ako pri použití brinzolamidu (5 až 7 mmHg) alebo brimonidínu (4 až 7 mmHg) v monoterapii. Priemerné percentuálne zníženia hodnoty IOP oproti východiskovému bodu pri použití brinzolamid 10 mg/ml + brimonidíniom-tartarát 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek boli v rozsahu 23 až 34 %. Percento pacientov s hodnotou IOP nižšou ako 18 mmHg bolo vyššie v skupine, ktorá používala brinzolamid 10 mg/ml + brimonidíniom-tartarát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky ako v skupine, ktorá používala brinzolamid pri 11 z 12 hodnotení až do 6. mesiaca a boli väčšie v skupine, ktorá používala brinzolamid 10 mg/ml + brimonidíniom-tartarát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky ako v skupine, ktorá používala brimonidín pri všetkých 12 hodnoteniach až do 6. mesiaca. Pri návšteve v 3. mesiaci hodnotiacej primárnu účinnosť sa zistilo zníženie hodnoty IOP menšie ako 18 mmHg v časovom bode +2 hodiny (čas zodpovedajúci maximálnej účinnosti ráno) u 68,8 % pacientov v skupine, ktorá používala brinzolamid 10 mg/ml + brimonidíniom-tartarát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky, 42,3 % v skupine, ktorá používala brinzolamid a 44,0 % v skupine, ktorá používala brimonidín.

V 6-mesačnej kontrolovanej klinickej štúdií non-inferiority, ktorá zahŕňala 890 pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom (vrátane pseudoexfoliácie alebo pigmentovej disperznej zložky) a/alebo očnou hypertenziou, ktorí podľa názoru skúšajúceho boli nedostatočne kontrolovaní monoterapiou alebo už používali viac liekov na zníženie IOP a ktorí mali priemernú dennú hodnotu IOP vo východiskovom bode 26 až 27 mmHg, pri všetkých návštevách počas štúdie sa preukázala non-inferiorita brinzolamid 10 mg/ml + brimonidíniom-tartarát 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek v porovnaní s brinzolamidom 10 mg/ml očnými suspenznými kvapkami a brimonidínom 2 mg/ml očnými roztokovými kvapkami podávanými súbežne vzhľadom na priemerné denné zníženie hodnoty IOP oproti východiskovému bodu (tabuľka 1).

Tabuľka 1: Porovnanie zmeny v priemernej dennej hodnote IOP (mmHg) oproti východiskovému bodu – štúdia non-inferiority

Návšteva	Brinzolamid + brimonidín suspenzia	Brinzolamid suspenzia + brimonidín roztok	Rozdiel
	Priemer ^a	Priemer ^a	Priemer ^a (95 % IS)
2. týždeň	-8,4 (n = 394)	-8,4 (n = 384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
6. týždeň	-8,5 (n = 384)	-8,4 (n = 377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
3. mesiac	-8,5 (n = 384)	-8,3 (n = 373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
6. mesiac	-8,1 (n = 346)	-8,2 (n = 330)	0,1 (-0,3, 0,4)
^a Priemery dosiahnuté metódou najmenších štvorcov odvodené zo štatistického modelu, ktorý predstavuje miesto štúdie, vrstva IOP vo východiskovom bode o 9:00 a korelované merania hodnôt IOP u pacienta			

Priemerné zníženia hodnoty IOP oproti východiskovému bodu v každom časovom bode pri každej návšteve boli podobné pri používaní brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek alebo jednotlivých zložiek podávaných súbežne (7 až 10 mmHg). Priemerné percentuálne zníženia hodnoty IOP oproti východiskovému bodu pri používaní brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek boli v rozsahu 25 až 37 %. Percento pacientov s hodnotou IOP nižšou ako 18 mmHg bolo podobné pri všetkých návštevách v rámci štúdie pre rovnaký časový bod až do 6. mesiaca v skupine, ktorá používala brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky a v skupinách, ktoré používali brinzolamid + brimonidín. Pri návšteve v 3. mesiaci hodnotiacej primárnu účinnosť sa pozorovala hodnota IOP nižšia ako 18 mmHg v časovom bode +2 hodiny (čas zodpovedajúci maximálnej účinnosti ráno) u 71,6 % pacientov v oboch študovaných skupinách.

Prídavná liečba

Klinické údaje o použití brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek ako doplnku k analógom prostaglandínu (PGA) tiež preukázali vyššiu účinnosť v znížení hodnoty IOP pri kombinácii brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky + PGA v porovnaní so samotným PGA. V štúdií CQVJ499A2401 preukázala kombinácia brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky + PGA (t. j. travoprost, latanoprost alebo bimatoprost) vyššiu účinnosť v znížení hodnoty IOP oproti východiskovému bodu v porovnaní s vehikulom + PGA po 6 týždňoch liečby, rozdiel medzi liečbami, upravené ako priemerná zmena denných hodnôt IOP oproti východiskovému bodu bol - 3,44 mmHg (95 % IS; - 4,2, - 2,7; p-hodnota < 0,001).

Klinické údaje o použití brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek ako doplnku k očným roztokovým kvapkám s fixnou kombináciou dávky travoprost-timolólum-maleát tiež preukázali vyššiu účinnosť v znížení hodnoty IOP pri kombinácii brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek + travoprost-timolólum-maleát očných kvapiek v porovnaní so samotným travoprost-timolólum-maleátom. V štúdií CQVJ499A2402 preukázala kombinácia brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky + travoprost-timolólum-maleát očné kvapky vyššiu účinnosť v znížení hodnoty IOP oproti východiskovému bodu v porovnaní s vehikulom + travoprost-timolólum-maleát očné kvapky po 6 týždňoch liečby, rozdiel medzi liečbami, upravené ako priemerná zmena denných hodnôt IOP oproti východiskovému bodu bol - 2,15 mmHg (95 % IS; - 2,8, - 1,5; p-hodnota < 0,001).

Bezpečnostný profil brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek v prídavnej liečbe bol podobný profilu pozorovanému pri monoterapii brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti pri prídavnej liečbe po 6 týždňoch.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim brinzolamid/brimonidínium-tartarát vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu glaukómu a očnej hypertenzie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Brinzolamid sa absorbuje cez rohovku po topickom očnom podaní. Liečivo sa absorbuje tiež do systémového obehu, kde sa viaže silnou afinitou na karboanhydrázu v červených krvinkách (*red blood cells*, RBC). Plazmatické koncentrácie sú veľmi nízke. Polčas eliminácie v krvi je u ľudí predĺžený (> 100 dní) v dôsledku väzby RBC na karboanhydrázu.

Brimonidín sa rýchlo absorbuje do oka po topickom podaní. U králikov sa maximálna koncentrácia v oku vo väčšine prípadov dosiahla za menej ako jednu hodinu. Maximálna plazmatická koncentrácia u ľudí je < 1 ng/ml a dosiahla sa do < 1 hodiny. Plazmatická hladina klesá s polčasom približne 2 – 3 hodiny. Pri dlhodobom podávaní sa nepozoruje žiadna akumulácia.

V klinickej štúdii skúmajúcej topické očné podávanie, ktorá porovnávala systémovú farmakokinetiku očných suspenzných kvapiek s obsahom brinzolamidu 10 mg/ml a brimonidínium-tartarátu 2 mg/ml podávaných dva alebo trikrát denne s brinzolamidom a brimonidínom podávanými individuálne s použitím dvoch rovnakých dávkovaní, farmakokinetika brinzolamidu a N-deetylbrinzolamidu v krvi v rovnovážnom stave bola v prípade kombinovaného lieku podobná ako v prípade brinzolamidu podávaného v monoterapii. Plazmatická farmakokinetika brimonidínu z kombinácie v rovnovážnom stave bola tiež podobná ako v prípade brimonidínu podávaného v monoterapii s výnimkou liečebnej skupiny, ktorá používala brinzolamid 10 mg/ml + brimonidínium-tartarát 2 mg/ml očné suspenzné kvapky dvakrát denne, u ktorej bola priemerná hodnota AUC_{0-12 hodín} asi o 25 % nižšia ako pre brimonidín podávaný v monoterapii dvakrát denne.

Distribúcia

Štúdie na králikoch preukázali, že maximálna koncentrácia brinzolamidu v oku po topickom podaní sa pozoruje v predných tkanivách, napríklad v rohovke, spojovke, komorovom moku a dúhovke-ciliárnom teliesku. Retencia v očných tkanivách je predĺžená v dôsledku väzby na karboanhydrázu. Brinzolamid sa viaže mierne (asi 60 %) na ľudské plazmatické proteíny.

Brimonidín prejavuje afinitu k pigmentovaným očným tkanivám, najmä dúhovke-ciliárnemu teliesku, v dôsledku jeho známej väzby na melanín. Údaje o klinickej a predklinickej bezpečnosti však dokazujú, že liek je pri dlhodobom podávaní dobre tolerovaný a bezpečný.

Biotransformácia

Brinzolamid sa metabolizuje v pečeni prostredníctvom izoenzýmov cytochrómu P450, najmä CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Primárny metabolit je N-deetylbrinzolamid, a potom nasledujú metabolity N-demetoxypopyl a O-demetyl, ako aj analóg kyseliny N-propiónovej, ktorý sa vytvára oxidáciou N-propylového bočného reťazca O-demetylbrinzolamidu. Brinzolamid a N-deetylbrinzolamid neinhibujú izoenzýmy cytochrómu P450 v koncentrácii, ktorá je najmenej 100-násobne vyššia ako maximálna systémová hladina.

Brimonidín sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni prostredníctvom aldehydoxidázy, pričom sa vytvárajú hlavné metabolity 2-oxobrimonidín, 3-oxobrimonidín a 2,3-dioxobrimonidín. Pozoruje sa tiež oxidatívne štiepenie imidazolínového kruhu na 5-bróm-6-guanidínchinoxalín.

Eliminácia

Brinzolamid sa vylučuje najmä močom v nezmenenej forme. Brinzolamid a N-deetylbrinzolamid tvoria v moči u ľudí asi 60 %, respektíve 6 % dávky. Údaje u potkanov preukázali určitú mieru biliárnej sekrécie (asi 30 %), najmä vo forme metabolitov.

Brimonidín sa vylučuje najmä močom vo forme metabolitov. U potkanov a opíc tvoria metabolity v moči 60 až 75 % perorálnej alebo intravenózne dávky.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika brinzolamidu je prirodzene nelineárna v dôsledku saturovateľnej väzby na karboanhydrázu v krvi a rôznych tkanivách. Expozícia v rovnovážnom stave sa nezvyšuje úmerne k dávke.

Brimonidín však prejavuje lineárnu farmakokinetiku v klinicky terapeutickom rozsahu dávky.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Liek Briduophta je určený na lokálny účinok v oku. Posúdenie expozície v ľudskom oku v účinných dávkach nie je možné uskutočniť. Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah zníženia IOP u ľudí nebol stanovený.

Ďalšie osobitné populácie

S očnými suspenznými kvapkami s obsahom brinzolamidu 10 mg/ml + brimonidínium-tartarátu 2 mg/ml sa neuskutočnili štúdie na stanovenie vplyvu veku, rasy a poruchy funkcie obličiek alebo pečene. Štúdia skúmajúca použitie brinzolamidu u Japoncov v porovnaní s nejaponskými účastníkmi preukázala podobnú systémovú farmakokinetiku u týchto dvoch skupín. V štúdii skúmajúcej brinzolamid u účastníkov s poruchou funkcie obličiek sa preukázalo 1,6- až 2,8-násobné zvýšenie systémovej expozície brinzolamidu a N-deetylbrinzolamidu u účastníkov s normálnou funkciou obličiek a účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Toto zvýšenie koncentrácie materiálu súvisiaceho s látkou v červených krvinkách v rovnovážnom stave neinhibovalo aktivitu karboanhydrázy v červených krvinkách na úrovni, ktorá je spojená so systémovými nežiaducimi účinkami. Kombinovaný liek sa však neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/minútu).

Hodnoty C_{max} , AUC a polčas eliminácie brimonidínu u starších osôb (> 65 rokov) sú podobné ako v prípade mladých dospelých. Vplyv poruchy funkcie obličiek a pečene na systémovú farmakokinetiku brimonidínu sa nehodnotil. Vzhľadom na nízku systémovú expozíciu brimonidínu po topickom očnom podaní sa predpokladá, že zmeny v plazmatickej expozícii nebudú klinicky významné.

Pediatrická populácia

Systémová farmakokinetika brinzolamidu a brimonidínu podávaných v monoterapii alebo v kombinácii sa u pediatrických pacientov neskúmala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Brinzolamid

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

Účinky v predklinických štúdiách reprodukčnej a vývinovej toxicity sa pozorovali iba pri

expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Perorálne dávky brinzolamidu až do 6 mg/kg/deň toxické pre matku (261-násobok odporúčanej dennej klinickej dávky 23 µg/kg/deň) neodhalili u králikov žiadny účinok na fetálny vývin. Dávky 18 mg/kg/deň (783-násobok odporúčanej dennej klinickej dávky), ale nie dávky 6 mg/kg/deň, podávané potkanom, viedli k mierne zníženej osifikácii lebky a sterna u plodov. Tieto zistenia súviseli s metabolickou acidózou so zníženým prírastkom telesnej hmotnosti u samíc a zníženou hmotnosťou plodov. U mláďat samíc, ktoré dostávali dávku 2 až 18 mg/kg/deň, sa pozorovalo zníženie hmotnosti plodov v závislosti od dávky. Pri použití dávky 5 mg/kg/deň počas laktácie sa nepozorovali u potomstva žiadne nežiaduce účinky.

Brimonidín

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

karbomér 974P
edetát disodný
manitol
chlorid sodný
tyloxapol
kyselina chlorovodíková a/alebo hydroxid sodný (na úpravu pH)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

8 týždňov po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnej fľaške.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml sterilná biela fľaška z polyetylénu nízkej hustoty (LDPE) so sterilným bielym kvapkadlom z HDPE a sterilným viečkom z LDPE obsahujúca 10 ml suspenzie.

Škatuľa obsahujúca 1 alebo 3 fľašky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0033/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026