SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Brinzolamid/brimonidin Olikla
10 mg/ml + 2 mg/ml očné suspenzné kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml suspenzie obsahuje 10 mg brinzolamidu a 2 mg brimonidínium-tartarátu (čo zodpovedá 1,3 mg brimonidínu). Jedna kvapka obsahuje približne 0,4 mg brinzolamidu a približne 0,08 mg brimonidínium-tartarátu (čo zodpovedá 0,052 mg brimonidínu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné suspenzné kvapky.

Biela až takmer biela homogénna suspenzia, pH 6,6 (približne).
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 Brinzolamid/brimonidin Olikla 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
Brinzolamid/brimonidin Olikla sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene a v tejto populácii sa preto odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Brinzolamid/brimonidin Olikla sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) ani u pacientov s hyperchloremickou acidózou. Keďže brinzolamidová zložka lieku Brinzolamid/brimonidin Olikla a jej metabolit sa vylučujú najmä obličkami, Brinzolamid/brimonidin Olikla je u takýchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť lieku Brinzolamid/brimonidin Olikla u detí a dospievajúcich vo veku od 2 do 17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Brinzolamid/brimonidin Olikla je kontraindikovaný u novorodencov a detí mladších ako 2 roky na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku (IOP) 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 použití nazolakrimálnej oklúzie a zatvorenia očných viečok na 2 minúty sa zníži systémová absorpcia. 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.

Brinzolamid/brimonidin Olikla 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 monoaminooxidázy (MAO) (pozri časť 4.5).
Pacienti užívajúci antidepresíva, ktoré ovplyvňujú noradrenergný 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 Brinzolamid/brimonidin Olikla neprehĺtali.

Účinky na oči

Brinzolamid/brimonidin Olikla sa neskúmal u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom a jeho 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 Brinzolamid/brimonidin Olikla sa neskúmali. Aj keď sa neskúmalo trvanie účinku lieku Brinzolamid/brimonidin Olikla 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

Brinzolamid/brimonidin Olikla 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 Brinzolamid/brimonidin Olikla sa má okamžite vysadiť.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

Brinzolamid/brimonidin Olikla sa má používať s opatrnosťou 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. Brinzolamid/brimonidin Olikla 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).

Brinzolamid/brimonidin Olikla sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom poruchy funkcie obličiek vzhľadom na možné riziko metabolickej acidózy. Brinzolamid/brimonidin Olikla je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Brinzolamid/brimonidin Olikla sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene; pri liečbe takýchto pacientov je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Duševná bdelosť

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Brinzolamid/brimonidin Olikla 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 vrodeného glaukómu, boli hlásené symptómy predávkovania brimonidínom (vrátane straty vedomia, hypotenzie, hypotónie, bradykardie, hypotermie, cyanózy a apnoe). Brinzolamid/brimonidin Olikla je preto kontraindikovaný 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).

Kontaktné šošovky

Pacienti si majú vybrať kontaktné šošovky pred aplikáciou lieku Brinzolamid/brimonidin Olikla a počkať najmenej 15 minút predtým, ako si ich znova vložia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom Brinzolamid/brimonidin Olikla.

Brinzolamid/brimonidin Olikla je kontraindikovaný u pacientov užívajúcich inhibítory monoaminooxidázy a u pacientov užívajúcich antidepresíva, ktoré ovplyvňujú noradrenergný prenos (napr. tricyklické antidepresíva a mianserín) (pozri časť 4.3). Tricyklické antidepresíva môžu znížiť očnú hypotenzívnu odpoveď na liek Brinzolamid/brimonidin Olikla.

Opatrnosť 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 Brinzolamid/brimonidin Olikla. U pacientov užívajúcich lieky, ktoré môžu ovplyvniť metabolizmus a vychytávanie cirkulujúcich amínov (napr. chlórpromazín, metylfenidát, rezerpín, inhibítory spätného vychytávania serotonínu – norepinefrínu) je však potrebná opatrnosť.

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

Opatrnosť 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-adrenergnými agonistami alebo môžu ovplyvniť ich účinok, t. j. agonistov alebo antagonistov adrenergného 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 Brinzolamid/brimonidin Olikla 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 Brinzolamid/brimonidin Olikla 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 opatrnosť.
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 Brinzolamid/brimonidin Olikla 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). Brinzolamid/brimonidin Olikla sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie
Nie je známe, či sa Brinzolamid/brimonidin Olikla 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 Brinzolamid/brimonidin Olikla nemajú používať ženy, ktoré dojčia.

Fertilita
Predklinické údaje nepreukazujú žiadny vplyv brinzolamidu alebo brimonidínu na fertilitu. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku topického očného podávania lieku Brinzolamid/brimonidin Olikla na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Brinzolamid/brimonidin Olikla má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

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

Dočasné rozmazané videnie alebo iné poruchy zraku môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa po podaní kvapiek vyskytne rozmazané 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 skúšaniach zahŕňajúcich kombináciu brinzolamid/brimonidínium-tartarát 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 kombináciu brinzolamid/brimonidínium-tartarát podávanú 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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (frekvencia 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[2]
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], rozmazané 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], pterýgium[2], erytém očného viečka[1], meibomitída[2], diplopia[2], oslnenie[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: kardiorespiračná tieseň[2], angína pektoris[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], sucho v hrdle[1], kašeľ[2], epistaxa[2], kongescia horných dýchacích ciest[2], nazálna kongescia[1], rinorea[2], podráždenie hrdla[2], sucho v nose[1], postnazálne zatekanie hlienu[1], kýchanie[2] Neznáme: astma[2]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: sucho v ústach[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], alopécia[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], rezíduum lieku[1] Neznáme: bolesť v hrudníku[2], periférny edém[2,3]
[1] nežiaduca reakcia pozorovaná pri použití brinzolamidu 10 mg/ml + brimonidínium-tartarátu 2 mg/ml očných suspenzných kvapiek [2] ďalšia nežiaduca reakcia pozorovaná pri použití brinzolamidu v monoterapii [3] ďalšia nežiaduca reakcia pozorovaná pri použití brimonidínu v monoterapii	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Najčastejšia systémová nežiaduca reakcia súvisiaca s používaním kombinácie brinzolamid/brimonidínium-tartarát bola dysgeúzia. Pravdepodobne je spôsobená prechodom očných kvapiek do nosohltanu cez nazolakrimálny kanál a pripisuje sa najmä brinzolamidovej zložke. Výskyt tohto účinku môže znížiť nazolakrimálna oklúzia alebo jemné zavretie očného viečka po podaní kvapiek (pozri časť 4.2).

Brinzolamid/brimonidin Olikla obsahuje 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 inhibítorom karboanhydrázy, sa môže vyskytnúť pri topickom podaní.

K nežiaducim reakciám, ktoré často súvisia s brimonidínovou zložkou, patrí vznik očných reakcií alergického typu, únava a/alebo ospalosť a sucho v ústach. Použitie brimonidínu je spojené s minimálnym poklesom krvného tlaku. U niektorých pacientov používajúcich kombináciu brinzolamid/brimonidínium-tartarát 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 Brinzolamid/brimonidin Olikla, liečba má byť symptomatická a podporná. Dýchacie cesty pacienta treba udržiavať priechodné.

V dôsledku brinzolamidovej zložky lieku Brinzolamid/brimonidin Olikla 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 Brinzolamid/brimonidin Olikla u dospelých. Jediná nežiaduca reakcia, ktorá bola dosiaľ hlásená, bola hypotenzia. Bolo hlásené, že po epizóde hypotenzie nasledovala *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 Brinzolamid/brimonidin Olikla pediatrickými účastníkmi. U týchto účastníkov sa vyskytli príznaky

útlmu 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 indikované. 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

Brinzolamid/brimonidin Olikla 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.

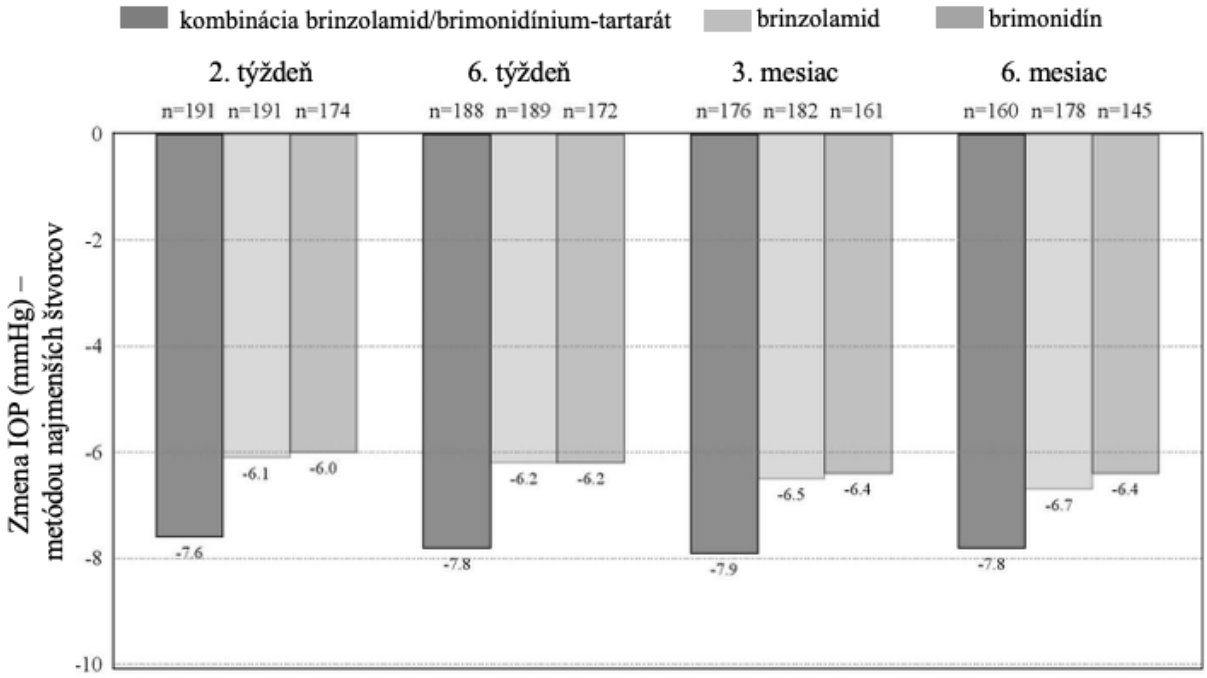
Brinzolamid účinkuje tak, že inhibuje enzým karboanhydrázu (CA-II) v ciliárnom epiteli, čím sa zníži produkcia hydrogenuhličitanových iónov s následným znížením transportu sodíka a tekutiny v ciliárnom epiteli, čo vedie k zníženému vytváraniu komorového moku. Brimonidín, alfa-2 adrenergný agonista, inhibuje 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, bol priemerný účinok kombinácie brinzolamid/brimonidínium-tartarát podávanej dvakrát denne na priemerné denné zníženie IOP približne 8 mmHg. Pri kombinácii brinzolamid/brimonidínium-tartarát 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



[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.
Všetky rozdiely v liečbe (kombinácia brinzolamid/brimonidínium-tartarát 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 kombinácie brinzolamid/brimonidínium-tartarát 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 kombinácie brinzolamid/brimonidínium-tartarát boli v rozsahu 23 až 34 %. Percento pacientov s hodnotou IOP nižšou ako 18 mmHg bolo vyššie v skupine, ktorá používala kombináciu brinzolamid/brimonidínium-tartarát ako v skupine, ktorá používala brinzolamid pri 11 z 12 hodnotení až do 6. mesiaca a boli väčšie v skupine, ktorá používala kombináciu brinzolamid/brimonidínium-tartarát 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 kombináciu brinzolamid/brimonidínium-tartarát, 42,3 % v skupine, ktorá používala brinzolamid a 44,0 % v skupine, ktorá používala brimonidín.

V 6-mesačnej kontrolovanej klinickej štúdii 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 kombinácie brinzolamid/brimonidínium-tartarát v porovnaní s brinzolamidom 10 mg/ml a brimonidínom 2 mg/ml 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	kombinácia brinzolamid/brimonidínium-tartarát Priemer[a]	brinzolamid + brimonidín Priemer[a]	Priemerný rozdiel[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; 0,3)
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 kombinácie brinzolamid/brimonidínium-tartarát alebo jednotlivých zložiek podávaných súbežne (7 až 10 mmHg). Priemerné percentuálne zníženia hodnoty IOP oproti východiskovému bodu pri používaní kombinácie brinzolamid/brimonidínium-tartarát 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 kombináciu brinzolamid/brimonidínium-tartarát 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 kombinácie brinzolamid/brimonidínium-tartarát ako doplnku k analógom prostaglandínu (PGA) tiež preukázali vyššiu účinnosť v znížení hodnoty IOP pri kombinácii brinzolamid/brimonidínium-tartarát + PGA v porovnaní so samotným PGA. V štúdii CQVJ499A2401 preukázala kombinácia brinzolamid/brimonidínium-tartarát + 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 kombinácie brinzolamid/brimonidínium-tartarát ako doplnku k očným kvapkám s fixnou kombináciou dávky travoprost/timolólium-hydrogen-maleát tiež preukázali vyššiu účinnosť v znížení hodnoty IOP pri kombinácii brinzolamid/brimonidínium-tartarát + travoprost/timolólium-hydrogen-maleát očných kvapiek v porovnaní so samotným travoprost/timolólium-hydrogen-maleátom. V štúdii CQVJ499A2402 preukázala kombinácia brinzolamid/brimonidínium-tartarát + travoprost/timolólium-hydrogen-maleát očných kvapiek vyššiu účinnosť v znížení hodnoty IOP oproti východiskovému bodu v porovnaní s vehikulom + travoprost/timolólium-hydrogen-maleát očnými kvapkami 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 kombinácie brinzolamid/brimonidínium-tartarát v prídavnej liečbe bol podobný profilu pozorovanému pri monoterapii kombinácie brinzolamid/brimonidínium-tartarát.
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 kombináciou 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 kombinácie brinzolamidu/brimonidínium-tartarátu podávaných dva alebo trikrát denne s brinzolamidom a brimonidínom podávanými individuálne s použitím dvoch rovnakých dávkovaní, bola farmakokinetika brinzolamidu a N-deetylbrinzolamidu v krvi v rovnovážnom stave 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 kombináciu brinzolamid/brimonidínium-tartarát dvakrát denne, u ktorej bola priemerná hodnota $AUC_{0\text{-}12\ hodín}$ 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-demetoxypropyl 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 intravenóznej 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 Brinzolamid/brimonidin Olikla 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 kombináciou brinzolamidu/brimonidínium-tartarátu 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

manitol
karbomér 974P
edetát disodný
chlorid sodný
tyloxapol
hydroxid sodný a/alebo kyselina chlorovodíková (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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml sterilná biela fľaška z polyetylénu s nízkou hustotou (*low-density polyethylene*, LDPE) so sterilným bielym kvapkadlom z HDPE a sterilným bielym uzáverom z LDPE obsahujúca 10 ml suspenzie.

Škatuľa obsahujúca 1, 2 alebo 3 fľašky. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Olikla s.r.o.
náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0394/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026