

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Brinzolamid/timolol Olikla
10 mg/ml + 5 mg/ml očné suspenzné kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 10 mg brinzolamidu a 5 mg timololu (vo forme timolólíum-hydrogenmaleátu).
Jedna kvapka obsahuje približne 0,33 mg brinzolamidu a 0,17 mg timololu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml suspenzie obsahuje 0,10 mg benzalkónium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné suspenzné kvapky (očné kvapky).
Biela až šedobiela homogénna suspenzia.

pH 7,2 (približne).
Osmolalita: 250 – 320 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie vnútroočného tlaku (intraocular pressure, IOP) u dospelých pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou, u ktorých monoterapia neposkytuje dostatočné zníženie vnútroočného tlaku (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie u dospelých vrátane starších
Dávkou je jedna kvapka lieku Brinzolamid/timolol Olikla do konjunktiválneho vaku postihnutého oka (očí) dvakrát denne.

Keď je použitá nazolakrimálna oklúzia alebo privretie očných viečok, systémová absorpcia je znížená. To môže spôsobiť zníženie systémových vedľajších účinkov a zvýšenie lokálnej aktivity (pozri časť 4.4).

Ak sa dávka vynechá, v liečbe je potrebné pokračovať nasledujúcou dávkou, tak ako je plánované. Dávka nesmie prekročiť jednu kvapku do postihnutého oka (očí) dvakrát denne.

Ak je iný oftalmologický antiglaukómový liek nahradený liekom Brinzolamid/timolol Olikla, podávanie tohto lieku je potrebné zastaviť a Brinzolamid/timolol Olikla sa má začať podávať nasledujúci deň.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Brinzolamid/timolol Olikla u detí a dospievajúcich vo veku 0 až 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene a porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s liekom Brinzolamid/timolol Olikla alebo s timololom, 5 mg/ml očnými kvapkami, u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo poruchou funkcie obličiek. Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

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

Brinzolamid/timolol Olikla má byť používaný s opatrnosťou u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na podanie do oka.

Pacienti majú byť poučení, aby pred použitím dobre pretrepli fľašku. Po odstránení uzáveru pred použitím lieku odstráňte poistný krúžok, ak je uvoľnený.

Aby sa zabránilo kontaminácii špičky kvapkadla a suspenzie, je potrebné byť opatrný a špičkou kvapkadla fľašky sa nedotýkať očných viečok, okolitých oblastí alebo ďalších povrchov. Poučte pacientov, aby uchovávali fľašku pevne uzatvorenú, ak sa nepoužíva.

Ak sa používa viac ako jeden topický oftalmologický liek, lieky je potrebné podávať oddelene v rozpätí minimálne 5 minút. Očné masti sa podávajú ako posledné.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivenosť na iné betablokátory.
- Precitlivenosť na sulfónamidy (pozri časť 4.4).
- Reaktívne ochorenie dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo anamnéza bronchiálnej astmy alebo závažnej chronickej obštrukčnej choroby pľúc.
- Sinusová bradykardia, syndróm chorého sínusu, sinoatriálna blokáda, druhý alebo tretí stupeň atrioventrikulárneho bloku nekontrolovaného kardiostimulátorom. Zjavné zlyhanie srdca, kardiogénny šok.
- Závažná alergická rinitída.
- Hyperchloremická acidóza (pozri časť 4.2).
- Závažná porucha funkcie obličiek.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systémové účinky

- Brinzolamid a timolol sa absorbujú systémovo. V dôsledku liečiva s beta-adrenergickým blokujúcim účinkom, timololu, sa môžu vyskytovať rovnaké typy kardiovaskulárnych, pulmonálnych a iných nežiaducich účinkov pozorovaných pri systémových beta-adrenergických blokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich účinkov po topickom očnom podaní je nižší než pri systémovom podaní. Za účelom zníženia systémovej absorpcie pozri časť 4.2.

- U pacientov používajúcich Brinzolamid/timolol Olikla, keďže sa absorbuje systémovo, sa môžu vyskytnúť hypersenzitívne reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), hlásené u derivátov sulfónamidov. 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, Brinzolamid/timolol Olikla sa má okamžite vysadiť.

Ochorenia srdca

U pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami (napr. ischemická choroba srdca, Prinzmetalova angína a srdcové zlyhávanie) a hypotenziou sa má liečba betablokátormi kriticky zhodnotiť a má sa zvážiť liečba inými liečivami. U pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami majú byť sledované prejavy zhoršenia týchto chorôb a nežiaduce účinky.

Vzhľadom na negatívny účinok na čas vedenia vzruchu, je potrebné podávať betablokátory obozretne u pacientov s prvým stupňom srdcovej blokády.

Cievne ochorenia

Pacienti so závažnými periférnymi cirkulačnými poruchami/ochoreniami (t. j. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) majú byť liečení opatrne.

Hypertyreóza

Betablokátory môžu maskovať aj prejavy hypertyreózy.

Svalová slabosť

Beta-adrenergické blokujúce lieky boli hlásené ako potenciálne vyvolávajúce svalovú slabosť s určitými myastenickými príznakmi (napr. diplopia, ptóza a celková slabosť).

Ochorenia dýchacej sústavy

Respiračné reakcie vrátane smrti v dôsledku bronchospazmu u pacientov s astmou boli hlásené po podaní niektorých oftalmických betablokátorov. Brinzolamid/timolol Olikla sa má používať opatrne u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou (COBPOCH) a len vtedy, ak potenciálny prínos prevažuje potenciálne riziko.

Hypoglykémia/diabetes

Betablokátory majú byť podávané obozretne pacientom, u ktorých sa vyskytuje spontánna hypoglykémia alebo pacientom s labilným diabetom, pretože betablokátory môžu maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Poruchy acidobázickej rovnováhy

Brinzolamid/timolol Olikla obsahuje brinzolamid, sulfónamid. Rovnaké typy nežiaducich účinkov, ktoré sú pripisované sulfónamidom, sa môžu vyskytovať pri topickom podávaní. Pri perorálnych inhibítoroch karboanhydrázy boli hlásené acidobázické poruchy. Tento liek sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože je možné nebezpečenstvo metabolickej acidózy. Ak sa vyskytnú prejavy závažných reakcií alebo hypersenzitivity, prerušte používanie tohto lieku.

Mentálna bdelosť

Perorálne inhibítory karboanhydrázy môžu narušiť schopnosť vykonávať úlohy vyžadujúce mentálnu bdelosť a/alebo fyzickú koordináciu. Brinzolamid/timolol Olikla je absorbovaný systémovo a to sa môže vyskytnúť pri topickom podaní.

Anafylaktické reakcie

Pri používaní betablokátorov pacienti s anamnézou atopie alebo s anamnézou závažnej anafylaktickej reakcie na rozmanité alergény môžu viac reagovať na opakovanú expozíciu takýmto alergénom a nemusia reagovať na zvyčajné dávky adrenalínu použité na liečbu anafylaktických reakcií.

Odlúpenie cievovky

Odlúpenie cievovky bolo hlásené pri podaní terapie blokujúcej tvorbu komorového moku (napr. timolol, acetazolamid) po filtračných procedúrach.

Chirurgická anestézia

Beta-blokujúce oftalmologické prípravky môžu blokovať systémové beta-agonické účinky, napr. adrenalinu. Anestéziológ má byť informovaný, ak pacient dostáva timolol.

Súbežná terapia

Účinnok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémovej beta-blokády môžu byť zosilnené, keď bol timolol podávaný pacientom, ktorí už dostávali systémový betablokátor. Reakcia týchto pacientov sa má dôsledne sledovať. Použitie dvoch topických beta-adrenergických blokátorov alebo dvoch lokálnych inhibítorov karboanhydrázy sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Existuje potenciál prídavného účinku na známe systémové účinky inhibície karboanhydrázy u pacientov používajúcich perorálny inhibítor karboanhydrázy a Brinzolamid/timolol Olikla. Súbežné podávanie lieku Brinzolamid/timolol Olikla a perorálnych inhibítorov karboanhydrázy nebolo sledované v štúdiách a neodporúča sa (pozrite časť 4.5).

Účinky na oko

Existujú len obmedzené skúsenosti s liekom Brinzolamid/timolol Olikla pri liečbe pacientov s pseudoexfoliatívnym glaukómom alebo pigmentovým glaukómom. Je potrebné postupovať obozretne pri liečbe týchto pacientov a odporúča sa dôsledné monitorovanie vnútroočného tlaku.

Brinzolamid/timolol Olikla sa neskúmal u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom a jeho použitie sa u týchto pacientov neodporúča.

Oftalmické betablokátory môžu vyvolať suchosť očí. Pacientov s korneálnymi chorobami je potrebné liečiť obozretne.

Možná úloha brinzolamidu na funkciu endotelu rohovky sa neskúmala u pacientov s poškodenými rohovkami (predovšetkým u pacientov s nízkym počtom endotelových buniek). Konkrétne sa nerobili výskumy u pacientov, ktorí nosia kontaktné šošovky a odporúča sa starostlivé monitorovanie týchto pacientov pri používaní brinzolamidu, pretože inhibítory karboanhydrázy môžu ovplyvňovať hydratáciu rohovky. To môže viesť k dekompenzácii rohovky a vzniku edému a nosenie kontaktných šošoviek môže predstavovať zvýšené riziko pre rohovku. Odporúča sa starostlivé monitorovanie pacientov s poškodenými rohovkami, ako sú pacienti s diabetom mellitus alebo s dystrofiou rohovky.

Pri používaní kontaktných šošoviek sa má Brinzolamid/timolol Olikla používať so starostlivým sledovaním (pozri nižšie „Benzalkónium-chlorid“).

Benzalkónium-chlorid

Brinzolamid/timolol Olikla obsahuje benzalkónium-chlorid. Bolo hlásené, že benzalkónium-chlorid spôsobuje podráždenie očí, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Liek sa musí používať s opatnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. V prípade dlhodobého použitia musia byť pacienti monitorovaní. Je známe, že môže zmeniť farbu mäkkých kontaktných šošoviek. Je potrebné zamedziť kontaktu s mäkkými kontaktnými šošovkami. Pacienti musia byť poučení, aby si pred aplikáciou lieku Brinzolamid/timolol Olikla vybrali kontaktné šošovky a počkali 15 minút po instilácii dávky predtým, ako si ich znova vložia.

Benzalkónium-chlorid spôsobuje bodkovitú keratopatiu a/alebo toxickú ulceratívnu keratopatiu. Pri častom alebo dlhodobom používaní sa vyžaduje dôkladné sledovanie.

Porucha funkcie pečene

Brinzolamid/timolol Olikla sa má používať obozretne u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

4.5 Liekové a iné interakcie

S liekom Brinzolamid/timolol Olikla sa neuskutočnili žiadne špecifické liekové interakčné štúdie.

Brinzolamid/timolol Olikla obsahuje brinzolamid, inhibítor karboanhydrázy, a hoci sa podáva topicky, absorbuje sa systémovo. Hlásili sa poruchy acidobázickej rovnováhy pri perorálnych inhibítoroch karboanhydrázy. U pacientov, ktorým sa podáva Brinzolamid/timolol Olikla je potrebné vziať do úvahy možnosť interakcií.

Existuje potenciál aditívneho účinku na známe systémové účinky inhibície karboanhydrázy u pacientov užívajúcich perorálne inhibítor karboanhydrázy a očné kvapky obsahujúce brinzolamid. Súbežné podávanie očných kvapiek obsahujúcich brinzolamid a perorálnych inhibítorov karboanhydrázy sa neodporúča.

Izoenzy my cytochrómu P-450, zodpovedné za metabolizmus brinzolamidu, zahŕňajú CYP3A4 (hlavný), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Očakáva sa, že inhibítory CYP3A4, ako je ketokonazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir a troleandomycín, budú inhibovať metabolizmus brinzolamidu prostredníctvom CYP3A4. Odporúča sa obozretnosť, ak sa súbežne podávajú inhibítory CYP3A4. Avšak akumulácia brinzolamidu je nepravdepodobná, pretože hlavnou cestou je renálna eliminácia. Brinzolamid nie je inhibítorom izoenzymov cytochrómu P-450.

Existuje potenciál aditívnych účinkov, ktoré majú za následok hypotenziu a/alebo značnú bradykardiu, keď sa oftalmický roztok betablokátora podáva súbežne s perorálnymi blokátormi kalciového kanála, beta-adrenergickými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), náprstníkovými glykozidmi, parasympatomimetikami, guanetidínom.

Betablokátory môžu znížiť odpoveď na adrenalin používaný na liečenie anafylaktických reakcií. Zvláštna opatnosť je potrebná u pacientov s anamnézou atopie alebo anafylaxie (pozri časť 4.4).

Hypertenzná reakcia na náhle vysadenie klonidínu môže byť zosilnená pri používaní betablokátorov. Je potrebná opatnosť pri súbežnom užívaní tohto lieku s klonidínom.

Zosilnená systémová betablokáda (napr. znížená tepová frekvencia, depresia) sa hlásila počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom. Odporúča sa postupovať s opatnosťou.

Betablokátory môžu zvyšovať hypoglykemický účinok antidiabetických liekov. Beta-blokátory môžu maskovať prejavy a symptómy hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Príležitostne bola hlásená mydriáza ako dôsledok súbežného užitia oftalmických beta-blokátorov a adrenalinu (epinefrínu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú adekvátne údaje o použití oftalmického brinzolamidu a timololu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách so systémovo podávaným brinzolamidom preukázali reprodukčnú toxicitu, pozri časť 5.3. Brinzolamid/timolol Olikla sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Za účelom zníženia systémovej absorpcie pozri časť 4.2.

Epidemiologické štúdie nepreukázali malformačné účinky, ale preukázali riziko retardácie vnútromaternicového rastu, ak sú betablokátory podávané perorálne. Okrem toho, prejavy a príznaky beta-blokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná úzkosť a hypoglykémia) boli pozorované u novorodencov, keď boli betablokátory podávané až do pôrodu. Ak sa Brinzolamid/timolol Olikla podáva až do pôrodu, novorodenec má byť starostlivo monitorovaný počas prvých dní života.

Dojčenie

Nie je známe, či sa oftalmicky podávaný brinzolamid vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali, že po perorálnom podaní dochádza k exkrécii brinzolamidu do materského mlieka, pozri časť 5.3.

Betablokátory sú vylučované do materského mlieka. Avšak nie je pravdepodobné, že by pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách boli v materskom mlieku prítomné dostatočné množstvá na vyvolanie klinických symptómov beta-blokády u dojčiat. Za účelom zníženia systémovej absorpcie pozri časť 4.2.

Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Brinzolamid/timolol Olikla sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré by hodnotili vplyv topického oftalmického podania lieku Brinzolamid/timolol Olikla na plodnosť u ľudí.

Predklinické údaje nepreukázali žiadne účinky brinzolamidu alebo timololu na mužskú alebo ženskú plodnosť po perorálnom podaní. Pri užívaní lieku Brinzolamid/timolol Olikla sa nepredpokladajú žiadne účinky na mužskú alebo ženskú plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Brinzolamid/timolol Olikla má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Dočasné rozmazané videnie alebo iné zrakové poruchy môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa po instilácii objaví rozmazané videnie, pacient musí pred vedením vozidla alebo obsluhovaním stroja počkať, pokiaľ sa mu zrak nevyjasní.

Inhibítory karboanhydrázy môžu oslabovať schopnosť vykonávať úlohy vyžadujúce mentálnu bdelosť a/alebo fyzickú koordináciu (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách boli najčastejšími nežiaducimi reakciami rozmazané videnie, podráždenie očí a bolesť oka, vyskytujúce sa u približne 2 % až 7 % pacientov.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené počas klinických štúdií a v rámci hlásení po uvedení lieku Brinzolamid/timolol Olikla a jednotlivých zložiek brinzolamidu a timololu na trh. 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 $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (nie je možné ich stanoviť z dostupných údajov). V rámci každého zoskupenia frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky uvedené zostupne, vzhľadom na ich závažnosť.

Klasifikácia orgánových systémov	Preferovaný výraz podľa MedDRA
<i>Infekcie a nákazy</i>	<u>Neznáme</u> : nazofaryngitída ³ , faryngitída ³ , sínusitída ³ , rinitída ³
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	<u>Menej časté</u> : znížený počet bielych krviniek ¹ <u>Neznáme</u> : znížený počet červených krviniek ³ , zvýšená hladina chloridu v krvi ³
<i>Poruchy imunitného systému</i>	<u>Neznáme</u> : anafylaxia ² , anafylaktický šok ¹ , systémové alergické reakcie vrátane angioedému ² , lokalizovaná a generalizovaná vyrážka ² , precitlivenosť ¹ , urtikária ² , pruritus ²

<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	<u>Neznáme</u> : hypoglykémia ²
<i>Psychické poruchy</i>	<u>Zriedkavé</u> : insomnie ¹ <u>Neznáme</u> : halucinácie ² , depresia ¹ , strata pamäte ² , apatia ³ , depresívna nálada ³ , znížené libido ³ , nočné mory ^{2,3} , nervozita ³
<i>Poruchy nervového systému</i>	<u>Časté</u> : dysgeúzia ¹ <u>Neznáme</u> : cerebrálna ischémia ² , cerebrovaskulárna príhoda ² , synkopa ² , zhoršenie prejavov a príznakov myasténie gravis ² , somnolencia ³ , motorická dysfunkcia ³ , amnézia ³ , porucha pamäte ³ , parestézia ^{2,3} , tremor ³ , hypoestézia ³ , ageúzia ³ , závraty ¹ , bolesť hlavy ¹
<i>Poruchy oka</i>	<u>Časté</u> : bodkovitá keratitída ¹ , rozmazané videnie ¹ , bolesť oka ¹ , podráždenie oka ¹ <u>Menej časté</u> : keratitída ^{1,2,3} , suché oko ¹ , prítomnosť vitálneho škvrnitého sfarbenia rohovky ¹ , výtok z oka ¹ , očný pruritus ¹ , pocit cudzieho telieska v očiach ¹ , očná hyperémia ¹ , spojkovká hyperémia ¹ <u>Zriedkavé</u> : erózia rohovky ¹ , žiara v prednej očnej komore ¹ , fotofóbia ¹ , zvýšené slzenie ¹ , sklérová hyperémia ¹ , erytém očného viečka ¹ , tvorba chrást na očných viečkach ¹ <u>Neznáme</u> : zvýšený pomer pohárikov/diskov očného nervu ³ , odlupovanie cievky po filtračnej operácii ² (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), keratopatia ³ , defekt epitelu rohovky ³ , porucha epitelu rohovky ³ , zvýšený vnútroočný tlak ³ , očný depozit ³ , zafarbenie rohovky ³ , edém rohovky ³ , znížená citlivosť rohovky ² , konjunktivitída ³ , meibomianitída ³ , diplopia ^{2,3} , ťažkosti s videním v jasnom prostredí (glare efekt) ³ , fotopsia ³ , znížená zraková ostrosť ³ , poškodenie zraku ¹ , pterýgium ³ , očný diskomfort ³ , suchá keratokonjunktivitída ³ , hypoestézia oka ³ , sklérová pigmentácia ³ , subkonjunktiválna cysta ³ , porucha zraku ³ , opuch oka ³ , očná alergia ³ , madaróza ³ , porucha očného viečka ³ , edém očného viečka ¹ , ptóza ²
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	<u>Neznáme</u> : závrat ³ , tinitus ³
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	<u>Časté</u> : znížená srdcová frekvencia ¹ <u>Neznáme</u> : zástava srdca ² , zlyhanie srdca ² , kongestívne zlyhávanie srdca ² , atrioventrikulárny blok ² , kardiorespiračná tieseň ³ , angína pectoris ³ , bradykardia ^{2,3} , nepravidelný srdcový pulz ³ , arytmia ^{2,3} , palpitácie ^{2,3} , tachykardia ³ , zvýšený srdcový pulz ³ , bolesť v hrudníku ² , edém ²
<i>Poruchy ciev</i>	<u>Menej časté</u> : znížený krvný tlak ¹ <u>Neznáme</u> : hypotenzia ² , hypertenzia ³ , zvýšený krvný tlak ¹ , Raynaudov fenomén ² , studené ruky a nohy ²
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	<u>Menej časté</u> : kašeľ ¹ <u>Zriedkavé</u> : orofaryngálna bolesť ¹ , rinorea ¹ <u>Neznáme</u> : bronchospazmus ² (najmä u pacientov s existujúcim bronchospastickým ochorením), dyspnoe ¹ , astma ³ , epistaxa ¹ , bronchiálna hyperaktivita ³ , podráždenie hrdla ³ , nazálna kongescia ³ , kongescia horných dýchacích ciest ³ , tečenie z nosa ³ , kýchanie ³ , sucho v nose ³

<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	<u>Neznáme</u> : vracanie ^{2,3} , bolesť v hornej časti brucha ¹ , abdominálna bolesť ² , hnačka ¹ , sucho v ústach ¹ , nauzea ¹ , ezofagitída ³ , dyspepsia ^{2,3} , abdominálny diskomfort ³ , žalúdočný diskomfort ³ , častá stolica ³ , gastrointestinálna porucha ³ , orálna hypoestézia ³ , orálna parestézia ³ , flatulencia ³
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	<u>Neznáme</u> : abnormálne pečeňové testy ³
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	<u>Neznáme</u> : Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4), urtikária ³ , makulo-papulózna vyrážka ³ , generalizovaný pruritus ³ , napätá koža ³ , dermatitída ³ , alopecia ¹ , psoriatická vyrážka alebo exacerbácia psoriázy ² , vyrážka ¹ , erytém ¹
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	<u>Neznáme</u> : myalgia ¹ , svalové spazmy ³ , artralgia ³ , bolesť chrbta ³ , bolesť v končatine ³
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	<u>Zriedkavé</u> : krv v moči ¹ <u>Neznáme</u> : renálna bolesť ³ , polakiúria ³
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	<u>Neznáme</u> : erektilná dysfunkcia ³ , sexuálna dysfunkcia ² , znížené libido ²
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	<u>Zriedkavé</u> : malátnosť ^{1,3} <u>Neznáme</u> : bolesť v hrudníku ¹ , bolesť ³ , únava ¹ , asténia ^{2,3} , hrudný diskomfort ³ , pocit nervozity ³ , podráždenosť ³ , periférny edém ³ , rezíduum lieku ³
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	<u>Menej časté</u> : zvýšená hladina draslíka v krvi ¹ , zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi ¹

¹ nežiaduce účinky pozorované pri požívaní kombinácie brinzolamid/timololu² ďalšie nežiaduce účinky pozorované pri používaní timololu v monoterapii³ ďalšie nežiaduce účinky pozorované pri používaní brinzolamidu v monoterapii

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Dysgeúzia (trpká alebo nezvyčajná chuť v ústach po instilácii) bola často uvádzaným systémovým nežiaducim účinkom spojeným s používaním kombinácie brinzolamid/timololu počas klinických skúšaní. Toto je pravdepodobne spôsobené prechodom očných kvapiek do nosohltanu cez nazolakrimálny kanál a možno to prisúdiť brinzolamidu. Nazolakrimálna oklúzia alebo mierne privretie očného viečka po instilácii môže napomôcť pri znížení výskytu tohto účinku (pozri časť 4.2).

Brinzolamid/timolol Olikla obsahuje brinzolamid, ktorý je sulfónamidovým inhibítorom karboanhydrázy so systémovou absorpciou. Gastrointestinálne účinky, účinky na nervový systém, hematologické, renálne a metabolické účinky sú vo všeobecnosti spojené so systémovými inhibítormi karboanhydrázy. Rovnaký typ nežiaducich účinkov, aký je možné pripísať perorálnym inhibítormi karboanhydrázy, sa môže vyskytovať pri topickom podávaní.

Timolol je absorbovaný do systémového obehu. To môže spôsobiť podobné nežiaduce účinky, aké boli pozorované pri systémových betablokátoroch. Uvedené nežiaduce účinky zahŕňajú reakcie, ktoré sa pozorujú v rámci triedy oftalmických betablokátorov. Ďalšie nežiaduce účinky spojené s použitím jednotlivých zložiek, ktoré sa môžu prípadne objaviť pri použití lieku Brinzolamid/timolol Olikla, sú uvedené v tabuľke vyššie. Výskyt systémových nežiaducich účinkov po topickom oftalmickom podaní je nižší než pri systémovom podávaní. Za účelom zníženia systémovej absorpcie pozri časť 4.2.

Pediatrická populácia

Brinzolamid/timolol Olikla sa neodporúča na použitie u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov z dôvodu nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti.

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

V prípade náhodného požitia môžu byť príznaky z predávkovania betablokátormi bradykardia, hypotenzia, srdcové zlyhanie a bronchospazmus.

Ak nastane predávkovanie očnými kvapkami Brinzolamid/timolol Olikla, liečba musí byť symptomatická a podporná. Vzhľadom na brinzolamid môže nastať elektrolytická nerovnováha, rozvoj stavu acidózy a možné účinky na centrálny nervový systém. Je potrebné monitorovať hladiny elektrolytov v sére (predovšetkým draslíka) a pH-hodnoty v krvi. Štúdie ukázali, že dialýza timololu nie je jednoduchá.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, Antiglaukomatiká a miotiká, Betablokátory
ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

Brinzolamid/timolol Olikla obsahuje dve liečivá: brinzolamid a timolólium-hydrogenmaleát. Tieto dve zložky znižujú zvýšený IOP primárne znížením sekrécie komorového moku, avšak vykonávajú to rozličným mechanizmom účinku. Kombinovaný účinok týchto dvoch liečiv má za následok ďalšie zníženie IOP, v porovnaní so samotnou jednou alebo druhou zloženinou.

Brinzolamid je silným inhibítorom ľudskej karboanhydrázy II (CA-II), predominantným izoenzymom v oku. Inhibícia karboanhydrázy v ciliárnom telese oka znižuje sekréciu komorového moku, pravdepodobne spomalením tvorby hydrogenuhlíčitánových iónov s následným znížením transportu sodíka a tekutiny.

Timolol je neselektívnym adrenergickým blokátorom, ktorý nevykazuje vnútornú sympatomimetickú, priamu myokard-tlmiacu alebo membránu-stabilizujúcu aktivitu. Tonografické a fluorofotometrické štúdie u človeka naznačili, že jeho predominantný účinok je spojený so znížením tvorby komorového moku a miernym zvýšením uľahčenia vytekania.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

V dvanásťmesačnom, kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo s očnou hypertenziou, ktorí by podľa názoru skúšajúcich mohli mať osoh z kombinovanej terapie a ktorí mali základnú hodnotu priemerného vnútroočného tlaku 25 až 27 mmHg, účinok na priemerné zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní kombinácie brinzolamid/timolol dvakrát denne predstavoval 7 až 9 mmHg. Non-inferiorita kombinácie brinzolamid/timolol v porovnaní s dorzolamidom 20 mg/ml + timololom 5 mg/ml v priemernom znížení vnútroočného tlaku bola demonštrovaná počas všetkých časových úsekoch pri všetkých vyšetreniach.

V šesťmesačnej, kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo s očnou hypertenziou a priemernou začiatočnou hodnotou vnútroočného tlaku 25 až 27 mmHg, účinok na priemerné zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní kombinácie brinzolamid/timolol dvakrát denne predstavoval 7 až 9 mmHg a bol až o 3 mmHg lepší než účinok brinzolamidu 10 mg/ml, podávaného dvakrát denne a až o 2 mmHg lepší než účinok timololu 5 mg/ml, podávaného dvakrát denne. Pozorovalo sa štatisticky lepšie zníženie priemerného vnútroočného tlaku v porovnaní ako

s brinzolamidom, tak aj s timololom vo všetkých časových úsekoch a vyšetreniach v priebehu celej štúdie.

V troch kontrolovaných klinických skúšaní boli očné ťažkosti po instilácii kombinácie brinzolamid/timololu signifikantne nižšie než po instilácii dorzolamidu 20 mg/ml + timololu 5 mg/ml.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po topickom očnom podaní sa brinzolamid a timolol absorbujú cez rohovku a do systémového obehu. Vo farmakokinetickej štúdii sa zdravým osobám perorálne podával brinzolamid (1 mg) dvakrát denne počas 2 týždňov, aby sa skrátil čas na dosiahnutie ustáleného stavu pred začatím podávania kombinácie brinzolamid/timolol. Po podávaní kombinácie brinzolamid/timolol dvakrát denne počas 13 týždňov predstavovala koncentrácia brinzolamidu v červených krvinkách (*Red Blood Cell*, RBC) priemerne $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, v 4. týždni, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ v 10. týždni a $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ v 15. týždni, čo naznačovalo, že sa udržiaval ustálený stav koncentrácií brinzolamidu v červených krvinkách.

Pri ustálenom stave boli po podávaní kombinácie brinzolamid/timolol priemerné hodnoty C_{max} a AUC_{0-12h} timololu v plazme o 27 % a 28 % nižšie (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; AUC_{0-12h}: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$) v porovnaní s podávaním timololu 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; AUC_{0-12h}: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). Nižšia systémová expozícia timololu po podaní brinzolamid/timololu nie je klinicky dôležitá. Po podaní kombinácie brinzolamid/timolol sa priemerná hodnota C_{max} timololu dosiahla po $0,79 \pm 0,45$ hodinách.

Distribúcia

Väzba brinzolamidu na plazmatické bielkoviny vykazuje stredné hodnoty (približne 60 %). Brinzolamid sa v červených krvinkách oddeľuje z dôvodu jeho vysokej afinity viazania sa k CA-II a v menšom rozsahu k CA-I. Jeho aktívny N-deetyl-metabolit sa taktiež akumuluje v červených krvinkách, kde sa primárne viaže ku CA-I. Afinita brinzolamidu a metabolitu ku RBC a tkanivu CA má za následok nízke koncentrácie v plazme.

Údaje distribúcie v očných tkanivách u králikov ukázali, že timolol sa môže merať v komorovom moku až do 48 hodín po podaní kombinácie brinzolamid/timolol. Pri ustálenom stave možno timolol stanoviť v ľudskej plazme počas 12 hodín po podaní kombinácie brinzolamid/timolol.

Biotransformácia

Metabolické dráhy pre metabolizmus brinzolamidu zahŕňajú N-dealkyláciu, O-dealkyláciu a oxidáciu jeho N-propylového bočného reťazca. N-deetyl-brinzolamid je hlavným metabolitom brinzolamidu, ktorý sa tvorí u človeka, a ktorý sa tiež viaže ku CA-I v prítomnosti brinzolamidu a akumuluje sa v červených krvinkách. *In vitro* štúdie ukázali, že metabolizmus brinzolamidu zahŕňa predovšetkým CYP3A4, ako aj najmenej štyri ďalšie izoenzy (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9).

Timolol sa metabolizuje prostredníctvom dvoch dráh. Jedna cesta poskytuje etanolamínový bočný reťazec na tiadiazolovom kruhu a druhá poskytuje etanolový bočný reťazec na morfolínovom dusíku a druhý podobný bočný reťazec s karbonylovou skupinou na dusíku. Metabolizmus timololu je primárne sprostredkovaný cez CYP2D6.

Eliminácia

Brinzolamid sa primárne vylučuje renálnou exkréciou (približne 60 %). Asi 20 % z dávky sa vylučuje v moči ako metabolit. Brinzolamid a N-deetyl-brinzolamid sú hlavnými zložkami, ktoré sa našli v moči spolu so stopovými množstvami (< 1 %) N-demetoxypropyl- a O-demetyl-metabolitov.

Timolol a jeho metabolity sa primárne vylučujú obličkami. Približne 20 % dávky timololu sa vylučuje močom v nezmenenej forme a zvyšok sa vylučuje močom ako metabolity. Polčas rozpadu ($t_{1/2}$) timololu v plazme predstavuje 4,8 hodiny po podaní kombinácie brinzolamid/timolol.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Brinzolamid

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

Štúdie vývojovej toxicity u králikov s perorálnymi dávkami brinzolamidu do 6 mg/kg/deň (214-násobok odporúčanej dennej klinickej dávky 28 µg/kg/deň) nepreukázali žiaden vplyv na vývoj plodu, napriek signifikantnej toxicite pre matku. Podobné štúdie u potkanov mali za následok mierne zníženie osifikácie lebky a hrudnej kosti plodov u samíc, ktoré dostávali brinzolamid v dávkach 18 mg/kg/deň (642-násobok odporúčanej dennej klinickej dávky), avšak nie pri 6 mg/kg/deň. Tieto zistenia sa vyskytovali pri dávkach, ktoré spôsobovali metabolickú acidózu so znížením prírastku telesnej hmotnosti u samíc a znížením hmotnosti plodov. S dávkou súvisiace zníženie hmotnosti 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 nežiaduce účinky u potomstva predstavovala 5 mg/kg/deň.

Timolol

Predklinické údaje pre timolol získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a štúdií topického podráždenia oka neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity s timololom preukázali spomalenú fetálnu osifikáciu u potkanov bez nežiaducich účinkov na postnatálny vývoj (pri 50 mg/kg/deň alebo 3 500-násobku dennej klinickej dávky 14 µg/kg/deň) a zvýšenú fetálnu resorpciu u králikov (pri 90 mg/kg/deň alebo 6 400-násobku dennej klinickej dávky).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Benzalkónium-chlorid
Manitol (E421)
Karbomér
Edetát disodný
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov
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 fľaška z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE), s kvapkadlom z LDPE a uzáverom z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s obsahom 5 ml suspenzie.

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2023/01691-REG

Jedna 10 ml fľaška obsahuje približne 112 kvapiek.

Balenie obsahujúce 1, 3 alebo 6 flášíek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0130/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025