

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Brizadopt 10 mg/ml
očné suspenzné kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml suspenzie obsahuje 10 mg brinzolamidu.
Jedna kvapka obsahuje 0,27 mg brinzolamidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml suspenzie obsahuje 0,15 mg benzalkónium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné suspenzné kvapky
Biela až šedobiela homogénna suspenzia.

Osmolalita: 250 – 300 mOsmol/kg

pH: 7,3 – 7,7

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Brizadopt 10 mg/ml očné suspenzné kvapky je indikovaný na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku pri:

- očnej hypertenzii
- glaukóme s otvoreným uhlom

ako monoterapia pre dospelých pacientov bez odozvy na betablokátory alebo pre dospelých pacientov, u ktorých sú betablokátory kontraindikované alebo ako prídavná terapia ku betablokátorom alebo prostaglandínovým analógom (pozri tiež časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ak sa používa ako monoterapia alebo ako prídavná terapia, dávkuje sa jedna kvapka Brizadoptu 10 mg/ml do spojovkového vaku postihnutého oka (očí) dvakrát denne. Niektorí pacienti môžu mať lepšiu odozvu pri jednej kvapke trikrát denne.

Osobitné skupiny pacientov:

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Brizadopt 10 mg/ml sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene a preto sa u týchto pacientov neodporúča.

Brizadopt 10 mg/ml sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo u pacientov s hyperchloremickou acidózou. Keďže brinzolamid a jeho hlavný metabolit sa vylučujú najmä obličkami, Brizadopt 10 mg/ml je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri tiež časť 4.3).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Na použitie do oka.

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

Informujte pacientov, že pred použitím je potrebné fľaštičku dobre pretrepať. Ak je po odstránení uzáveru uvoľnený bezpečnostný krúžok, liek pred použitím odstráňte.

Aby sa zabránilo kontaminácii špičky kvapkadla a suspenzie je potrebné dbať na to, aby sa špička kvapkadla fľaše nedostala do kontaktu s očnými viečkami, okolitými oblasťami alebo inými povrchmi. Informujte pacientov, aby fľaštičku, ak sa nepoužíva, uchovávali pevne uzatvorenú.

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

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

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známa precitlivenosť na sulfónamidy (pozri tiež časť 4.4).
- Závažné poškodenie funkcie obličiek.
- Hyperchloremická acidóza

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systémové účinky

Brizadopt 10 mg/ml je sulfónamidový inhibítor karboanhydrázy a aj keď sa podáva lokálne, absorbuje sa systémovo. Pri lokálnom podávaní sa môžu vyskytovať rovnaké typy nežiaducich účinkov, aké spôsobujú sulfónamidy, ktoré zahŕňajú Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN). V čase predpisovania majú byť pacienti upozornení na prejavy a symptómy a majú byť starostlivo sledovaní kvôli kožným reakciám. Ak sa vyskytnú prejavy závažných reakcií alebo precitlivenosti, brinzolamid sa má okamžite vysadiť.

Pri perorálnom podávaní inhibítorov karboanhydrázy boli zaznamenané acido-bázické poruchy. Pacientom s rizikom poškodenia obličiek z dôvodu prípadného rizika metabolickej acidózy podávajte liek s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

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

Perorálne inhibítory karboanhydrázy môžu zhoršiť schopnosť vykonávať úlohy, ktoré si vyžadujú mentálnu pozornosť a/alebo fyzickú koordináciu. Brizadopt 10 mg/ml sa absorbuje systémovo a preto sa tieto príznaky môžu objavovať aj pri lokálnom podaní.

Súbežná liečba

Existuje možnosť prídavného účinku k známym systémovým účinkom inhibície karboanhydrázy u pacientov, ktorým sa perorálne podáva inhibítor karboanhydrázy a brinzolamid. Súčasné podávanie Brizadoptu 10 mg/ml a perorálnych inhibítorov karboanhydrázy nebolo skúmané a neodporúča sa (pozri tiež časť 4.5).

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

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

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

Benzalkónium-chlorid, ktorý sa bežne používa ako konzervačné činidlo pre oftalmologické prípravky, môže spôsobovať bodkovitú keratopatiu, a/alebo toxickú ulceratívnu keratopatiu. Pretože Brizadopt 10 mg/ml obsahuje benzalkónium-chlorid, vyžaduje sa prísne monitorovanie pri častom alebo predĺženom používaní u pacientov so syndrómom suchého oka alebo pri stavoch, pri ktorých je ohrozená rohovka.

Brizadopt 10 mg/ml sa neskúmal u pacientov, ktorí nosia kontaktné šošovky. Brizadopt 10 mg/ml obsahuje benzalkónium-chlorid, ktorý môže spôsobovať podráždenie oka a je známe, že odfarbuje mäkké kontaktné šošovky. Z tohto dôvodu je potrebné zamedziť kontakt s mäkkými kontaktnými šošovkami. Pacienti musia byť poučení, aby si pred použitím Brizadoptu 10 mg/ml vybrali kontaktné šošovky a po instilácii počkali najmenej 15 minút pred založením kontaktných šošoviek.

Možné spontánne účinky prejavujúce sa po prerušení terapie s brinzolamidom sa neskúmali; očakáva sa, že znižujúci účinok na vnútroočný tlak trvá počas 5 až 7 dní.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť brinzolamidu u dojčiat, detí a dospievajúcich vo veku 0 až 17 rokov nebola stanovená a jeho použitie sa u dojčiat, detí alebo mladistvých neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Špecifické štúdie interakcií s inými liekmi a Brizadoptom 10 mg/ml sa neuskutočnili. V klinických štúdiách sa brinzolamid používal spolu s prostaglandínovými analógmi a timololovými oftalmologickými prípravkami bez preukázania nežiaducich interakcií.

Vzťah medzi brinzolamidom a miotikami alebo adrenergnými agonistami sa počas prídavnej terapie glaukómu nehodnotil.

Brizadopt 10 mg/ml je inhibítorom karboanhydrázy a, i keď sa podáva lokálne, absorbuje sa systémovo. Pri perorálnom podávaní inhibítorov karboanhydrázy boli hlásené acidobázické poruchy. U pacientov, ktorým sa podáva Brizadopt 10 mg/ml sa musia vziať do úvahy možné interakcie.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o oftalmologickom použití brinzolamidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po systémovom podávaní (pozri tiež časť 5.3). Používanie Brizadoptu 10 mg/ml sa neodporúča gravidným ženám a ženám v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

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

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách, ktoré zahŕňali viac než 2732 pacientov liečených brinzolamidom ako monoterapiou alebo ako prídavnou terapiou k 5 mg/ml maleátu timololu, najčastejšie uvádzanými nežiaducimi reakciami spojenými s terapiou boli: porucha chuti (6,0 %) (horká alebo nezvyčajná chuť, pozri popis nižšie) a dočasné rozmazané videnie po instilácii (5,4 %), trvajúce od niekoľkých sekúnd po niekoľko minút (pozri tiež časť 4.7).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli zaznamenané pri očných kvapkách brinzolamidu a sú klasifikované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté

($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každého zoskupenia početnosti sú nežiaduce reakcie uvádzané v klesajúcom poradí závažnosti. Údaje o nežiaducich reakciách pochádzajú z klinických skúšaní a zo spontánnych správ po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Preferovaný výraz podľa databázy MedDRA (v15.1)
Infekcie a nákazy	<u>Menej časté</u> : nazofaryngitída, faryngitída, sínusitída <u>Neznáme</u> : rinitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Menej časté</u> : znížený počet červených krviniek, zvýšený obsah chloridov v krvi
Poruchy imunitného systému	<u>Neznáme</u> : hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Neznáme</u> : znížená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy	<u>Menej časté</u> : apatia, depresia, depresívna nálada, znížené libido, nočné mory, nervozita <u>Zriedkavé</u> : nespavosť
Poruchy nervového systému	<u>Menej časté</u> : porucha motoriky, amnézia, závrat, parestézia, bolesť hlavy <u>Zriedkavé</u> : zhoršenie pamäte, somnolencia <u>Neznáme</u> : triaška, hypoestézia, ageúzia
Poruchy oka	<u>Časté</u> : rozmazané videnie, podráždenie oka, bolesť oka, pocit cudzieho telesa v očiach, očná hyperémia <u>Menej časté</u> : erózia rohovky, keratitída, bodkovaná keratitída, keratopatiu, depozity v oku, škvrny na rohovke, poruchy epitelu rohovky, poruchy epitelu rohovky, zápal očného viečka, svrbenie oka, zápal spojoviek, opuch očí, meibomianitída, oslnenie, fotofóbia, suché oko, alergický zápal spojoviek, pterygium, pigmentácia skléry, astenopia, očné ťažkosti, neobvyklý pocit v oku, suchá keratokonjunktivitída, subkonjunktiválna cysta, prekrvenie spojoviek, svrbenie očných viečok, výtok z očí, chrastavenie okrajov očných viečok, zvýšené slzenie <u>Zriedkavé</u> : edém rohovky, dvojité videnie, znížená ostrosť videnia, fotopsia, znížená citlivosť oka, periorbitálny edém, zvýšený vnútroočný tlak, zvýšený pomer terča/disku optického nervu <u>Neznáme</u> : porucha rohovky, poruchy zraku, očná alergia, madaróza, porucha očného viečka, erytém očného viečka
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Zriedkavé</u> : tinnitus <u>Neznáme</u> : vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Menej časté</u> : kardiorepiračná tieseň, bradykardia, palpitácie, <u>Zriedkavé</u> : angina pectoris, nepravidelná srdcová činnosť <u>Neznáme</u> : arytmia, tachykardia, hypertenzia, zvýšený krvný tlak, zvýšená tepová frekvencia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Menej časté</u> : dýchavičnosť, krvácanie z nosa, orofaryngeálna bolesť, faryngolaryngeálna bolesť, podráždenie hrdla, syndróm kašľa horných dýchacích ciest, výtok z nosa, kýchanie <u>Zriedkavé</u> : bronchiálna hyperreaktivita, prekrvenie horných dýchacích ciest, upchaté dutiny, upchatý nos, kašeľ, sucho v nose <u>Neznáme</u> : astma
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Časté</u> : dysgeúzia <u>Menej časté</u> : ezofagitída, hnačka, nauzea, vracanie, dyspepsia, bolesť hornej časti brucha, abdominálny diskomfort, žalúdočný diskomfort, flatulencia, častá defekácia, gastrointestinálne poruchy, orálna hypoestézia, orálna parestézia, sucho v ústach
Poruchy pečene a žilových ciest	<u>Neznáme</u> : abnormálne výsledky pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Menej časté</u> : vyrážka, makulopapulárna vyrážka, napnutie pokožky <u>Zriedkavé</u> : žihľavka, alopecia, generalizovaný pruritus <u>Neznáme</u> : dermatitída, erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm

	(SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4).
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojovového tkaniva	<u>Menej časté</u> : bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia <u>Neznáme</u> : artralgia, bolesť v končatinách
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Menej časté</u> : bolesť obličiek <u>Neznáme</u> : polakiúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Menej časté</u> : erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Menej časté</u> : bolesť, nepríjemné pocity na hrudníku, únava, abnormálny pocit <u>Zriedkavé</u> : bolesť v hrudníku, pocit nervozity, asténia, podráždenosť <u>Neznáme</u> : periférny edém, nevoľnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	<u>Menej časté</u> : cudzie teliesko v oku

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Dysgeúzia (horká alebo nezvyčajná chuť v ústach po instilácii) bola najčastejšie uvádzanou systémovou nežiaducou reakciou spojenou s použitím brinzolamidu počas klinických skúšaní. Toto je pravdepodobne spôsobené prechodom očnej instilácie nosohltanom cez nazolakrimálny kanálik. Nazolakrimálna oklúzia alebo mierne privretie očných viečok po instilácii môže napomôcť pri znížení výskytu tohto účinku (pozri tiež časť 4.2).

Brizadopt 10 mg/ml je sulfónamidový inhibítor karboanhydrázy so systémovou absorpciou. Gastrointestinálne účinky, účinky na nervový systém, hematologické, renálne a metabolické účinky sú vo všeobecnosti spojené so systémovými inhibítormi karboanhydrázy. Pri lokálnom podávaní sa môže vyskytnúť rovnaký typ nežiaducich reakcií, ktorý zodpovedá perorálnym inhibítormi karboanhydrázy.

Neboli pozorované žiadne neočakávané nežiaduce reakcie s brinzolamidom, ak sa použil ako prídavná terapia k travoprostu. Nežiaduce reakcie zistené s prídavnou terapiou boli pozorované s každou účinnou látkou samotnou.

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Mechanizmus účinku

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

U pacientov, ktorí sa ešte nepodrobili liečbe na zníženie vnútroočného tlaku (10 pacientov), bola účinnosť brinzolamidu podobná ako sa predtým pozorovala u dospelých, s priemerným znížením vnútroočného tlaku od základnej línie, ktoré predstavovalo až 5 mmHg. U pacientov, ktorí užívali liek(y) na zníženie vnútroočného tlaku (22 pacientov), sa v skupine s podávaním brinzolamidu priemerný vnútroočný tlak mierne zvýšil od základnej línie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po lokálnom očnom podaní sa brinzolamid absorbuje do systémového obehu. Z dôvodu svojej vysokej afinity ku KA-II sa brinzolamid extenzívne distribuuje do erytrocytov a vykazuje dlhý polčas rozpadu v krvi (priemerne približne 24 týždňov). U ľudí sa tvorí metabolit N-desetyl-brinzolamid, ktorý sa taktiež viaže na KA a hromadí sa v erytrocytoch. Tento metabolit sa viaže na KA-I najmä v prítomnosti brinzolamidu. V plazme sú nízke koncentrácie ako brinzolamidu tak i N-desetyl-brinzolamidu a vo všeobecnosti sú pod limitmi kvantitatívneho stanovenia vzoriek ($<7,5$ ng/ml).

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

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

Nasýtenie erytrocytovej KA-II brinzolamidom sa dosiahlo v rozmedzí 4 týždňov (koncentrácia erytrocytov približne 20 μ M). N-desetyl-brinzolamid sa akumuloval v erytrocytoch na ustálený stav v rozmedzí 20-28 týždňov, pričom sa dosiahli koncentrácie v rozsahu 6-30 μ M. Inhibícia celkovej KA aktivity erytrocytov pri ustálenom stave bola približne 70-75%.

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

Koncentrácie N-desetyl-brinzolamidu v erythrocytoch sa zvyšovali a celková aktivita KA v erythrocytoch klesala so znižovaním klírensu kreatínu, ale koncentrácie brinzolamidu v erythrocytoch a aktivita KA-II zostávali nezmenené. Pri osobách s najvyšším stupňom poškodenia renálnej funkcie bola inhibícia aktivity celkovej KA väčšia, hoci priemerne predstavovala menej ako 90% pri ustálenom stave.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzalkónium-chlorid,
manitol (E421),
karbomér 974P,
edetát disodný,
chlorid sodný,
čistená voda,
kyselina chlorovodíková/hydroxid sodný (na úpravu pH)

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 sterilná fľaška z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) s vloženým sterilným LDPE kvapkadlom a sterilným bezpečnostným uzáverom z vysokohustotného polyetylénu (HDPE) s bezpečnostným prúžkom obsahuje 5 ml očných suspenzných kvapiek.

Škatuľka obsahuje jednu alebo tri 5 ml fľaštičky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0171/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. mája 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025