

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brinzolamid Olikla 10 mg/ml oční kapky, suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml suspenze obsahuje brinzolamidum 10 mg.
Jedna kapka obsahuje přibližně brinzolamidum 309 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jeden ml suspenze obsahuje přibližně 0,1 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, suspenze.

Bílá homogenní suspenze.
pH: 7,1–7,9.
Osmolalita: 270–320 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Brinzolamid Olikla je indikován ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku při:

- oční hypertenzi,
- glaukomu s otevřeným úhlem

jako monoterapie u dospělých pacientů nereagujících na betablokátory nebo u dospělých pacientů, u kterých jsou betablokátory kontraindikovány nebo jako adjuvantní terapie k betablokátorům nebo k analogům prostaglandinu (viz také bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pokud se přípravek používá jako monoterapie nebo adjuvantní terapie, dávkou je jedna kapka přípravku Brinzolamid Olikla do spojivkového vaku postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně. U některých pacientů se docílí lepší reakce při dávkování jedna kapka třikrát denně.

Zvláštní populace

Používání u starších pacientů

U starších pacientů není potřeba žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater a ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater nebyl brinzolamid hodnocen, a proto se u těchto pacientů jeho použití nedoporučuje.

Brinzolamid nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) nebo u pacientů s hyperchloremickou acidózou. Protože brinzolamid a jeho hlavní metabolit jsou vylučovány především ledvinami, je přípravek Brinzolamid Olikla u těchto pacientů kontraindikován (viz také bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost brinzolamidu u novorozenců, dětí a dospívajících ve věku 0–17 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1. Použití brinzolamidu u novorozenců, dětí a dospívajících se nedoporučuje.

Způsob podání

Oční podání.

Po instilaci se doporučuje nazolakrimální okluze nebo mírné zavření očního víčka. To může snížit systémovou absorpci léčivého přípravku podaného oční cestou a snížit tak systémové nežádoucí účinky.

Je třeba poučit pacienta, aby před použitím lahvičku dobře protřepal. Pokud je po sejmutí víčka bezpečnostní kroužek uvolněný, je třeba jej před použitím léčivého přípravku odstranit.

Aby se zamezilo kontaminaci hrotu kapátka a suspenze, je třeba dbát na to, aby se hrot kapátka lahvičky nedotkl očního víčka, přilehlých oblastí nebo jiných povrchů. Je třeba vysvětlit pacientům, že mají uchovávat lahvičku pevně uzavřenou v době, kdy se přípravek nepoužívá.

V případě, že má přípravek Brinzolamid Olikla nahradit jiný oční přípravek proti glaukomu, přeruší se podávání jiného přípravku a další den se začne podávat přípravek Brinzolamid Olikla.

Používá-li se více než jeden lokální oční léčivý přípravek, je třeba, aby byly jednotlivé přípravky podávány s odstupem nejméně 5 minut. Oční masti je třeba aplikovat jako poslední.

Pokud byla dávka vynechána, léčba má pokračovat další plánovanou dávkou. Dávka nemá překročit jednu kapku do postiženého oka (oči) třikrát denně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známá hypersenzitivita na sulfonamidy (viz také bod 4.4).
- Těžká porucha funkce ledvin.
- Hyperchloremická acidóza.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky

Brinzolamid je sulfonamidový inhibitor karboanhydrázy, a i když je podáván lokálně, dochází k systémové absorpci. U lokálního podání se mohou vyskytnout stejné typy nežádoucích účinků, které jsou známy u sulfonamidů. Pokud se vyskytnou známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, používání tohoto přípravku přerušte.

Po perorálním podání inhibitorů karboanhydrázy byly hlášeny poruchy acidobazické rovnováhy. U pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin používejte přípravek s opatrností z důvodu rizika metabolické acidózy (viz bod 4.2).

Brinzolamid nebyl hodnocen u předčasně narozených dětí (méně než 36 týdnů gestačního vývoje) a

u dětí ve věku do jednoho týdne. Pacienti s významnou nezralostí nebo s abnormalitami ledvinových tubulů by měli dostávat brinzolamid pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu vzhledem k možnému riziku metabolické acidózy.

Perorální inhibitory karboanhydrázy mohou zhoršit schopnost vykonávat úkony vyžadující mentální pozornost a/nebo koordinaci pohybů. Brinzolamid je absorbován systémově, a proto k tomu může docházet i při lokálním podání.

Souběžná terapie

U pacientů užívajících současně perorální inhibitory karboanhydrázy a brinzolamid může dojít ke kumulaci známých systémových účinků inhibitorů karboanhydrázy. Současné užívání perorálních inhibitorů karboanhydrázy a brinzolamidu nebylo dosud hodnoceno a nedoporučuje se (viz také bod 4.5).

Brinzolamid byl primárně hodnocen při současném podávání timololu v průběhu adjuvantní terapie glaukomu. Dále byl hodnocen účinek brinzolamidu na snížení nitroočního tlaku při adjuvantní terapii s analogem prostaglandinu travoprostem. Nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje o použití brinzolamidu jako adjuvantní terapie k travoprostu (viz také bod 5.1).

S léčbou pacientů trpících pseudoexfoliativním glaukomem nebo pigmentovým glaukomem existují u brinzolamidu pouze omezené zkušenosti. Těmto pacientům má být věnována zvýšená pozornost a doporučuje se časté měření nitroočního tlaku. Brinzolamid nebyl hodnocen u pacientů trpících glaukomem s úzkým úhlem a jeho použití se u těchto pacientů nedoporučuje.

U pacientů s poškozením rohovky (především u pacientů s malým počtem endoteliálních buněk) nebyl zjišťován možný účinek brinzolamidu na endoteliální funkci rohovky. Konkrétně nebyl sledován

účinek u pacientů s kontaktními čočkami, a tak se při podávání brinzolamidu doporučuje pečlivé monitorování těchto pacientů, protože inhibitory karboanhydrázy mohou ovlivnit hydrataci rohovky a nošení kontaktních čoček by mohlo zvýšit riziko poškození rohovky. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů s poškozením rohovky, jako jsou pacienti s diabetem mellitem nebo s dystrofií rohovky.

Benzalkonium-chlorid, běžně používaná konzervační látka v oftalmologických přípravcích, byl hlášen jako příčina onemocnění keratitis punctata a/nebo toxické ulcerózní keratopatie. Protože přípravek Brinzolamid Olikla benzalkonium-chlorid obsahuje, je nezbytné pečlivé monitorování, pokud je často nebo dlouhodobě používán u pacientů trpících příznaky suchých očí nebo u pacientů s funkcí rohovky.

U pacientů nosících kontaktní čočky nebyl brinzolamid hodnocen. Přípravek Brinzolamid Olikla obsahuje benzalkonium-chlorid, který může způsobit podráždění oka a o němž je známo, že způsobuje změnu barvy měkkých kontaktních čoček. Měkké kontaktní čočky nemají přijít s přípravkem do styku. Pacienti musejí být instruováni, aby po instilaci přípravku Brinzolamid Olikla vyčkali alespoň 15 minut a teprve pak nasadili kontaktní čočky zpět do oka.

Případný účinek po vysazení brinzolamidu nebyl hodnocen; předpokládá se, že účinek na snížení nitroočního tlaku přetrvává po dobu 5–7 dnů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost brinzolamidu u novorozenců, dětí a dospívajících ve věku 0–17 let nebyly stanoveny, a proto se jeho použití u novorozenců, dětí a dospívajících nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí brinzolamidu s jinými léčivými přípravky.

V klinických studiích byl brinzolamid používán současně s analogy prostaglandinu a s očními přípravky obsahujícími timolol, aniž by byly zaznamenány nežádoucí účinky. V průběhu adjuvantní terapie glaukomu nebyla hodnocena spojitost mezi brinzolamidem a miotiky nebo adrenergními agonisty.

Brinzolamid je inhibitor karboanhydrázy, a ačkoliv je podáván lokálně, je absorbován systémově. V souvislosti s perorálními inhibitory karboanhydrázy byly hlášeny poruchy acidobazické rovnováhy. U pacientů používajících brinzolamid musí být zvážen potenciál k možným interakcím.

Izoenzymy cytochromu P-450 odpovědné za metabolismus brinzolamidu jsou CYP3A4 (hlavní), CYP2A6, CYP2C8 a CYP2C9. Předpokládá se, že inhibitory CYP3A4, jako jsou ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir a troleandomycin, budou metabolismus brinzolamidu prostřednictvím CYP3A4 inhibovat. Pokud jsou inhibitory CYP3A4 podávány současně s brinzolamidem, doporučuje se opatrnost. Kumulace brinzolamidu je však nepravděpodobná, protože vylučování probíhá především ledvinami. Brinzolamid není inhibitorem izoenzymů cytochromu P-450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o očním podávání brinzolamidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podání (viz také bod 5.3).

Podávání brinzolamidu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se brinzolamid/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka po lokálním očním podání. Studie na zvířatech prokázaly vylučování minimálního množství brinzolamidu do mateřského mléka po perorálním podání.

Riziko pro kojene novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Brinzolamid Olikla.

Fertilita

Studie s brinzolamidem na zvířatech neprokázaly žádný účinek na fertilitu. Nebyly provedeny studie hodnotící účinek brinzolamidu při lokálním očním podání na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Brinzolamid má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přechodně rozmazané vidění nebo jiné poruchy vidění mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz také bod 4.8). Pokud dojde po vkapání přípravku k rozmazanému vidění, musí pacient počkat s řízením nebo s používáním strojů, dokud se vidění neupraví.

Perorální inhibitory karboanhydrázy mohou zhoršit schopnost vykonávat úkony vyžadující duševní bdělost a/nebo koordinaci pohybů (viz také body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích, které zahrnovaly 2 732 pacientů léčených brinzolamidem podávaným v monoterapii nebo jako adjuvantní terapie k timolol-maleinátu 5 mg/ml, byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s léčbou: dysgeuzie (6,0 %) (hořká nebo neobvyklá chuť, viz popis níže) a přechodně rozmazané vidění (5,4 %) po instilaci, trvající od několika sekund až po několik minut (viz také bod 4.7).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při použití brinzolamidu o koncentraci 10 mg/ml ve formě očních kapek, suspenze a byly rozříděny do skupin podle následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Informace o nežádoucích účincích byly získány z klinických studií a ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh.

Třída orgánových systémů	Terminologie MedDRA (v. 15.1)
Infekce a infestace	<u>Méně časté:</u> nazofaryngitida, faryngitida, sinusitida <u>Není známo:</u> rinitida
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Méně časté:</u> snížení počtu erytrocytů, zvýšení koncentrace chloridů v krvi
Poruchy imunitního systému	<u>Není známo:</u> hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Není známo:</u> snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	<u>Méně časté:</u> apatie, deprese, depresivní nálada, snížení libida, noční můry, nervozita <u>Vzácné:</u> insomnie
Poruchy nervového systému	<u>Méně časté:</u> motorická dysfunkce, amnézie, závrať, parestezie, bolest hlavy <u>Vzácné:</u> porucha paměti, somnolence <u>Není známo:</u> třes, hypestezie, ageuzie
Poruchy oka	<u>Časté:</u> rozmazané vidění, podráždění oka, bolest oka, pocit cizího tělíska v oku, oční hyperemie <u>Méně časté:</u> eroze rohovky, keratitida, keratitis punctata, keratopatie, depozita v oku, skvrny na rohovce, defekt epitelu rohovky, onemocnění rohovkového epitelu, blefaritida, svědění oka, konjunktivitida, otok oka, meibomianitida, oslnění, fotofobie, příznaky suchých očí, alergická konjunktivitida, pterygium, pigmentace skléry, astenopie, oční diskomfort, abnormální pocit v oku, keratoconjunctivitis sicca, subkonjunktivální cysta, hyperemie spojivky, svědění očních víček, výtok z oka, tvorba krust v okrajích víček, nadměrné slzení <u>Vzácné:</u> edém rohovky, diplopie, snížení zrakové ostroty, fotopsie, hypestezie oka, periorbitální edém, zvýšení nitroočního tlaku, zvýšení poměru pohárku/terče zrakového nervu <u>Není známo:</u> onemocnění rohovky, porucha vidění, oční alergie, madaróza, onemocnění očního víčka, erytém očního víčka
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Vzácné:</u> tinitus <u>Není známo:</u> vertigo
Srdeční poruchy	<u>Méně časté:</u> kardiorespirační distres, bradykardie, palpitace <u>Vzácné:</u> angina pectoris, nepravidelnost srdečního rytmu <u>Není známo:</u> arytmie, tachykardie, hypertenze, zvýšení krevního tlaku, snížení krevního tlaku, zrychlení srdeční frekvence

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Méně časté:</u> dyspnoe, epistaxe, orofaryngeální bolest, faryngolaryngeální bolest, podráždění v krku, syndrom kašle z horních cest dýchacích, rinorea, kýchání <u>Vzácné:</u> bronchiální hyperaktivita, kongesce sliznice horních cest dýchacích, kongesce sliznice vedlejších nosních dutin, nazální kongesce, kašel, sucho v nose <u>Není známo:</u> astma
Gastrointestinální poruchy	<u>Časté:</u> dysgeuzie <u>Méně časté:</u> ezofagitida, diarea, nauzea, zvracení, dyspepsie, bolest v horní části břicha, břišní diskomfort, žaludeční diskomfort, flatulence, zvýšená střevní motilita, gastrointestinální onemocnění, orální hypestezie, orální parestezie, sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Není známo:</u> abnormální testy funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<u>Méně časté:</u> vyrážka, makulopapulózní vyrážka, napnutí kůže <u>Vzácné:</u> kopřivka, alopecie, svědění celého těla <u>Není známo:</u> dermatitida, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<u>Méně časté:</u> bolest zad, svalové spasmy, myalgie <u>Není známo:</u> artralgie, bolest končetiny
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Méně časté:</u> bolest ledvin <u>Není známo:</u> polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Méně časté:</u> erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Méně časté:</u> bolest, diskomfort na hrudi, únava, neobvyklý pocit <u>Vzácné:</u> bolest na hrudi, pocit nervozity, astenie, podrážděnost <u>Není známo:</u> periferní edém, malátnost
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<u>Méně časté:</u> cizí tělísko v oku

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dysgeuzie (hořká nebo neobvyklá chuť v ústech po instilaci) byla nejčastěji hlášeným systémovým nežádoucím účinkem spojeným s použitím brinzolamidu v průběhu klinických studií. Je pravděpodobně vyvolána pasáží očních kapek slznými kanálky do nosohltanu. Snížení výskytu tohoto účinku může napomoci nazolakrimální okluze nebo lehké zavření víčka po instilaci (viz také bod 4.2).

Brinzolamid je sulfonamidový inhibitor karboanhydrázy se systémovou absorpcí. Gastrointestinální účinky, účinky na nervový systém, hematologické účinky, renální a metabolické účinky jsou obecně spojeny se systémovými inhibitory karboanhydrázy. Stejný typ nežádoucích účinků, které lze připsat perorálním inhibitorům karboanhydrázy, se může vyskytnout i při lokálním podání.

Při použití brinzolamidu jako adjuvantní terapie k travoprostu nebyly hlášeny žádné neočekávané nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky zjištěné při adjuvantní terapii byly pozorovány u každé z léčivých látek podávané samostatně.

Pediatrická populace

V malých krátkodobých klinických studiích bylo zjištěno, že u zhruba 12,5 % pediatrických pacientů došlo k nežádoucím účinkům, přičemž u většiny z nich se jednalo o lokální nezávažné účinky na oko, jako jsou hyperemie spojivky, podráždění oka, výtok z oka a nadměrné slzení (viz také bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Léčba má být symptomatická a podpůrná. Může dojít k elektrolytové dysbalanci, k rozvoji acidózy a k možným účinkům na nervový systém. Je třeba monitorovat hladiny sérových elektrolytů (především draslíku) a hodnoty pH krve.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatika a miotika, inhibitory karboanhydrázy.
ATC kód: S01EC04.

Mechanismus účinku

Karboanhydráza (CA) je enzym nacházející se v mnoha tělesných tkáních včetně oka. Karboanhydráza katalyzuje reverzibilní reakci zahrnující hydrataci oxidu uhličitého a dehydrataci kyseliny uhličitě.

Inhibice karboanhydrázy v ciliárních výběžcích oka snižuje sekreci komorové vody pravděpodobně tím, že zpomaluje tvorbu hydrogenuhličitanových iontů s následnou redukcí transportu sodíku a tekutin. Výsledkem je snížení nitroočního tlaku (NOT), který je hlavním rizikovým faktorem patogeneze poškození optického nervu a glaukomatózní ztráty zrakového pole. Brinzolamid je inhibitor karboanhydrázy II (CA-II), převládajícího izoenzymu v oku, s *in vitro* IC₅₀ 3,2 nM a Ki 0,13 nM proti CA-II.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byl hodnocen účinek brinzolamidu na snížení nitroočního tlaku při adjuvantní terapii s analogem prostaglandinu travoprostem. Po 4 týdnech léčby s travoprostem byli pacienti s NOT \geq 19 mm Hg randomizováni do skupin s přidanou léčbou brinzolamidem nebo timololem. Bylo pozorováno další snížení průměrné hodnoty denního NOT o 3,2–3,4 mm Hg pro brinzolamidovou skupinu a o 3,2–4,2 mm Hg pro timololovou skupinu. Došlo k obecně většímu výskytu nezávažných nežádoucích účinků na oko, hlavně spojených s příznaky lokálního podráždění, ve skupinách brinzolamid /travoprost. Nežádoucí účinky byly mírné a neměly vliv na celkovou četnost předčasného ukončení léčby ve studiích (viz také bod 4.8).

S brinzolamidem byla provedena klinická studie s 32 pediatrickými pacienty ve věku méně než 6 let, s diagnostikovaným glaukomem nebo s oční hypertenzí. Někteří pacienti byli do té doby bez terapie na snížení nitroočního tlaku, zatímco jiní používali jiný léčivý přípravek (přípravky) snižující nitrooční tlak. U pacientů, kteří již používali léčivé přípravky na snížení tlaku, nebylo požadováno, aby přerušili podávání léčivých přípravků snižujících nitrooční tlak až do počátku monoterapie brinzolamidem.

Mezi pacienty, kteří do té doby nepoužívali léky snižující nitrooční tlak (10 pacientů), byla účinnost brinzolamidu podobná účinnosti pozorované předtím u dospělých, s průměrným snížením nitroočního tlaku oproti počáteční hodnotě až o 5 mm Hg.

U pacientů, kteří používali lokální léčivé přípravky na snížení nitroočního tlaku (22 pacientů), se průměrný nitrooční tlak u skupiny používající brinzolamid oproti počátečnímu stavu mírně zvýšil.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po lokálním podání do oka se brinzolamid absorbuje do systémového oběhu. Vzhledem k vysoké afinitě k CA-II se brinzolamid distribuuje rozsáhle do erytrocytů a vykazuje v plné krvi dlouhý poločas (průměr přibližně 24 týdnů). U lidí se vytváří metabolit N-desethyl-brinzolamid, který se také váže na CA a akumuluje se v erytrocytech. V přítomnosti brinzolamidu se tento metabolit váže hlavně na CA-I. V plazmě jsou koncentrace brinzolamidu i N-desethyl-brinzolamidu nízké a obecně se nacházejí pod kvantitativní hranicí pro jejich stanovení (< 7,5 ng/ml).

Vazba na plazmatické bílkoviny není rozsáhlá (zhruba 60 %). Brinzolamid se vylučuje především renální exkrecí (přibližně z 60 %). Kolem 20 % dávky se nachází v moči ve formě metabolitu. Brinzolamid a N-desethyl-brinzolamid jsou převládajícími složkami v moči spolu se stopovými hladinami (< 1%) N-desmethoxypropyl a O-desmethyl-metabolitů.

Ve farmakokinetické studii s perorálním podáním obdrželi zdraví dobrovolníci jednomiligramové tobolky brinzolamidu dvakrát denně po dobu až 32 týdnů a byla měřena aktivita CA v erytrocytech, aby se stanovila míra systémové inhibice CA.

Nasycení CA-II v erytrocytech brinzolamidem bylo dosaženo do čtyř týdnů (koncentrace v erytrocytech přibližně 20 μmol). N-desethyl-brinzolamid se akumuloval v erytrocytech do ustáleného stavu během 20–28 týdnů a dosáhl koncentrací 6–30 μmol . Inhibice celkové aktivity CA v erytrocytech činila v ustáleném stavu zhruba 70–75 %.

Subjektům se středně těžkou poruchou funkce ledvin (s clearance kreatininu 30–60 ml/min) byl podáván 1 mg brinzolamidu dvakrát denně perorálně po dobu až 54 týdnů. Koncentrace brinzolamidu v erytrocytech pak byla ve čtvrtém týdnu léčby v rozmezí 20–40 μmol . V ustáleném stavu byly koncentrace brinzolamidu a jeho metabolitu v erytrocytech 22,0–46,1; resp. 17,1–88,6 μmol . Koncentrace N-desethyl-brinzolamidu v erytrocytech se zvýšila a celková aktivita CA v erytrocytech se snížila s poklesem clearance kreatininu, koncentrace brinzolamidu v erytrocytech a aktivita CA-II však zůstaly nezměněny. U subjektů s nejvyšším stupněm poškození funkce ledvin byla inhibice celkové aktivity CA vyšší, ačkoliv byla nižší než 90 % aktivity v ustáleném stavu.

Ve studii s lokálním podáním do oka byly v ustáleném stavu koncentrace brinzolamidu v erytrocytech podobné koncentracím zjištěným ve studii s perorálním podáním, hladiny N-desethyl-brinzolamidu však byly nižší. Aktivita karboanhydrázy činila zhruba 40–70 % hladiny před podáním dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie vývojové toxicity u králíků s perorálními dávkami brinzolamidu až 6 mg/kg/den (125krát převyšujícími doporučenou dávku pro člověka při podání do oka) neodhalily žádný účinek na vývoj plodu navzdory významné toxicitě pro matku. Podobné studie na potkanech vedly k lehce snížené osifikaci lebky a sternebrae plodů samic, které dostávaly brinzolamid v dávkách 18 mg/kg/den (375krát více než doporučená dávka pro člověka při podání do oka), ne však při dávkách 6 mg/kg/den. Tyto nálezy se objevily při dávkách vyvolávajících metabolickou acidózu se snížením přírůstků hmotnosti u samic a snížením hmotnosti plodu. Snížení hmotnosti plodu související s dávkou bylo pozorováno u březích samic, které dostávaly brinzolamid perorálně, přičemž toto snížení se pohybovalo od malého (zhruba 5–6%) při dávkách 2 mg/kg/den až ke zhruba 14% snížení při dávkách

18 mg/kg/den. Během laktace se nevyskytl žádný nežádoucí účinek u potomků při dávkách 5 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok benzalkonium-chloridu
Mannitol
Poloxamer 407
Karbomer 974 P
Dinatrium-edetát
Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

4 týdny po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml kapací lahvička skládající se z LDPE lahvičky s LDPE kapacím hrotem a bílým PP nebo HDPE uzávěrem garantující neporušenost obalu obsahující 5 ml bílé homogenní suspenze.
K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 × 5 ml, 3 × 5 ml, 6 × 5 ml.
Jedno 5ml balení obsahuje přibližně 162 kapek.

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Reg. č.: 64/183/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 10. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 10. 2018