

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brinzolamid/timolol Olikla 10 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml suspenze obsahuje 10 mg brinzolamidu a 5 mg timololu (ve formě timolol-maleinátu). Jedna kapka obsahuje přibližně 0,33 mg brinzolamidu a 0,17 mg timololu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml suspenze obsahuje 0,10 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, suspenze (oční kapky).
Bílá až téměř bílá homogenní suspenze.

pH: 7,2 (přibližně).

Osmolalita: 250 – 320 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení nitroočního tlaku (NOT) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, u kterých monoterapie neposkytuje dostatečné snížení NOT (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých včetně starších pacientů

Dávka je jedna kapka přípravku Brinzolamid/timolol Olikla do spojivkového vaku postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

Při použití nazolakrimální okluze nebo při zavření víček se snižuje systémová absorpce. To může vést ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení lokální aktivity (viz bod 4.4).

Při vynechání jedné dávky má léčba pokračovat další plánovanou dávkou. Dávka nemá překročit jednu kapku do postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

Nahrazuje-li se přípravkem Brinzolamid/timolol Olikla jiné oční antiglaukomatikum, má se podávání jiného léčivého přípravku ukončit a Brinzolamid/timolol Olikla se má začít podávat následující den.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost brinzolamidu/timololu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater a ledvin

S kombinací brinzolamid/timolol nebo s očními kapkami s timololem o koncentraci 5 mg/ml nebyly provedeny žádné studie u pacientů se zhoršenou funkcí jater nebo ledvin. U pacientů se sníženou funkcí jater nebo lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba dávkování upravovat.

Kombinace brinzolamid/timolol nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (s clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo u pacientů s hyperchloremickou acidózou (viz bod 4.3). Protože brinzolamid a jeho hlavní metabolit se vylučují převážně ledvinami, je přípravek Brinzolamid/timolol Olikla kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Přípravek Brinzolamid/timolol Olikla se má používat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Způsob podání

Oční podání.

Pacienti mají být upozorněni, aby lahvičku před použitím dobře protřepali. Pokud je po sejmutí uzávěru kroužek garantující neporušenost obalu uvolněný, je třeba jej před použitím přípravku odstranit.

Aby se zabránilo kontaminaci hrotu kapátka a suspenze, je třeba dbát na to, aby se hrot kapátka lahvičky nedotkl očního víčka, okolních tkání nebo jiných povrchů. Upozorněte pacienty, aby uchovávali lahvičku pevně uzavřenou, pokud ji právě nepoužívají.

Používá-li se více než jeden lokální oční léčivý přípravek, musí se léčivé přípravky podávat s odstupem alespoň 5 minut. Oční masti se mají aplikovat jako poslední.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na jiné beta-blokátory.
- Hypersenzitivita na sulfonamidy (viz bod 4.4).
- Reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně bronchiálního astmatu v současnosti či v anamnéze nebo závažná chronická obstrukční plicní nemoc.
- Sinusová bradykardie, syndrom chorého sinu, sinoatriální blokáda, atrioventrikulární blokáda druhého nebo třetího stupně nekontrolovaná kardiostimulátorem. Zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.
- Těžká alergická rýma.
- Hyperchloremická acidóza (viz bod 4.2).
- Těžká porucha funkce ledvin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky

- Brinzolamid a timolol jsou absorbovány systémově. Vzhledem k beta-adrenergní složce s blokátory účinkem, timololu, se mohou objevit stejné typy kardiovaskulárních, plicních a jiných nežádoucích účinků jako při podávání systémových beta-blokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků po topickém očním podání je nižší než u systémového podání. Snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

- U pacientů používajících přípravek Brinzolamid/timolol Olikla se mohou objevit hypersenzitivní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), hlášené u sulfoderivátů, protože se tento přípravek vstřebává systémově. Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích a pozorně sledováni kvůli kožním reakcím. Pokud se vyskytnou známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, používání přípravku Brinzolamid/timolol Olikla má být ihned ukončeno.

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. s ischemickou chorobou srdeční, Prinzmetalovou anginou a srdečním selháním) a hypotenzí má být léčba beta-blokátory kriticky posouzena a zvážena léčba jinými léčivými látkami. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním je třeba sledovat možné známky zhoršení těchto onemocnění a nežádoucí účinky.

Vzhledem k nežádoucímu dromotropnímu účinku mají být beta-blokátory podávány pacientům s atrioventrikulární bloádou prvního stupně pouze s opatrností.

Cévní poruchy

Pacienti se závažnou poruchou periferního oběhu (např. s těžkou formou Raynaudovy nemoci nebo s Raynaudovým syndromem) je nutno léčit s opatrností.

Hyperthyreóza

Beta-blokátory mohou také maskovat známky hyperthyreózy.

Svalová slabost

Bylo hlášeno, že beta-adrenergní blokátory umocňují svalovou slabost odpovídající určitým příznakům myastenie (např. diplopie, ptóza a generalizovaná slabost).

Respirační poruchy

Po podání některých očních beta-blokátorů byly hlášeny respirační reakce včetně úmrtí v důsledku bronchospasmu u pacientů s astmatem. Přípravek Brinzolamid/timolol Olikla je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou či středně závažnou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) a pouze v případech, kdy potenciální přínos léčby převažuje nad potenciálním rizikem.

Hypoglykemie/diabetes mellitus

Beta-blokátory mají být podávány s opatrností u pacientů s výskytem spontánních hypoglykemií nebo u pacientů s labilním diabetem, protože beta-blokátory mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

Poruchy acidobazické rovnováhy

Přípravek Brinzolamid/timolol Olikla obsahuje brinzolamid, který patří mezi sulfonamidy. Po topickém podání se mohou objevit stejné typy nežádoucích účinků jako při podávání sulfonamidů. U perorálně podávaných inhibitorů karboanhydrázy byly hlášeny poruchy acidobazické rovnováhy. Tento léčivý přípravek se má používat s opatrností u pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin vzhledem k možnému riziku metabolické acidózy. Objeví-li se známky závažných účinků nebo přecitlivělosti, používání tohoto léčivého přípravku přerušte.

Duševní bdělost

Perorální inhibitory karboanhydrázy mohou narušit schopnost vykonávat činnosti vyžadující duševní bdělost a/nebo fyzickou koordinaci. Brinzolamid/timolol se vstřebává systémově, a proto k tomu může dojít i po lokálním podání.

Anafylaktické reakce

Při léčbě beta-blokátory mohou být pacienti s atopií nebo těžkou anafylaktickou reakcí na různé alergenů v anamnéze reaktivnější na opakovanou expozici takovým alergenům a nemusí reagovat na obvyklé dávky epinefrinu používané pro léčbu anafylaktických reakcí.

Odchlípení choroidey

Při podávání léků potlačujících tvorbu komorového moku (např. timololu, acetazolamidu) po filtračních výkonech bylo hlášeno odchlípení choroidey.

Chirurgická anestezie

Oční přípravky blokující beta-receptory mohou blokovat systémový účinek beta-agonistů, např. epinefrinu. Je-li pacient léčen timololem, musí o tom být informován anesteziolog.

Souběžná léčba

Účinek na NOT či známé účinky systémové beta-blokády mohou být potencovány, pokud je timolol podáván pacientům již léčeným systémovým beta-blokátorem. Odpověď těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat. Použití dvou topických beta-adrenergních blokátorů nebo dvou lokálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Existuje potenciál pro aditivní účinek u známých systémových účinků inhibice karboanhydrázy u pacientů léčených perorálním inhibitorem karboanhydrázy a brinzolamidem/timololem. Souběžné podávání brinzolamidu/timololu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy nebylo zkoumáno a nedoporučuje se (viz bod 4.5).

Účinky na oči

S léčbou pacientů s pseudoexfoliativním glaukomem nebo pigmentovým glaukomem brinzolamidem/timololem jsou jen omezené zkušenosti. Těmto pacientům má být věnována zvýšená pozornost a je doporučováno časté monitorování jejich NOT.

Kombinace brinzolamid/timolol nebyla studována u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem a není u těchto pacientů doporučována.

Oční beta-blokátory mohou způsobit suchost očí. Pacienty s onemocněním rohovky je třeba léčit s opatrností.

Možný účinek brinzolamidu na endoteliální funkci rohovky nebyl zkoumán u pacientů s poškozenou rohovkou (především u pacientů s nízkým počtem buněk endotelu). Konkrétně nebyli studováni pacienti nosící kontaktní čočky a doporučuje se pečlivé monitorování těchto pacientů, když používají brinzolamid, protože inhibitory karboanhydrázy mohou ovlivnit hydrataci rohovky. To může vést k dekompenzaci a edému rohovky a nošení kontaktních čoček může zvýšit riziko pro rohovku. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů s poškozenou rohovkou, jako jsou pacienti s cukrovkou nebo dystrofií rohovky.

Přípravek Brinzolamid/timolol Olikla lze používat při nošení kontaktních čoček za pečlivého sledování pacienta (viz níže pod „Benzalkonium-chlorid“).

Benzalkonium-chlorid

Přípravek Brinzolamid/timolol Olikla obsahuje benzalkonium-chlorid.

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby. O benzalkonium-chloridu je známo, že zbarvuje měkké kontaktní čočky. Kontakt s měkkými kontaktními čočkami je třeba zamezit. Pacienti musí být poučeni, že si mají před aplikací přípravku Brinzolamid/timolol Olikla čočky vyjmout, vyčkat po instilaci přípravku 15 minut a teprve potom si čočky opět nasadit.

Rovněž bylo hlášeno, že benzalkonium-chlorid způsobuje stavy keratitis punctata a/nebo toxická ulcerózní keratitida. Při častém nebo dlouhodobém používání je nutné pacienta pečlivě sledovat.

Porucha funkce jater

Přípravek Brinzolamid/timolol Olikla se má používat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U přípravku Brinzolamid/timolol Olikla nebyly provedeny žádné studie interakcí se specifickými léky.

Přípravek Brinzolamid/timolol Olikla obsahuje brinzolamid, což je inhibitor karboanhydrázy, a i když je podáván topicky, absorbuje se systémově. U perorálních inhibitorů karboanhydrázy byly hlášeny poruchy acidobazické rovnováhy. U pacientů léčených přípravkem Brinzolamid/timolol Olikla je třeba vzít v úvahu možnost interakcí.

U pacientů užívajících perorální inhibitor karboanhydrázy a oční kapky s brinzolamidem existuje možnost přídavného účinku na známé systémové účinky inhibice karboanhydrázy. Souběžné podávání očních kapek obsahujících brinzolamid a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Mezi izoenzymy cytochromu P-450, odpovědné za metabolismus brinzolamidu, patří CYP3A4 (hlavní), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Předpokládá se, že inhibitory CYP3A4 jako ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir a troleandomycin budou inhibovat metabolismus brinzolamidu izoenzymem CYP3A4. Při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4 se doporučuje opatrnost. Akumulace brinzolamidu je však nepravděpodobná, protože hlavní cestu eliminace představuje vylučování ledvinami. Brinzolamid není inhibitorem izoenzymů cytochromu P-450.

Existuje potenciál pro aditivní účinky vedoucí k hypotenzii a/nebo k výrazné bradykardii, když se podává oční roztok beta-blokátorů souběžně s perorálními blokátory kalciových kanálů, blokátory beta-adrenergických receptorů, antiarytmiky (včetně amiodaronu), digitalisovými glykosidy, parasympatomimetiky nebo guanethidinem.

Beta-blokátory mohou snížit odpověď na epinefrin používaný k léčbě anafylaktických reakcí. U pacientů s atopií nebo anafylaxií v anamnéze se má postupovat se zvláštní opatrností (viz bod 4.4).

Při používání beta-blokátorů se může zesílit hypertenzní reakce na náhlé vysazení klonidinu. Při souběžném používání tohoto léčivého přípravku s klonidinem se doporučuje postupovat s opatrností.

Při kombinované léčbě inhibitory CYP2D6 (např. chinidinem, fluoxetinem, paroxetinem) a timololem byla hlášena zvýšená systémová beta-blokáda (např. snížení srdeční frekvence, deprese). Doporučuje se postupovat s opatrností.

Beta-blokátory mohou zvyšovat hypoglykemický účinek antidiabetik. Beta-blokátory mohou maskovat známky a příznaky hypoglykemie (viz bod 4.4).

Příležitostně byla hlášena mydriáza v důsledku souběžného podávání očních beta-blokátorů a epinefrinu (adrenalinu).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití očních přípravků s brinzolamidem nebo timololem u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie s brinzolamidem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podání (viz bod 5.3). Přípravek Brinzolamid/timolol Olikla nemá být během těhotenství podáván, pokud to není absolutně nezbytné. Snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

V epidemiologických studiích nebyly zjištěny malformační účinky, ale při perorálním podávání beta-blokátorů bylo prokázáno riziko retardace intrauterinního růstu. Dále byly u novorozenců v případě podávání beta-blokátorů až do porodu pozorovány známky a příznaky beta-blokády (např. bradykardie, hypotenze, respirační distres a hypoglykemie). Pokud je přípravek Brinzolamid/timolol Olikla podáván až do porodu, musí být novorozenec během prvních dnů života pečlivě sledován.

Kojení

Není známo, zda se brinzolamid z očního přípravku vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly, že se brinzolamid po perorálním podání vylučuje do mateřského mléka, viz bod 5.3.

Beta-blokátory se vylučují do mateřského mléka. Není však pravděpodobné, že by po terapeutických dávkách timololu v očních kapkách bylo v mateřském mléce přítomno dostatečné množství, které by mohlo způsobit klinické příznaky beta-blokády u kojence. Snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Riziko pro kojené dítě však nelze vyloučit. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se léčby přípravkem Brinzolamid/timolol Olikla, je nutné zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Studie hodnotící účinek topického očního podání přípravku Brinzolamid/timolol Olikla na fertilitu u člověka nebyly provedeny.

Neklinické údaje neprokazují žádný účinek brinzolamidu ani timololu na mužskou či ženskou fertilitu po perorálním podávání. Při použití přípravku Brinzolamid/timolol Olikla se nepředpokládají žádné účinky na mužskou či ženskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Brinzolamid/timolol Olikla má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Schopnost řídit nebo obsluhovat stroje může být ovlivněna dočasně rozmazaným viděním nebo jinými vizuálními poruchami. Dojde-li při nakapání k rozmazanému vidění, musí pacient vyčkat, dokud se vidění opět neprojasní předtím, než bude řídit nebo obsluhovat stroje.

Inhibitory karboanhydrázy mohou zhoršit schopnost provádět činnosti vyžadující duševní bdělost a/nebo fyzickou koordinaci (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích byly nejčastějšími nežádoucími účinky rozmazané vidění, podráždění oka a bolest oka, které se vyskytovaly u přibližně 2 % až 7 % pacientů.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Níže uvedené nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií a po uvedení kombinace brinzolamid/timolol a jejích jednotlivých složek, brinzolamidu a timololu, na trh. Jsou rozříděny podle následující klasifikace: 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 uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Preferovaný výraz MedDRA
<i>Infekce a infestace</i>	<u>Není známo</u> : nazofaryngitida ³ , faryngitida ³ , sinusitida ³ , rinitida ³
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<u>Méně časté</u> : snížený počet leukocytů ¹ <u>Není známo</u> : snížený počet erytrocytů ³ , zvýšená hladina chloridů v krvi ³
<i>Poruchy imunitního systému</i>	<u>Není známo</u> : anafylaxe ² , anafylaktický šok ¹ , systémové alergické reakce zahrnující angioedém ² , lokalizovaný a generalizovaný exantém ² , hypersenzitivita ¹ , kopřivka ² , svědění ²
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	<u>Není známo</u> : hypoglykemie ²
<i>Psychiatrické poruchy</i>	<u>Vzácné</u> : insomnie ¹

	<u>Není známo</u> : halucinace ² , deprese ¹ , ztráta paměti ² , apatie ³ , depresivní nálada ³ , snížení libida ³ , noční děsy ^{2,3} , nervozita ³
<i>Poruchy nervového systému</i>	<u>Časté</u> : dysgeuzie ¹ <u>Není známo</u> : mozková ischemie ² , cévní mozková příhoda ² , synkopa ² , zhoršení známek a příznaků myasthenia gravis ² , somnolence ³ , porucha hybnosti ³ , amnézie ³ , poruchy paměti ³ , parestezie ^{2,3} , třes ³ , hypestezie ³ , ageuzie ³ , závratě ¹ , bolest hlavy ¹
<i>Poruchy oka</i>	<u>Časté</u> : keratitis punctata ¹ , rozmazané vidění ¹ , bolest oka ¹ , podráždění oka ¹ <u>Méně časté</u> : keratitida ^{1,2,3} , suché oko ¹ , přítomné vitální barvení rohovky ¹ , výtok z oka ¹ , svědění oka ¹ , pocit cizího tělesa v očích ¹ , hyperemie oka ¹ , hyperemie spojivek ¹ <u>Vzácné</u> : eroze rohovky ¹ , záblesk v přední komoře oční ¹ , fotofobie ¹ , zvýšená tvorba slz ¹ , hyperemie skléry ¹ , erytém očního víčka ¹ , krusty na okraji víčka ¹ <u>Není známo</u> : zvýšený poměr pohárku a terče optického nervu ³ , odchlípení choroidey po filtračním výkonu ² (viz bod 4.4), keratopatie ³ , defekt epitelu rohovky ³ , porucha epitelu rohovky ³ , zvýšení nitroočního tlaku ³ , oční depozita ³ , skvrny na rohovce ³ , otok rohovky ³ , snížení citlivosti rohovky ² , konjunktivitida ³ , meibomitida ³ , diplopie ^{2,3} , glare efekt ³ , fotopsie ³ , snížená zraková ostrost ³ , zhoršené vidění ¹ , pterygium ³ , oční diskomfort ³ , keratoconjunctivitis sicca ³ , hypestezie oka ³ , sklerální pigmentace ³ , subkonjunktivální cysta ³ , porucha vidění ³ , otok oka ³ , oční alergie ³ , madaróza ³ , onemocnění očních víček ³ , otok očních víček ¹ , ptóza ²
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	<u>Není známo</u> : vertigo ³ , tinitus ³
<i>Srdeční poruchy</i>	<u>Časté</u> : snížená srdeční frekvence ¹ <u>Není známo</u> : srdeční zástava ² , srdeční selhání ² , městnavé srdeční selhání ² , atrioventrikulární blokáda ² , kardiopulmonální selhání ³ , angina pectoris ³ , bradykardie ^{2,3} , nepravidelná srdeční činnost ³ , arytmie ^{2,3} , palpitace ^{2,3} , tachykardie ³ , zvýšená tepová frekvence ³ , bolest na hrudi ² , otoky ²
<i>Cévní poruchy</i>	<u>Méně časté</u> : pokles krevního tlaku ¹ <u>Není známo</u> : hypotenze ² , hypertenze ³ , zvýšení krevního tlaku ¹ , Raynaudův fenomén ² , studené ruce a nohy ²
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	<u>Méně časté</u> : kašel ¹ <u>Vzácné</u> : orofaryngeální bolest ¹ , rinorea ¹ <u>Není známo</u> : bronchospasmus ² (především u pacientů s již dříve přítomným bronchospastickým onemocněním), dušnost ¹ , astma ³ , epistaxe ¹ , bronchiální hyperaktivita ³ , podráždění hrdla ³ , nazální kongesce ³ , zduření sliznice horních cest dýchacích ³ , výtok z nosu ³ , kýchání ³ , suchost nosní sliznice ³
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	<u>Není známo</u> : zvracení ^{2,3} , bolest v horní části břicha ¹ , bolest břicha ² , průjem ¹ , sucho v ústech ¹ , nauzea ¹ , ezofagitida ³ , dyspepsie ^{2,3} , břišní diskomfort ³ , žaludeční diskomfort ³ , časté nucení na stolicí ³ , gastrointestinální obtíže ³ , hypestezie v dutině ústní ³ , parestezie v dutině ústní ³ , flatulence ³
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	<u>Není známo</u> : abnormální testy jaterních funkcí ³
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	<u>Není známo</u> : Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4), kopřivka ³ , makulopapulární vyrážka ³ , generalizované svědění ³ , pocit napnuté kůže ³ , dermatitida ³ , alopecie ¹ , psoriatická vyrážka nebo exacerbace psoriázy ² , vyrážka ¹ , erytém ¹
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	<u>Není známo</u> : myalgie ¹ , svalové křeče ³ , artralgie ³ , bolest zad ³ , bolest končetin ³

<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	<u>Méně časté</u> : přítomná krev v moči ¹ <u>Není známo</u> : bolest ledvin ³ , polakisurie ³
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	<u>Není známo</u> : erektilní dysfunkce ³ , sexuální dysfunkce ² , snížení libida ²
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	<u>Méně časté</u> : malátnost ^{1,3} <u>Není známo</u> : bolest na hrudi ¹ , bolest ³ , únava ¹ , astenie ^{2,3} , hrudní diskomfort ³ , nervozita ³ , podrážděnost ³ , periferní otoky ³ , rezidua léku ³
<i>Vyšetření</i>	<u>Méně časté</u> : zvýšená hladina draslíku v krvi ¹ , zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi ¹

¹ nežádoucí reakce pozorované u kombinace brinzolamidu/timololu

² další nežádoucí účinky pozorované při monoterapii timololem

³ další nežádoucí účinky pozorované při monoterapii brinzolamidem

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dysgeuzie (hořkost nebo neobvyklá chuť v ústech po instilaci) byla často hlášeným systémovým nežádoucím účinkem spojeným s použitím kombinace brinzolamidu a timololu během klinických hodnocení. Je pravděpodobné, že je vyvolána průchodem očních kapek nazolakrimálním kanálem do nosohltanu, a přičítá se brinzolamidu. Nazolakrimální okluze nebo lehké zavření očního víčka po nakapání může pomoci tento účinek snížit (viz bod 4.2).

Přípravek Brinzolamid/timolol Olikla obsahuje brinzolamid, který je sulfonamidovým inhibitorem karboanhydrázy se systémovou absorpcí. Účinky na zažívací systém, nervový systém, účinky hematologické, na ledviny a metabolismus jsou obvykle spojeny se systémovými inhibitory karboanhydrázy. Stejný typ nežádoucích účinků, jenž se připisuje perorálně podávaným inhibitorům karboanhydrázy, se může objevit i při topickém podání.

Timolol se vstřebává do systémového oběhu. To může způsobit podobné nežádoucí účinky jako u léčivých přípravků obsahujících systémové beta-blokátory. Uváděné nežádoucí účinky zahrnují reakce pozorované u třídy očních beta-blokátorů. Další nežádoucí účinky spojené s používáním jednotlivých složek, které se mohou potenciálně vyskytnout u přípravku Brinzolamid/timolol Olikla, jsou uvedeny v tabulce výše. Incidence systémových nežádoucích účinků po topickém očním podání je nižší než u systémového podání. Snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Pediatrická populace

Použití přípravku Brinzolamid/timolol Olikla se nedoporučuje u dětí a dospívajících mladších 18 let vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

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

V případě náhodného požití mohou příznaky předávkování způsobené beta-blokádou zahrnovat bradykardii, hypotenzi, srdeční selhání a bronchospasmus.

Dojde-li k předávkování očními kapkami Brinzolamid/timolol Olikla, léčba má být symptomatická a podpůrná. V důsledku působení brinzolamidu může dojít k poruše rovnováhy elektrolytů, rozvoji acidózy a možné jsou i účinky na centrální nervový systém. Mají být monitorovány hladiny

elektrolytů v séru (především draslíku) a pH krve. Studie prokázaly, že timolol není snadné odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, antiglaukomatika a miotika, beta-blokátory
ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Brinzolamid/timolol Olikla obsahuje dvě léčivé látky: brinzolamid a timolol-maleinát. Tyto dvě složky snižují zvýšený NOT především snížením sekrece komorové vody, jejich mechanismy účinku jsou ale odlišné. Kombinovaný účinek těchto dvou léčivých látek má za následek výraznější snížení NOT ve srovnání s každou jednotlivou složkou.

Brinzolamid je silný inhibitor lidské karboanhydrázy II (CA-II), což je převládající izoenzym v oku. Inhibice karboanhydrázy v ciliárních procesech oka snižuje sekreci komorové vody, pravděpodobně zpomalením tvorby bikarbonátových iontů s následným snížením transportu sodíku a tekutin.

Timolol je neselektivní adrenergní blokátor, který nemá žádný vnitřní sympatomimetický účinek, přímý depresivní účinek na myokard ani účinek na stabilizaci membrány. Tonografické a fluorofotometrické studie u člověka naznačují, že jeho převládající účinek je spojen se sníženou tvorbou komorové vody a mírným zvýšením jejího odtoku.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Ve dvanáctiměsíční kontrolované klinické studii u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, kteří dle mínění zkoušejícího mohli mít prospěch z kombinované léčby a kteří měli při zahájení studie průměrný NOT 25 až 27 mm Hg, činilo průměrné snížení NOT kombinací brinzolamidu a timololu, podávanou dvakrát denně, 7 až 9 mm Hg. Bylo prokázáno, že při podávání kombinace brinzolamidu a timololu není snížení středních hodnot NOT ve všech časových bodech při všech návštěvách horší než při podávání dorzolamidu o koncentraci 20 mg/ml + timololu o koncentraci 5 mg/ml.

V šestiměsíční kontrolované klinické studii u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a průměrným NOT na počátku hodnocení 25 až 27 mm Hg vedlo podávání kombinace brinzolamidu a timololu, dávkované dvakrát denně, ke střednímu snížení NOT o 8 až 9 mm Hg, což bylo až od 3 mm Hg více než při podávání brinzolamidu o koncentraci 10 mg/ml, dávkovaného dvakrát denně, a až o 2 mm Hg více než při podávání samotného timololu o koncentraci 5 mg/ml, dávkovaného dvakrát denně. Statisticky lepší snížení středních hodnot NOT bylo pozorováno jak vzhledem k brinzolamidu, tak timololu ve všech časových bodech a návštěvách během celé studie.

Ve třech kontrolovaných klinických studiích byl oční diskomfort po nakapání kombinace a brinzolamidu a timololu výrazně nižší, než tomu bylo u dorzolamidu o koncentraci 20 mg/ml + timololu o koncentraci 5 mg/ml.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po topickém podání do oka se brinzolamid a timolol absorbují přes rohovku a do systémového oběhu. Ve farmakokinetické studii dostávaly zdravé subjekty perorálně dvakrát denně brinzolamid (1 mg) po dobu 2 týdnů, aby se zkrátila doba do dosažení ustáleného stavu před zahájením podávání kombinace brinzolamidu a timololu. Po podávání kombinace brinzolamidu a timololu dvakrát denně po dobu 13 týdnů dosáhly průměrné koncentrace brinzolamidu v erytrocytech v týdnu 4, 10 resp. 15

následujících hodnot: $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$; $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ a $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$. To naznačuje, že se v erythrocytech udržovaly ustálené hodnoty koncentrace brinzolamidu.

V ustáleném stavu byly po podání kombinace brinzolamidu a timololu průměrné hodnoty C_{max} a $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ timololu v plazmě o 27 % a 28 % nižší (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$) oproti podání timololu 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$). Nižší systémová expozice timololem po podání kombinace brinzolamidu a timololu není klinicky relevantní. Po podání kombinace brinzolamidu a timololu bylo průměrné hodnoty C_{max} timololu dosaženo za $0,79 \pm 0,45$ hodiny.

Distribuce

Vazba brinzolamidu na bílkoviny plazmy je středně silná (kolem 60 %). Brinzolamid je sekvestrován v erythrocytech díky své vysoké afinitě k vazbě na CA-II a v menším rozsahu na CA-I. Jeho aktivní N-desethyl-metabolit se také akumuluje v erythrocytech, kde se váže především na CA-I. Afinita brinzolamidu a metabolitu k erythrocytům a tkáňovému CA má za následek nízké koncentrace v plazmě.

Data o distribuci v oční tkáni králíků ukázala, že timolol lze v komorové vodě naměřit ještě až 48 hodin po podání kombinace brinzolamidu a timololu. V ustáleném stavu je timolol detekován v lidské plazmě po dobu až 12 hodin po podání brinzolamidu/timololu.

Biotransformace

Metabolické dráhy pro metabolismus brinzolamidu zahrnují N-dealkylaci, O-dealkylaci a oxidaci jeho N-propylového bočního řetězce. N-desethyl-brinzolamid je hlavním metabolitem brinzolamidu, který se vytváří u člověka a který se také váže na CA-I v přítomnosti brinzolamidu a akumuluje se v erythrocytech. Studie *in vitro* ukazují, že metabolismus brinzolamidu zahrnuje především CYP3A4 a také minimálně čtyři další izoenzymy (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9).

Timolol je metabolizován dvěma cestami. Jedna vede k etanolaminovému bočnímu řetězci na thiadiazolovém kruhu a druhá vytváří etanolový boční řetězec na morfolinovém dusíku a druhý podobný postranní řetězec s karbonylovou skupinou přiléhající k dusíku. Metabolismus timololu je zprostředkován především CYP2D6.

Eliminace

Brinzolamid se vylučuje především renální exkrecí (přibližně 60 %). Zhruba 20 % dávky bylo prokázáno v moči jako metabolit. Brinzolamid a N-desethyl-brinzolamid jsou hlavní složky nalezené v moči spolu se stopovými hladinami (< 1 %) N-desmetoxypropyl- a O-desmethyl-metabolitů.

Timolol a jeho metabolity se především vylučují ledvinami. Přibližně 20 % dávky timololu se vylučuje močí v nezměněné formě a zbytek jako metabolity. Plazmatický poločas timololu $t_{1/2}$ je 4,8 hodiny po podání kombinace brinzolamidu a timololu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Brinzolamid

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

Studie vývojové toxicity u králíků s perorálními dávkami brinzolamidu až 6 mg/kg/den (214násobek doporučené denní klinické dávky $28 \mu\text{g/kg/den}$) neodhalily žádné účinky na vývoj plodu i přes významnou toxicitu pro matku. Podobné studie s potkany vedly k mírně snížené osifikaci lebky a segmentů sterna plodů matek, které dostávaly brinzolamid v dávkách 18 mg/kg/den (642násobek doporučené denní klinické dávky), ne však 6 mg/kg/den. K těmto nálezům docházelo při dávkách, které vyvolávaly metabolickou acidózu se sníženým přírůstkem tělesné hmotnosti u matek a sníženými hmotnostmi plodu. U mláďat samic, jež dostávaly brinzolamid perorálně, byly pozorovány na dávce závislé poklesy hmotnosti plodu, od mírného poklesu (zhruba 5-6 %) při 2 mg/kg/den až po

téměř 14 % při dávce 18 mg/kg/den. V době kojení byla dávka, která nepůsobila žádné nežádoucí účinky na potomky, 5 mg/kg/den.

Timolol

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a studií topického podráždění oka neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity s timololem prokázaly opožděnou osifikaci plodů potkanů bez jakýchkoliv nežádoucích účinků na postnatální vývoj (při dávce 50 mg/kg/den neboli 3 500násobku denní klinické dávky 14 µg/kg/den) a zvýšenou resorpci plodů u králíků (při dávce 90 mg/kg/den neboli 6 400násobku denní klinické dávky).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Mannitol (E 421)
Karbomer
Dinatrium-edetát
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.
4 týdny po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml lahvička z polyethylenu o nízké hustotě (LDPE) s LDPE kapátkem a uzávěrem z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) obsahující 5 ml suspenze.
Jedna 10ml lahvička obsahuje přibližně 112 kapek.

Krabičky obsahující 1, 3 nebo 6 lahviček.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/108/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 9. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 9. 2024