

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brinzolamide STADA 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

Přípravek Brinzolamide STADA je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku u:

- oční hypertenze
- glaukomu s otevřeným úhlem

jako monoterapie u dospělých pacientů neodpovídajících na léčbu betablokátory, nebo u dospělých pacientů, u nichž jsou betablokátory kontraindikovány, nebo jako přídatná léčba k betablokátorům nebo analogům prostaglandinu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pokud se přípravek používá pro monoterapii nebo přídatnou terapii, dávkou je jedna kapka přípravku Brinzolamide STADA do spojivkového vaku postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně. Někteří pacienti mohou mít lepší odpověď při dávce jedna kapka třikrát denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti:

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin:

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku brinzolamidu u novorozenců, dětí a dospívajících ve věku 0 až 17 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1. Použití brinzolamidu používat u novorozenců, dětí a dospívajících se nedoporučuje.

Způsob podání

Oční podání.

Po nakapání se doporučuje nazolakrimální okluze nebo mírné zavření očního víčka. To může snížit systémovou absorpci léčivých přípravků podávaných oční cestou a snížit tak systémové nežádoucí účinky.

Poučte 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 očních víček, okolních oblastí nebo jiných povrchů. Vysvětlete pacientům, že mají uchovávat lahvičku pevně uzavřenou v době, kdy se přípravek nepoužívá.

Pokud nahrazujete jiný oční přípravek pro léčbu glaukomu přípravkem Brinzolamide STADA, nejprve přerušte léčbu jiným přípravkem a následující den zahajte léčbu přípravkem Brinzolamide STADA.

Pokud se použije více než jeden topický oční léčivý přípravek, mají být jednotlivé přípravky podávány v odstupu 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 (očí) třikrát denně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Známá hypersenzitivita na sulfonamidy (viz 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 přestože je podáván lokálně, dochází k systémové absorpci. Při lokálním podání se mohou vyskytnout stejné typy nežádoucích účinků léku, které jsou známy u sulfonamidů, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické

epidermální nekrolýzy (TEN). Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích a pozorně sledováni kvůli kožním reakcím. Jestliže se objeví známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, používání brinzolamidu má být ihned ukončeno.

Po perorálním podání inhibitorů karboanhydrázy byly hlášeny poruchy acidobazické rovnováhy. U pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin je zapotřebí opatrnosti vzhledem k možnému riziku metabolické acidózy (viz bod 4.2).

Brinzolamid nebyl hodnocen u předčasně narozených dětí (méně než 36 týdnů gestačního věku) a u novorozenců ve věku do 1 týdne. Pacienti se signifikantní nezralostí nebo abnormalitami ledvinových tubulů mají dostávat brinzolamid teprve po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika vzhledem k možnému riziku metabolické acidózy.

Perorální inhibitory karboanhydrázy mohou zhoršit schopnost vykonávat činnosti vyžadující duševní bdělost a/nebo koordinaci pohybů. Brinzolamid je absorbován systémově a proto se tento účinek může projevit i při lokálním podání.

Souběžná léčba

U pacientů užívajících současně perorální inhibitory karboanhydrázy a brinzolamid může dojít ke kumulaci známých systémových účinků inhibitorů karboanhydrázy. Současné podávání brinzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy nebylo dosud hodnoceno a proto se nedoporučuje (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 bod 5.1).

Existují pouze omezené zkušenosti s brinzolamidem v léčbě pacientů s pseudoexfoliativním glaukomem nebo pigmentovým glaukomem. Těmto pacientům má být věnována zvýšená pozornost a doporučuje se pečlivé monitorování nitroočního tlaku. Brinzolamid nebyl hodnocen u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem a jeho použití u těchto pacientů se nedoporučuje.

U pacientů se sníženou funkcí rohovky (zejména u pacientů s malým počtem endoteliálních buněk) nebyl zjišťován možný účinek brinzolamidu na endoteliální funkci rohovky. Nebyl například sledován účinek u pacientů s kontaktními čočkami, a proto se doporučuje pečlivé sledování těchto pacientů během léčby brinzolamidem, protože inhibitory karboanhydrázy mohou ovlivnit hydrataci rohovky a používání kontaktních čoček může zvýšit riziko poškození rohovky. Doporučuje se pečlivé sledování pacientů s poškozením rohovky, jako jsou pacienti s diabetem mellitem nebo dystrofií rohovky.

Případný účinek po vysazení brinzolamidu nebyl hodnocen. Předpokládá se, že účinek na snížení nitroočního tlaku přetrvává po dobu 5-7 dní.

Benzalkonium- chlorid, který je běžně používán jako konzervační činidlo v oftalmologických přípravcích, byl hlášen jako příčina tečkovité keratopatie a/nebo toxické ulcerativní keratipatie. Protože přípravek Brinzolamide STADA obsahuje benzalkonium- chlorid, je nezbytné pečlivé monitorování, pokud je často nebo dlouhodobě používán u pacientů trpících příznaky suchých očí nebo u pacientů se sníženou funkcí rohovky.

Brinzolamid nebyl zkoumán u pacientů používajících kontaktní čočky. Přípravek Brinzolamide STADA obsahuje benzalkonium- chlorid, který může způsobit podráždění očí a je známo, že odbarvuje měkké kontaktní čočky. Je potřeba zabránit kontaktu tohoto přípravku s měkkými kontaktními čočkami. Pacienti musí být poučeni, aby po nakapání přípravku Brinzolamid Stada vyčkali alespoň 15 minut a teprve pak nasadili kontaktní čočky zpět do oka

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost brinzolamidu u novorozenců, dětí a dospívajících ve věku 0 až 17 let nebyla stanovena a jeho použití u novorozenců, dětí a dospívajících se 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 použit současně s analogy prostaglandinu a s očními přípravky obsahujícími timolol bez zjištění nežádoucích účinků. V průběhu adjuvantní terapie glaukomu nebyl hodnocen vztah 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 zvážena potenciál k možným interakcím.

Isoenzymy cytochromu P-450, odpovědné za metabolismus brinzolamidu, jsou CYP3A4 (hlavní), CYP2A6, CYP2C8 a CYP2C9. Předpokládá se, že inhibitory CYP3A4 jako jsou ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, rosinavir a troleandomycin budou metabolismus brinzolamidu prostřednictvím CYP3A4 inhibovat. Doporučuje se opatrnost, pokud se současně podávají inhibitory CYP3A4. Kumulace brinzolamidu je však nepravděpodobná, protože vylučování probíhá hlavně ledvinami. Brinzolamid není inhibitor 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 bod 5.3).

Podávání přípravku Brinzolamide STADA se v těhotenství a u žen v reprodukčním 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 minimálních množství brinzolamidu do mléka po perorálním podání.

Riziko pro kojené novorozence /dítě 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 Brinzolamide STADA.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv brinzolamidu na fertilitu. Nebyly provedeny žádné studie, které by zkoumaly účinek lokálního očního podání brinzolamidu na fertilitu u lidí.

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 bod 4.8). Pokud po aplikaci přípravku dojde k rozmazanému vidění, pacient musí počkat s řízením nebo používáním strojů, dokud se vidění neprojasní.

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích, zahrnujících 2732 pacientů léčených brinzolamidem v monoterapii nebo jako adjuvantní terapie k timolol-maleinátu 5mg/ml, byly nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky spojenými s léčbou : dysgeusie (6,0%) (hořká nebo neobvyklá chuť, viz popis níže) a přechodně rozmazané vidění po aplikaci (5,4%), trvající od několika sekund až do několika minut (viz také bod 4.7).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při použití brinzolamidu 10 mg/l 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 ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10,000$), nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky byly získány z klinických studií a ze spontánních hlášení po uvedení léčivého přípravku na trh.

Třídy orgánových systémů	preferovaný termín 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> snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	<u>Méně časté:</u> apatie, deprese, sklíčená nálada, snížení libida, noční můry, nervozita <u>Vzácné:</u> insomnie
Poruchy nervového systému	<u>Méně časté:</u> motorická dysfunkce, amnézie, závrat, parestezie, bolest hlavy <u>Vzácné:</u> porucha paměti, somnolence <u>Není známo:</u> tremor, 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, pocit oslnění, fotofobie, příznaky suchých očí, alergická konjunktivitida, pterygium, pigmentace sklér, astenopie, oční diskomfort, abnormální pocit v oku, keratoconjunctivitis sicca, subkonjunktivální cysta, hyperemie spojivek, svědění očních víček, výtok z oka, tvorba stroupků na okraji očních víček, nadměrné slzení

	<u>Vzácné:</u> edém rohovky, diplopie, snížení zrakové ostrosti, 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 tíseň, bradykardie, palpitace <u>Vzácné:</u> angina pectoris, nepravidelný srdeční rytmus <u>Není známo:</u> arytmie, tachykardie, hypertenze, zvýšení krevního tlaku, snížení krevního tlaku, zrychlená srdeční frekvence
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Méně časté:</u> dyspnoe, epistaxe, orofaryngeální bolest, faryngolaryngeální bolest, podráždění v krku, kašel v důsledku tzv. syndromu zadní rýmy, rinorea, kýchání <u>Vzácné:</u> bronchiální hyperreaktivita, kongesce horních cest dýchacích, kongesce paranazálních dutin, nosní kongesce, kašel, sucho v nose <u>Není známo:</u> astma
Gastrointestinální poruchy	<u>Časté:</u> dysgeuzie <u>Méně časté:</u> ezofagitida, diareja, nauzea, zvracení, dyspepsie, bolest v horní části břicha, břišní diskomfort, žaludeční diskomfort, flatulence, časté vyprazdňování střev, gastrointestinální porucha, orální hypestezie a parestezie, sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Není známo:</u> abnormální testy jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Méně časté:</u> vyrážka, makulopapulózní vyrážka, napnutí kůže <u>Vzácné:</u> kopřivka, alopecie, generalizovaný pruritus <u>Není známo:</u> dermatitida, erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Méně časté:</u> bolest zad, spasmy, myalgie <u>Není známo:</u> artralgie, bolest končetin
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, abnormální pocity <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> : pocit cizí tělíska v oku

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dysgeusie (hořká nebo neobvyklá chuť v ústech po aplikaci) byla v průběhu klinických studií nejčastěji hlášeným systémovým nežádoucím účinkem, spojeným s používáním brinzolamidu. Je to pravděpodobně způsobeno průnikem očních kapek do nosohltanu slznými kanálky. Snížení výskytu tohoto účinku může pomoci nazolakrimální okluze nebo lehké zavření víčka po vkápnutí (viz také bod 4.2)

Brinzolamid je sulfonamidový inhibitor karboanhydrázy se systémovou absorbcí. Účinky na gastrointestinální soustavu, nervovou soustavu, hematologické, renální a metabolické účinky jsou obecně spojeny se systémovými inhibitory karboanhydrázy. Při lokálním podání se může vyskytnout stejný typ nežádoucích účinků porovnatelný s perorálním podáním inhibitorů karboanhydrázy.

Při použití brinzolamidu jako adjuvantní terapie k travoprostem nebyly hlášeny žádné neočekávané nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky zjištěné při adjuvantní terapii byly pozorovány u každé léčivé látky podávané samostatně.

Pediatrická populace

V malých krátkodobých klinických studiích byly zjištěny nežádoucí účinky přibližně u 12,5 % pediatrických pacientů, většinou šlo o lokální nezávažné účinky na oko, jako hyperemie spojivek, podráždění oka, výtok z oka a nadměrné slzení (viz 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

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

Léčba předávkování je symptomatická a podpůrná. Může dojít k nerovnováze elektrolytů, rozvoji acidózního stavu a možným účinkům na nervový systém. Musí být monitorovány hladiny sérových elektrolytů (především draslíku) a 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 uhličité.

Inhibice karboanhydrázy v řasnatém tělísku oka snižuje vodní humorální sekreci, především zpomalením tvorby bikarbonátových iontů s následným poklesem transportu sodíku a tekutiny. Výsledkem je snížení nitroočního tlaku, který je hlavním rizikovým faktorem v patogenezi poškození zrakového nervu a glaukomové ztráty zorného pole. Brinzolamid je inhibitor karboanhydrázy II (CA-II), predominantního izoenzymu v oku s hodnotami *in vitro* $IC_{50} = 3,2 \text{ nM}$ a $K_i = 0,13 \text{ nM}$ vůči CA-II.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byl zkoumán účinek brinzolamidu na snížení nitroočního tlaku (IOP = intra ocular pressure) jako adjuvantní terapie u analogu prostaglandinu travoprostu. Po 4-týdenním vstupním období s travoprostem byli následně pacienti s $IOP \geq 19 \text{ mmHg}$ randomizováni k užívání přídatné léčby brinzolamidem nebo timololem. Byl pozorován přídatný pokles průměrného denního IOP 3,2 až 3,4 mmHg ve skupině užívající brinzolamid a 3,2 až 4,2 mmHg ve skupině užívající timolol. Celkově byla vyšší incidence nezávažných očních nežádoucích účinků, hlavně ve vztahu ke známkám lokálního podráždění, ve skupině brinzolamide/travoprost. Nežádoucí účinky byly mírné a neovlivnily celkový poměr přerušení léčby v těchto studiích (viz bod 4.8).

Byla provedena klinická studie s brinzolamidem u 32 pediatrických pacientů mladších 6 let věku, s diagnózou glaukom nebo oční hypertenze. Někteří pacienti byli do té doby bez terapie na snížení nitroočního tlaku (tzv. IOP-léčba naivní) zatímco jiní užívali jiné přípravky snižující nitooční tlak. U těch, kteří užívali jiné přípravky snižující nitrooční tlak, nebylo vyžadováno ukončení používání jejich předchozí léčby až do zahájení monoterapie brinzolamidem. Mezi pacienty bez předchozí IOP léčby (10 pacientů) byla účinnost brinzolamidu obdobná dřívějším pozorováním u dospělých, s průměrným poklesem IOP oproti výchozí hodnotě dosahujícím až 5 mmHg.

Mezi pacienty, kteří užívali lokální přípravky snižující nitrooční tlak (22 pacientů), se průměrný IOP mírně snížil oproti výchozí hodnotě ve skupině užívající brinzolamid.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po lokálním očním podání se brinzolamid vstřebává do systémového oběhu. Díky své vysoké afinitě k CA-II je brinzolamid extenzivně distribuován do erytrocytů a vykazuje dlouhý eliminační poločas v plné krvi (průměr přibližně 24 týdnů). U lidí se vytváří metabolit N-desethylbrinzolamid, jež se rovněž váže na CA a akumuluje v erytrocytech. Tento metabolit se v přítomnosti brinzolamidu váže hlavně na CA-I. Plazmatické koncentrace jak brinzolamidu tak N-desethylbrinzolamidu jsou nízké a všeobecně pod rozlišovacími limity hodnocení ($<7,5 \text{ ng/ml}$).

Vazba na plazmatické bílkoviny není rozsáhlá (přibližně 60%). Brinzolamid je vyločován primárně exkrecí ledvinami (přibližně 60%). Okolo 20% dávky bylo změřeno v moči ve formě metabolitu. Brinzolamid a N-desethylbrinzolamid jsou dominující složky v moči vedle stopových množství ($<1\%$) metabolitů N-desmethoxypropylbrinzolamid a O-desmethylbrinzolamid.

Ve farmakokinetické studii s perorálním podáním užívali zdraví dobrovolníci tobolky 1mg brinzolamidu dvakrát denně po dobu 32 týdnů a byla měřena aktivita karboanhydrázy erytrocytů pro hodnocení stupně systémové inhibice karboanhydrázy.

Saturace karboanhydrázy-II erytrocytů brinzolamidem bylo dosaženo během 4 týdnů (koncentrace v erytrocytech přibližně 20 μM). N-Desethylbrinzolamid akumulovaný v erytrocytech dosáhl rovnovážného stavu během 20-28 týdnů při dosaženém rozsahu koncentrací 6-30 μM . Inhibice aktivity celkové karboanhydrázy erytrocytů v rovnovážném stavu byla přibližně 70-75%.

Subjekty se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/minutu) užívaly 1 mg brinzolamidu dvakrát denně po dobu až 54 týdnů. Koncentrace brinzolamidu v erytrocytech byly v rozsahu 20 až 40 μM do 4. týdne léčby. V rovnovážném stavu dosahovaly koncentrace brinzolamidu a jeho metabolitu v erytrocytech rozmezí od 22,0 do 46,1 μM , respektive od 17,1 do 88,6 μM .

Koncentrace N-desethylbrinzolamidu v erytrocytech stoupaly a celková aktivita karboanhydrázy erytrocytů se snižovala s poklesem clearance kreatininu, ale koncentrace brinzolamidu v erytrocytech a aktivita karboanhydrázy-II zůstaly nezměněny. U osob s nejvyšším stupněm poruchy funkcí ledvin byla inhibice celkové aktivity karboanhydrázy vyšší, ačkoliv v rovnovážném stavu nedosahovala 90%.

Ve studii s lokálním očním podáním byly v rovnovážném stavu koncentrace brinzolamidu v erytrocytech podobné koncentracím nalezeným ve studii s perorálním podáním, ale hladiny N-desethylbrinzolamidu byly nižší. Aktivita karboanhydrázy byla přibližně 40-70% hodnoty před podáním.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Studie vývojové toxicity u králíků s perorálními dávkami brinzolamidu až 6 mg/kg/den (125násobek doporučené dávky při očním podání u člověka) neodhalily žádný účinek na vývoj plodu navzdory významné toxicitě pro matku. Obdobné studie u potkanů vedly k mírně snížené osifikaci lebky a sternebrae u plodů samic, které dostávaly dávku brinzolamidu 18 mg/kg/den (375 násobek doporučené dávky při očním podání u člověka) ale ne u dávky 6 mg/kg/den. Tyto nálezy se objevily v dávkách, které způsobily metabolickou acidózu s poklesem přírůstkem tělesné hmotnosti u samic a s poklesem hmotnosti plodu. Pokles hmotnosti plodu v závislosti na dávce byl pozorován u mláďat samic, které dostávaly brinzolamid perorálně v rozmezí mírného poklesu (asi 5-6%) při 2 mg/kg/den až po téměř 14% při dávce 18 mg/kg/den. Během kojení byla hladina, která nezpůsobovala u mláďat žádné nežádoucí účinky 5 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok benzalkonium-chloridu
Mannitol (E421),
Poloxamer 407,
Karbomer 974P,
Dihydrát dinatrium-edetátu
Chlorid sodný,
Roztok hydroxidu sodného 200 g/l (k úpravě pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

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 LDPE kapací lahvička s LDPE kapacím hrotem a bílým PP nebo HDPE uzávěrem s kroužkem originality, obsahující 5 ml bílé homogenní suspenze.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 x 5 ml, 3 x 5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
611 18 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/202/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 4. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 9. 2022