

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Briduophta 10 mg/ml + 2 mg/ml oční kapky, suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml suspenze obsahuje 10 mg brinzolamidu a 2 mg brimonidin-tartrátu, což odpovídá 1,3 mg brimonidinu.

Jedna kapka (přibližně 40 µl) obsahuje přibližně 0,4 mg brinzolamidu a 0,08 mg brimonidin-tartrátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, suspenze.

Bílá až téměř bílá homogenní suspenze, pH 6,0 – 7,2 a osmolalita 250 – 320 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku (NOT) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, u nichž monoterapie nevede k dostatečnému snížení NOT (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých včetně starších osob

Doporučená dávka je jedna kapka přípravku Briduophta do postiženého oka (očí) dvakrát denně.

Vynechaná dávka

Dojde-li k vynechání dávky, má léčba pokračovat další plánovanou dávkou.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

Kombinace brinzolamid/brimonidin-tartrát nebyla hodnocena u pacientů s poruchou funkce jater, a proto se u této populace doporučuje postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Přípravek Briduophta nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CrCl < 30$ ml/min) ani u pacientů s hyperchloremickou acidózou. Jelikož brinzolamid, který je složkou přípravku Briduophta, a jeho metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami, je přípravek Briduophta u těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost brinzolamidu/brimonidin-tartrátu u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Z bezpečnostních důvodů je přípravek Briduophta kontraindikován u novorozenců a dětí ve věku do 2 let ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku (NOT) u glaukomu s otevřeným úhlem nebo oční hypertenze, u nichž monoterapie nevede k dostatečnému snížení NOT (viz bod 4.3).

Způsob podání

Oční podání.

Pacienty je třeba poučit, aby lahvičku před použitím dobře protřepali.

Při použití nazolakrimální okluze a uzavření očního víčka na dobu 2 minut se systémová absorpce snižuje. To může vést ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení lokálního působení (viz bod 4.4).

Aby se zabránilo kontaminaci hrotu kapátka a roztoku, je třeba dbát na to, aby se hrot kapátka lahvičky nedotkl očního víčka, okolních tkání nebo jiných povrchů. Pacienty je třeba poučit, aby v době, kdy přípravek nepoužívají, uchovávali lahvičku pevně uzavřenou.

Přípravek Briduophta lze používat souběžně s jinými topickými oftalmologickými léčivými přípravky ke snížení nitroočního tlaku. Při použití více než jednoho lokálního oftalmologika se musí léčivé přípravky podávat s odstupem nejméně 5 minut.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Hypersenzitivita na sulfonamidy (viz bod 4.4).

Pacienti léčení inhibitorem monoaminoxidázy (MAO) (viz bod 4.5).

Pacienti užívající antidepresiva, která ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin) (viz bod 4.5).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Pacienti s hyperchloremickou acidózou.

Novorozenci a děti ve věku do 2 let (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek se nemá podávat injekčně. Pacienty je třeba poučit, aby přípravek Briduophta nepolykali.

Účinky na oko

Kombinace brinzolamid/brimonidin-tartrát nebyla hodnocena u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem a jeho použití u těchto pacientů se nedoporučuje.

Možný účinek brinzolamidu na funkci endotelu rohovky nebyl zkoumán u pacientů s poškozením rohovky (zejména u pacientů s nízkým počtem endoteliálních buněk).

Přípravek nebyl hodnocen konkrétně u pacientů používajících kontaktní čočky, doporučuje se tyto pacienty při používání brinzolamidu pečlivě sledovat, neboť inhibitory karboanhydrázy mohou ovlivňovat hydrataci rohovky a nošení kontaktních čoček by mohlo zvýšit riziko poškození rohovky. Doporučuje se pečlivě sledovat pacienty s poškozením rohovky, jako jsou pacienti s diabetem mellitem nebo dystrofií rohovky.

Brimonidin-tartrát může způsobovat oční alergické reakce. Při výskytu alergických reakcí je nutné léčbu ukončit. Při používání brimonidin-tartrátu byly hlášeny opožděné oční hypersenzitivní reakce, z nichž některé byly spojeny se zvýšením NOT.

Potenciální účinky po ukončení léčby přípravkem brinzolamid/brimonidin-tartrátu nebyly hodnoceny. Přestože nebyla hodnocena doba trvání účinků brinzolamid/brimonidin-tartrátu na

snížení NOT, očekává se, že účinek brinzolamidu na snížení NOT bude trvat 5–7 dní. Účinek brimonidinu na snížení NOT může trvat i déle.

Systémové účinky

Přípravek Briduophta obsahuje brinzolamid, sulfonamidový inhibitor karboanhydrázy, a přestože je podáván lokálně, absorbuje se systémově. Při lokálním podání se mohou vyskytnout stejné typy nežádoucích reakcí léku, jaké lze přisuzovat sulfonamidům, 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. Objeví-li se známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, používání přípravku Briduophta má být ihned ukončeno.

Srdeční poruchy

Po podání brinzolamidu/brimonidin-tartrátu byly u některých pacientů pozorovány malé poklesy krevního tlaku. Doporučuje se postupovat opatrně při souběžném používání přípravku Briduophta s určitými léčivými přípravky, jako jsou antihypertenziva a/nebo srdeční glykosidy, nebo v případě pacientů se závažným nebo nestabilním a nekompensovaným kardiovaskulárním onemocněním (viz bod 4.5).

Přípravek Briduophta se má používat s opatrností u pacientů s depresí, cerebrální nebo koronární insuficiencí, Raynaudovým fenoménem, ortostatickou hypotenzí nebo obliterující tromboangiitidou.

Poruchy acidobazické rovnováhy

Poruchy acidobazické rovnováhy byly hlášeny u perorálně podávaných inhibitorů karboanhydrázy. Přípravek Briduophta obsahuje brinzolamid, inhibitor karboanhydrázy a vstřebává se systémově, přestože je podáván lokálně. Při lokálním podání se mohou vyskytnout stejné typy nežádoucích reakcí, jaké lze přisuzovat perorálně podávaným inhibitorům karboanhydrázy (tj. poruchy acidobazické rovnováhy) (viz bod 4.5).

Přípravek Briduophta má být používán s opatrností u pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin z důvodu možného rizika metabolické acidózy. Přípravek Briduophta je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Kombinace brinzolamid/brimonidin-tartrát nebyla hodnocena u pacientů s poruchou funkce jater, a proto je třeba při léčbě těchto pacientů postupovat opatrně (viz bod 4.2).

Duševní bdělost

Perorálně podávané inhibitory karboanhydrázy mohou negativně ovlivnit schopnost vykonávat úkoly vyžadující duševní bdělost a/nebo fyzickou koordinaci u starších pacientů. Přípravek Briduophta je absorbován systémově, a proto může při lokálním podání dojít k systémové absorpci (viz bod. 4.7).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost brinzolamidu/brimonidin-tartrátu u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let nebyly stanoveny. Symptomy předávkování brimonidinem (zahrnující ztrátu vědomí, hypotenzi, hypotonii, bradykardii, hypotermii, cyanózu a apnoe) byly hlášeny u novorozenců a dětí, kterým byly podávány oční kapky s brimonidinem v rámci léčby kongenitálního glaukomu. Přípravek Briduophta je proto kontraindikován u dětí ve věku do 2 let (viz bod 4.3).

Léčba dětí ve věku od 2 let (především dětí ve věku 2–7 let a/nebo s tělesnou hmotností < 20 kg) se nedoporučuje vzhledem k možnému riziku nežádoucích účinků souvisejících s centrálním nervovým

systemem (viz bod 4.9).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí s brinzolamidem/brimonidin-tartrátem.

Přípravek Briduophta je kontraindikován u pacientů užívajících inhibitory monoaminoxidázy a u pacientů léčených antidepresivy, která ovlivňují noradrenergický přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin) (viz bod 4.3). Tricyklická antidepresiva mohou zastínit hypotenzi reakci oka na léčbu přípravkem Briduophta.

V případě užívání látek tlumících centrální nervový systém (např. alkoholu, barbiturátů, opiátů, sedativ nebo anestetik) se doporučuje postupovat opatrně z důvodu možného aditivního či potencujícího účinku.

Nejsou k dispozici žádné údaje o hladině katecholaminů v oběhovém systému po podání brinzolamidu/brimonidin-tartrátu. Doporučuje se však postupovat opatrně u pacientů užívajících léčivé přípravky, které mohou ovlivnit metabolismus a vychytávání cirkulujících aminů (např. chlorpromazinu, methylfenidátu, reserpinu, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu).

Přípravky ze třídy alfa-adrenergických agonistů (např. brimonidin-tartrát) mohou snížit pulz a krevní tlak. Po podání brinzolamidu/brimonidin-tartrátu byly u některých pacientů pozorovány mírné poklesy krevního tlaku. Doporučuje se postupovat opatrně při souběžném používání takových léčivých přípravků, jako jsou antihypertenziva a/nebo srdeční glykosidy, s přípravkem Briduophta.

Doporučuje se postupovat opatrně při zahajování (nebo změně dávkování) souběžné léčby systémově podávanými léčivými přípravky (bez ohledu na jejich lékovou formu), které mohou interagovat s α -adrenergickými agonisty nebo ovlivnit jejich účinek, tj. agonisty nebo antagonisty adrenergických receptorů (např. izoprenalinem, prazosinem).

Brinzolamid je inhibitor karboanhydrázy a vstřebává se systémově, přestože je podáván lokálně. Poruchy acidobazické rovnováhy byly hlášeny u perorálně podávaných inhibitorů karboanhydrázy. U pacientů používajících přípravek Briduophta je nutné vzít v úvahu možnost interakcí.

U pacientů, kteří užívají perorálně inhibitor karboanhydrázy a lokálně brinzolamid, existuje potenciál k rozšíření známých systémových účinků inhibice karboanhydrázy. Souběžné podávání přípravku Briduophta a perorálně podávaných inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Izoenzymy cytochromu P-450 zodpovědné za metabolismus brinzolamidu zahrnují enzymy CYP3A4 (hlavní), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Předpokládá se, že inhibitory enzymu CYP3A4, jako jsou ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir a troleandomycin, budou prostřednictvím CYP3A4 inhibovat metabolismus brinzolamidu. Při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4 se doporučuje postupovat opatrně.

Kumulace brinzolamidu je však nepravděpodobná, neboť je vylučován převážně ledvinami. Brinzolamid není inhibitorem izoenzymů cytochromu P-450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání brinzolamidu/brimonidin-tartrátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Brinzolamid nebyl po systémovém podání (perorálně zavedenou sondou) teratogenní u potkanů ani králíků. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky. Ve studiích na zvířatech prostupoval brimonidin placentou a v omezené míře vstupoval do fetálního oběhu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Briduophta se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se lokální přípravek Briduophta vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly, že se brinzolamid po perorálním podání vylučuje do mateřského mléka v minimální míře. Perorálně podávaný brimonidin se vylučuje do mateřského mléka. Přípravek Briduophta se nemá u kojících žen používat.

Fertilita

Neklinické údaje neprokazují žádné účinky brinzolamidu nebo brimonidinu na fertilitu. O účinku brinzolamidu/brimonidin-tartarátu na fertilitu u lidí po lokálním očním podání nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Briduophta má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Briduophta může způsobit závrať, únavu a/nebo ospalost, což může negativně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přechodně rozmazané vidění nebo jiné poruchy vidění mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se po nakapání přípravku objeví rozmazané vidění, musí pacient vyčkat, dokud se vidění neprojasní, a teprve potom může řídit nebo obsluhovat stroje.

Perorálně podávané inhibitory karboanhydrázy mohou u pacientů pokročilejšího věku negativně ovlivnit schopnost vykonávat úkoly vyžadující duševní bdělost a/nebo fyzickou koordinaci (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických hodnoceních s brinzolamidem o koncentraci 10 mg/ml s brimonidin-tartarátém o koncentraci 2 mg/ml ve formě oční kapky, suspenze (dále jen brinzolamid/brimonidin-tartarát) v dávkování dvakrát denně byly nejčastějšími nežádoucími účinky oční hyperemie a oční alergická reakce, které se vyskytly přibližně u 6–7 % pacientů, a dysgeuzie (hořká nebo neobvyklá chuť v ústech po instilaci přípravku), které se vyskytly přibližně u 3 % pacientů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií s brinzolamidem/brimonidin-tartarátém v dávkování dvakrát denně během klinických studií s jednotlivými složkami, brinzolamidem a brimonidinem, a po jejich uvedení na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle následující konvence: 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 $< 1/1000$), velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$) nebo není známo (podle dostupných údajů nelze odhadnout). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Méně časté: nazofaryngitida ² , faryngitida ² , sinusitida ² Není známo: rinitida ²
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: snížený počet erytrocytů ² , zvýšená hladina chloridů v krvi ²
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivita ³

Psychiatrické poruchy	Méně časté: apatie ² , deprese ^{2,3} , depresivní nálada ² , insomnie ¹ , snížené libido ² , noční můry ² , nervozita ²
Poruchy nervového systému	Časté: somnolence ¹ , závrat ³ , dysgeuzie ¹ Méně časté: bolest hlavy ¹ , motorická dysfunkce ² , amnézie ² , poruchy paměti ² , parestezie ² Velmi vzácné: synkopa ³ Není známo: tremor ² , hypestezie ² , ageuzie ²
Poruchy oka	Časté: oční alergie ¹ , keratitida ¹ , bolest oka ¹ , oční diskomfort ¹ , rozmazané vidění ¹ , abnormální vidění ³ , oční hyperemie ¹ , zblednutí spojivek ³ Méně časté: eroze rohovky ¹ , edém rohovky ² , blefaritida ¹ , rohovková depozita (rohovkové precipitáty) ¹ , onemocnění spojivky (papily) ¹ , fotofobie ¹ , fotopsie ² , otok oka ² , edém očního víčka ¹ , edém spojivky ¹ , suché oko ¹ , sekrece z oka ¹ , snížená zraková ostrost ² , zvýšené slzení ¹ , pterygium ² , erytém očního víčka ¹ , meibomianitida ² , diplopie ² , oslnění ² , hypestezie oka ² , sklerální pigmentace ² , subkonjunktivální cysta ² , abnormální pocit v oku ¹ , astenopie ¹ Velmi vzácné: uveitida ³ , mióza ³ Není známo: poruchy vidění ² , madaróza ²
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté: vertigo ¹ , tinitus ²
Srdeční poruchy	Méně časté: kardiopulmonální tíseň ² , angina pectoris ² , arytmie ³ , palpitace ^{2,3} , nepravidelná srdeční frekvence ² , bradykardie ^{2,3} , tachykardie ³
Cévní poruchy	Méně časté: hypotenze ¹ Velmi vzácné: hypertenze ³
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté: dyspnoe ² , bronchiální hyperaktivita ² , faryngolaryngeální bolest ² , sucho v krku ¹ , kašel ² , epistaxe ² , kongesce horních cest dýchacích ² , nazální kongesce ¹ , rinorea ² , podráždění hrdla ² , sucho v nose ¹ , postnazální zatékání hlenu ¹ , kýčání ² Není známo: bronchiální astma ²
Gastrointestinální poruchy	Časté: sucho v ústech ¹ Méně časté: dyspepsie ¹ , ezofagitida ² , břišní diskomfort ¹ , průjem ² , zvracení ² , nauzea ² , časté vyprazdňování střev ² , flatulence ² , orální hypestezie ² , orální parestezie ¹
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo: abnormální test funkce jater ²
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté: kontaktní dermatitida ¹ , kopřivka ² , vyrážka ² , makulopapulózní vyrážka ² , generalizovaný pruritus ² , alopecie ² , napětí kůže ² Není známo: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4), edém obličeje ³ , dermatitida ^{2,3} , erytém ^{2,3}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté: bolest zad ² , svalové spasmy ² , myalgie ² Není známo: artralgie ² , bolest končetin ²
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté: renální bolest ² Není známo: polakisurie ²

Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté: erektilní dysfunkce ²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté: bolest ² , hrudní diskomfort ² , abnormální pocit ² , pocit nervozity ² , podrážděnost ² , reziduum léku ¹ Není známo: bolest na hrudi ² , periferní edém ^{2,3}
¹ nežádoucí účinek pozorovaný u brinzolamidu/brimonidin-tartrátu ² další nežádoucí účinek pozorovaný při monoterapii brinzolamidem ³ další nežádoucí účinek pozorovaný při monoterapii brimonidinem	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dysgeuzie byla nejčastější systémovou nežádoucí reakcí spojenou s používáním brinzolamidu/brimonidin-tartrátu (3,4 %). Je pravděpodobně způsobena průtokem očních kapek do nazofaryngu nazolakrimálním kanálkem a je převážně přisuzována brinzolamidové složce kombinace brinzolamid/brimonidin-tartrát. Nazolakrimální okluze nebo jemné zavření očního víčka po nakapání přípravku přispívá ke snížení výskytu tohoto účinku (viz bod 4.2).

Přípravek Briduophta Brinzolamid/brimonidin-tartrát obsahuje brinzolamid, který je sulfonamidovým inhibitorem karboanhydrázy se systémovou absorpcí. Hematologické účinky a účinky na gastrointestinální trakt, nervový systém, ledviny a metabolismus jsou obecně spojeny se systémovými inhibitory karboanhydrázy. Při lokálním podání se mohou vyskytnout stejné typy nežádoucích reakcí, jaké lze přisuzovat perorálně podávaným inhibitorům karboanhydrázy.

Nežádoucí účinky často spojené s brimonidinovou složkou kombinace brinzolamid/brimonidin-tartrát zahrnují rozvoj očních reakcí alergického typu, únavu a/nebo ospalost a sucho v ústech. Použití brimonidinu bylo spojeno s minimálními poklesy krevního tlaku. Někteří pacienti, kteří používali brinzolamid/brimonidin-tartrát, zaznamenali obdobné poklesy krevního tlaku, jaké byly pozorovány při použití brimonidinu v monoterapii.

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 webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při předávkování přípravkem Briduophta je nutná symptomatická a podpůrná léčba. U pacienta je potřeba udržovat dýchací cesty průchodné.

V důsledku brinzolamidové složky přípravku Briduophta může dojít k elektrolytové dysbalanci, rozvoji acidotického stavu a možným účinkům na nervový systém. Musí se sledovat sérové hladiny elektrolytů (především draslíku) a hladiny pH krve.

Informace o náhodném požití brimonidinové složky přípravku Briduophta u dospělých pacientů jsou velmi omezené. Jediným dosud hlášeným nežádoucím účinkem byla hypotenze. Bylo hlášeno, že po hypotenzní epizodě následovala hypertenze po náhlém přerušení léčby.

Bylo hlášeno, že při předávkování po perorálním podání jiných α 2-agonistů se objevily symptomy, jako jsou hypotenze, astenie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, apnoe, hypotonie, hypotermie, respirační deprese a záchvat křečí.

Pediatrická populace

U pediatrických subjektů byly hlášeny závažné nežádoucí účinky po neúmyslném požití brimonidinové složky přípravku Briduophta. Subjekty zaznamenaly symptomy deprese centrálního nervového systému, obvykle dočasné kóma nebo nízkou úroveň vědomí, letargii, somnolenci, hypotonii, bradykardii, hypotermie, bledost, respirační depresi a apnoe, a vyžadovaly přijetí na jednotku intenzivní péče s intubací, pokud byla indikována. U všech subjektů bylo hlášeno úplné vyléčení, obvykle do 6–24 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, antiglaukomatika a miotika, ATC kód: S01EC54

Mechanismus účinku

Přípravek Briduophta obsahuje dvě léčivé látky: brinzolamid a brimonidin-tartrát. Tyto dvě složky potlačují produkci komorové vody řasnatým tělískem v oku, čímž u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí snižují nitrooční tlak (NOT). Přestože jak brinzolamid, tak i brimonidin snižují NOT tím, že potlačují tvorbu komorové vody, mají odlišný mechanismus účinku.

Brinzolamid působí inhibicí enzymu karboanhydrázy (CA-II) v ciliárním epitelu, který snižuje produkci hydrogenuhličitanových iontů, s následným omezením transportu sodíku a tekutiny přes epitel řasnatého tělíska, což vede ke snížené produkci komorové vody. Brimonidin je alfa-2-adrenergní agonista, který inhibuje enzym adenylátcyklázu a potlačuje tvorbu komorové vody závislou na c-AMP. Kromě toho podání brimonidinu vede ke zvýšení odtoku uveosklerální cestou.

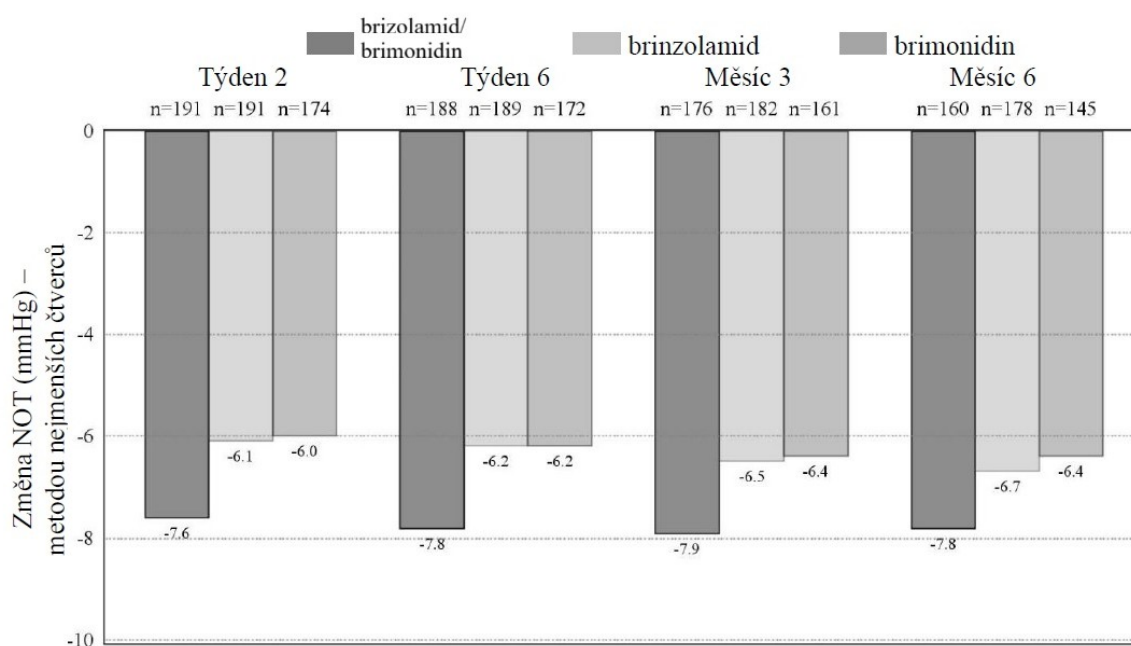
Farmakodynamické účinky

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie

Šestiměsíční kontrolovaná klinická studie sledující příspěvek jednotlivých složek přípravku zahrnovala 560 pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem (včetně pseudoexfoliace nebo pigmentové disperze) a/nebo oční hypertenzí, u nichž bylo podle názoru zkoušejícího onemocnění nedostatečně kontrolováno monoterapií nebo již bylo léčeno několika léčivými přípravky na snížení nitroočního tlaku a kteří měli na počátku studie průměrnou výchozí hodnotu denního NOT 26 mmHg. U těchto pacientů byl účinek na snížení průměrné hodnoty denního NOT při léčbě brinzolamidem/brimonidin-tartrátem s dávkováním dvakrát denně přibližně 8 mmHg. U kombinace brinzolamid/brimonidin-tartrát byla pozorována statisticky superiorní snížení průměrné hodnoty denního NOT v porovnání s brinzolamidem o koncentraci 10 mg/ml nebo brimonidinem o koncentraci 2 mg/ml v dávkování dvakrát denně při všech návštěvách v průběhu celé studie (obrázek 1).

Obrázek 1: Průměrné denní změny^a (9:00, +2 hod., +7 hod.) NOT oproti hodnotě na počátku studie (mmHg) – studie účinku složek přípravku



^a Průměrné hodnoty dosažené metodou nejmenších čtverců odvozené ze statistického modelu platného pro pracoviště studie, úrovně NOT v 9:00 hod. na počátku studie a korelovaných měření NOT u jednotlivých pacientů. Všechny rozdíly v léčbě (brinzolamid/brimonidin-tartrát versus jednotlivé složky přípravku), byly statisticky významné s $p = 0,0001$ nebo nižší.

Průměrné snížení NOT v každém časovém bodě při každé návštěvě oproti hodnotě na počátku studie bylo u kombinace brinzolamid/brimonidin-tartrát vyšší (6 až 9 mmHg) než u monoterapie brinzolamidem (5 až 7 mmHg) nebo brimonidinem (4 až 7 mmHg). Průměrná procentuální snížení NOT od počátku studie se u brinzolamidu/brimonidin-tartrátu pohybovala od 23 do 34 %. Procentuální podíly pacientů s naměřenými hodnotami NOT méně než 18 mmHg byly vyšší ve skupině léčené brinzolamidem/brimonidin-tartrátem než ve skupině léčené brinzolamidem při 11 z 12 vyšetření až do 6. měsíce a byly vyšší ve skupině léčené brinzolamidem/brimonidin-tartrátem než ve skupině léčené brimonidinem při všech 12 vyšetřeních až do 6. měsíce. V časovém bodě +2 hod. (doba odpovídající rannímu maximu účinnosti) pro návštěvu hodnotící primární parametr účinnosti ve 3. měsíci byl procentuální podíl pacientů s NOT nižším než 18 mmHg 68,8 % ve skupině léčené brinzolamidem/brimonidin-tartrátem; 42,3 % ve skupině léčené brinzolamidem a 44 % ve skupině léčené brimonidinem.

Šestiměsíční kontrolovaná klinická studie non-inferiority zahrnovala 890 pacientů s glaukolem s otevřeným úhlem (včetně pseudoexfoliace nebo pigmentové disperze) a/nebo oční hypertenzí, u nichž bylo podle názoru zkoušejícího onemocnění nedostatečně kontrolováno monoterapií nebo již bylo léčeno několika léčivými přípravky na snížení nitroočního tlaku a kteří měli na počátku studie průměrnou hodnotu denního NOT 26 až 27 mmHg. U těchto pacientů byla při všech návštěvách v průběhu celé studie prokázána non-inferiorita brinzolamidu/brimonidin-tartrátu s ohledem na snížení průměrné hodnoty denního NOT oproti hodnotě na počátku studie v porovnání se souběžným podáváním brinzolamidu o koncentraci 10 mg/ml + brimonidinem o koncentraci 2 mg/ml (tabulka 1).

Tabulka 1: Porovnání změny průměrné hodnoty denního NOT (mmHg) oproti hodnotě na počátku studie – studie non-inferiority

Návštěva	Brinzolamid/ brimonidin (suspenze) průměr ^a	Brinzolamid (suspenze) + brimonidin (roztok) průměr ^a	Rozdíl, průměr (95% IS)
Týden 2	-8,4 (n = 394)	-8,4 (n = 384)	-0,0 (-0,4; 0,3)

Týden 6	-8,5 (n = 384)	-8,4 (n = 377)	-0,1 (-0,4; 0,2)
Měsíc 3	-8,5 (n = 384)	-8,3 (n = 373)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Měsíc 6	-8,1 (n = 346)	-8,2 (n = 330)	0,1 (-0,3; 0,4)
^a Průměrné hodnoty dosažené metodou nejmenších čtverců odvozené ze statistického modelu platného pro pracoviště studie, úrovně NOT v 9:00 na počátku studie a korelovaných měření NOT u jednotlivých pacientů.			

Průměrné snížení NOT v každém časovém bodě při každé návštěvě oproti hodnotě na počátku studie byla u kombinace brinzolamid/brimonidin-tartrát i u jednotlivých složek podávaných souběžně obdobná (7 až 10 mmHg). Průměrné procentuální snížení NOT od počátku studie se u brinzolamidu/brimonidin-tartrátu pohybovala od 25 do 37 %. Procentuální podíly pacientů s naměřenými hodnotami NOT méně než 18 mmHg byly v jednotlivých časových bodech při všech návštěvách ve studii až do 6. měsíce obdobné ve skupině léčené brinzolamidem/brimonidin-tartrátem i ve skupině léčené brinzolamidem + brimonidinem. V časovém bodě +2 hod. (doba odpovídající rannímu maximu účinnosti) pro návštěvu hodnotící primární parametr účinnosti ve 3. měsíci byl procentuální podíl pacientů s NOT nižším než 18 mmHg 71,6 % v obou studijních skupinách.

Doplňková terapie

Klinické údaje o použití brinzolamidu/brimonidin-tartrátu jako doplňku k analogům prostaglandinu (PGA) také prokázaly superiority účinnosti kombinace brinzolamid/brimonidin-tartrát + PGA při snížení NOT ve srovnání se samotnými PGA. Ve studii CQVJ499A2401 prokázala kombinace brinzolamid/brimonidin-tartrát + PGA (tj. travoprost, latanoprost nebo bimatoprost) superiority účinnosti ve srovnání s kombinací vehikulum + PGA při snížení NOT oproti výchozím hodnotám po 6 týdnech léčby, s rozdílem mezi léčbami v modelově upravené průměrné změně denního NOT od výchozích hodnot -3,44 mmHg (95% CI, -4,2; -2,7; p-hodnota <0,001).

Klinické údaje o použití brinzolamidu/brimonidin-tartrátu jako doplňku k očním kapkám s fixní kombinací travoprostu/timolol-maleinátu také prokázaly superiority účinnosti brinzolamidu/brimonidin-tartrátu + travoprostu/timolol-maleinátu ve formě očních kapek při snížení NOT v porovnání se samotnou fixní kombinací travoprostu/timolol-maleinátu. Ve studii CQVJ499A24002 prokázala kombinace brinzolamid/brimonidin-tartrát + travoprost/timolol-maleinát ve formě očních kapek superiority účinnosti ve srovnání s kombinací vehikulum + travoprost/timolol-maleinát (oční kapky) při snížení NOT oproti výchozím hodnotám po 6 týdnech léčby, s rozdílem mezi léčbami v modelově upravené průměrné změně denního NOT od výchozích hodnot -2,15 mmHg (95% CI, -2,8; -1,5; p-hodnota <0,001).

Bezpečnostní profil brinzolamidu/brimonidin-tartrátu v doplňkové terapii byl podobný profilu pozorovanému u monoterapie kombinací brinzolamidu/brimonidin-tartrátu.

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti pro doplňkovou terapii po 6 týdnech.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s brinzolamidem/brimonidin-tartrátem u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci glaukom a oční hypertenze (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Brinzolamid se po lokálním očním podání absorbuje rohovkou. Je rovněž absorbován do systémového oběhu, kde dochází k silné vazbě na karboanhydrázu v erytrocytech. Jeho plazmatické koncentrace jsou velmi nízké. Poločas eliminace z plné krve je u člověka delší (>100 dní) v důsledku vazby na karboanhydrázu v erytrocytech.

Brimonidin se po lokálním podání rychle absorbuje do oka. U králíků bylo maximálních koncentrací

v oku ve většině případů dosaženo za méně než jednu hodinu. Maximální plazmatické koncentrace u člověka jsou < 1 ng/ml a jsou dosahovány do < 1 hodinu. Plazmatické hladiny klesají s poločasem přibližně 2–3 hodiny.

Při dlouhodobém podávání nedochází k žádné akumulaci.

V klinické studii při očním podání porovnávací systémovou farmakokinetiku kombinace brinzolamidu/brimonidin-tartarátu podávané dvakrát nebo třikrát denně s brinzolamidem a brimonidinem podávanými samostatně ve stejných dvou dávkovacích schématech byla farmakokinetika brinzolamidu a N-desethylbrinzolamidu při ustálených hladinách v plné krvi obdobná u kombinovaného přípravku i brinzolamidu samotného. Podobně byla farmakokinetika brimonidinu z kombinovaného přípravku při ustálených plazmatických hladinách obdobná jako u brimonidinu podávaného samostatně s výjimkou léčebné skupiny používající brinzolamid/brimonidin-tartarát dvakrát denně, kde byla průměrná hodnota $AUC_{0-12 \text{ hod}}$ přibližně o 25 % nižší než při podávání samotného brimonidinu dvakrát denně.

Distribuce

Studie na králících prokázaly maximální koncentrace brinzolamidu v oku po lokálním podání ve tkáních předních segmentů, jako jsou rohovka, spojivka, komorová voda, duhovka a řasnaté tělísko. V očních tkáních zůstává po delší dobu v důsledku vazby na karboanhydrázu. Brinzolamid se středně váže (přibližně ze 60 %) na humánní plazmatické proteiny.

Brimonidin vykazuje afinitu k pigmentovým očním tkáním, především duhovce a řasnatému tělísku, v důsledku jeho známé schopnosti vázat se na melanin. Klinické i neklinické údaje o bezpečnosti však ukazují, že při dlouhodobém podávání je brimonidin dobře snášen a je bezpečný.

Biotransformace

Brinzolamid se metabolizuje prostřednictvím izoenzymů jaterního cytochromu P-450, konkrétně CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Primárním metabolitem je N-desethylbrinzolamid následovaný N-desmethoxypropyl a O-desmethyl metabolitem, jakož i analogem kyseliny N-propionové, který vzniká oxidací N-propylového bočního řetězce O-desmethyl-brinzolamidu. Brinzolamid a N-desethylbrinzolamid neinhibují izoenzymy cytochromu P-450 při koncentracích nejméně 100násobně vyšších, než jsou maximální hladiny v systémovém oběhu.

Brimonidin je výrazně metabolizován jaterní aldehydoxidázou, přičemž vznikají 2-oxobrimonidin, 3-oxobrimonidin a 2,3-dioxobrimonidin, které jsou jeho nejdůležitějšími metabolity. Bylo rovněž pozorováno oxidativní štěpení imidazolinového kruhu na 5-bromo-6-guanidinochinoxalin.

Eliminace

Brinzolamid je primárně eliminován močí v nezměněné formě. U člověka odpovídá brinzolamid v moči přibližně 60 % dávky a N-desethylbrinzolamid přibližně 6 % dávky. Údaje získané u potkanů prokázaly částečné vylučování žlučí (přibližně 30 %), především ve formě metabolitů.

Brimonidin je primárně eliminován močí ve formě metabolitů. U potkanů a opic dosahovaly metabolity v moči 60 až 75 % perorální nebo intravenózní dávky.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika brinzolamidu je ve své podstatě nelineární v důsledku saturabilní vazby na karboanhydrázu v plné krvi a různých tkáních. Expozice v ustáleném stavu se nezvyšuje úměrně dávkou.

Naopak brimonidin vykazuje lineární farmakokinetiku v celém rozsahu klinických terapeutických dávek.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Přípravek Briduophta je určen k lokálnímu působení v oku. Vyhodnocení expozice u člověka při očním podání účinných dávek není možné uskutečnit. Farmakokinetický/farmakodynamický vztah u člověka pro snížení NOT nebyl stanoven.

Další zvláštní populace

Studie s brinzolamidem/brimonidin-tartarátém zaměřené na stanovení efektu věku, rasy a poruchy funkce ledvin nebo jater nebyly provedeny. Studie brinzolamidu s japonskými a nejpanskými subjekty prokázala, že systémová farmakokinetika byla v obou skupinách obdobná. Ve studii brinzolamidu se subjekty s poruchou funkce ledvin byl prokázán 1,6násobný až 2,8násobný nárůst systémové expozice u brinzolamidu a N-desethylbrinzolamidu mezi subjekty s normální funkcí ledvin a subjekty se středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Toto zvýšení ustálených koncentrací látek souvisejících s lékem v erythrocytech neinhibovalo aktivitu karboanhydrázy erythrocytech v míře, která je spojena se systémovými nežádoucími účinky. Kombinovaný přípravek se však nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Hodnoty C_{max} , AUC a eliminační poločas brimonidinu jsou u starších pacientů (>65 let) obdobné jako u mladých dospělých. Vliv poruchy funkce ledvin a jater na systémovou farmakokinetiku brimonidinu nebyl hodnocen. Vzhledem k nízké systémové expozici brimonidinu po lokálním očním podání se předpokládá, že změny plazmatické expozice nebudou klinicky relevantní.

Pediatrická populace

Systémová farmakokinetika brinzolamidu a brimonidinu podávaných samostatně nebo v kombinaci pediatrickým pacientům nebyla hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Brinzolamid

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

Účinky v neklinických studiích reprodukční a vývojové toxicity byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. U králíků neodhalily perorální, pro matku toxické dávky brinzolamidu ve výši až 6 mg/kg/den (261násobek doporučené denní klinické dávky 23 µg/kg/den), žádný účinek na vývoj plodu.

U potkanů vedly dávky 18 mg/kg/den (783násobek doporučené denní klinické dávky), nikoli však dávky 6 mg/kg/den, k mírně omezené osifikaci lebky a hrudní kosti plodů. Tato zjištění byla spojena s metabolickou acidózou se sníženým přírůstkem tělesné hmotnosti u samic a sníženou hmotností plodů. S dávkou související poklesy hmotnosti plodů byly pozorovány u potomků samic, kterým byla podávána dávka 2 až 18 mg/kg/den. Během laktace byla dávka, při níž nedocházelo k žádným nežádoucími účinkům u potomků 5 mg/kg/den.

Brimonidin

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Karbomer 974 P
Dihydrát dinatrium-edetátu
Mannitol
Chlorid sodný
Tyloxapol
Kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

8 týdnů po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původní lahvičce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Desetimililitrová sterilní bílá lahvička z polyethylenu s nízkou hustotou (LDPE) s bílým sterilním kapátkem z HDPE a sterilním uzávěrem z LDPE, obsahující 10 ml suspenze.

Krabička obsahuje 1 nebo 3 lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/627/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 2. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 2. 2026