

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AZOPT 10 mg/ml oční kapky, suspenze

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý ml suspense obsahuje 10 mg brinzolamidum .

Pomocné látky :

Každý ml suspenze obsahuje 0.15 mg benzalkonium-chloridu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, suspenze.

Bílá až téměř bílá suspense.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

AZOPT je indikován pro snížení zvýšeného nitroočního tlaku při:

- oční hypertenzi
- glaukomu s otevřeným úhlem

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pokud se přípravek používá pro monoterapii nebo přídatnou terapii, dávkou je jedna kapka přípravku AZOPT do spojivkového vaku postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně. U některých pacientů se docílí lepší reakce při dávkování jedna kapka třikrát denně.

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

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

Pokud byla dávka vynechána, léčba by měla pokračovat s další plánovanou dávkou. Dávka by neměla překročit jednu kapku do postiženého oka (očí) třikrát denně.

Způsob podání

Pro oční podání

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

Poučte pacienta, aby před použitím přípravku dobře protřepal. Aby se zamezilo kontaminaci hrotu kapátka a suspenze, je třeba dbát na to, aby se hrot kapátka lahvičky nedotkl očního víčka, přilehlých oblastí nebo jiných povrchů. Vysvětlete pacientům, že mají uchovávat lahvičku pevně uzavřenou v době, kdy se přípravek nepoužívá.

### Používání u starších pacientů

U starších pacientů není potřeba žádná úprava dávkování.

### Podávání dětem

U osob mladších 18 let nebyla účinnost a bezpečnost stanovena, a proto se použití přípravku u těchto osob nedoporučuje. Zkušenosti při používání u dětí jsou omezené.

Bezpečnost a účinnost přípravku AZOPT byla zkoušena na malém počtu pediatrických pacientů mladších než 6 let (viz též bod 4.4, 4.8 a 5.1)

### Používání při zhoršené funkci jater a ledvin

U pacientů s poškozením jater nebyl přípravek AZOPT zkoušen, a proto se u těchto pacientů jeho použití nedoporučuje.

AZOPT nebyl zkoušen ani u pacientů s těžkým poškozením ledvin (s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min.) nebo u pacientů s hyperchloremickou acidózou. Protože brinzolamid a jeho hlavní metabolit jsou vylučovány především ledvinami, je přípravek AZOPT u těchto pacientů kontraindikován (viz také bod 4.3).

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Známá hypersensitivita na sulfonamidy (viz také bod 4.4).
- Těžké poškození ledvin.
- Hyperchloremická acidóza (viz také bod 4.2).

## **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

### Systémové efekty

Přípravek AZOPT je sulfonamidový inhibitor karboanhydrázy a i když je podáván místně, dochází k systémové absorpci. U lokálního podání se mohou vyskytnout stejné typy nežádoucích účinků, které jsou známy u sulfonamidů. Pokud se vyskytnou příznaky vážných reakcí nebo hypersensitivity, užívání tohoto přípravku přerušte.

Po perorálním podání inhibitorů karboanhydrázy byly hlášeny acidobazické poruchy. Brinzolamid nebyl studován na předčasně narozených dětech (méně než 36 týdnů gestačního vývoje) a o věku nižším než 1 týden. Pacienti s výraznou nezralostí ledvinových tubulů by měli dostávat brinzolamid pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu vzhledem k možnému riziku metabolické acidózy.

Orální inhibitory karboanhydrázy mohou zhoršit schopnost vykonávat úkony vyžadující mentální pozornost a/nebo koordinaci pohybů u starších pacientů. AZOPT je absorbován systémově, a proto k tomu může docházet i u místního podání.

### Průvodní terapie

U pacientů užívajících současně orální inhibitory karboanhydrázy a AZOPT může dojít ke kumulativnímu účinku inhibitorů karboanhydrázy. Současné užívání orálních inhibitorů karboanhydrázy a přípravku AZOPT nebylo dosud studováno a nedoporučuje se (viz také bod 4.5).

AZOPT byl především hodnocen při současném podávání timololu v průběhu adjuvantní terapie glaukomu. Dále byl studován efekt snížení nitroočního tlaku při adjuvantní terapii s analogem prostaglandinu travoprost. Nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje o použití přípravku AZOPT jako adjuvantní terapie k travoprostu (viz také bod 5.1)

Pro léčbu pacientů trpících pseudoexfoliativním glaukomem nebo pigmentovým glaukomem existují u přípravku AZOPT pouze omezené zkušenosti. Těmto pacientům by měla být věnována zvýšená pozornost a je doporučováno časté měření nitročního tlaku. AZOPT nebyl studován u pacientů trpících glaukomem s úzkým úhlem a jeho použití není u těchto pacientů doporučováno.

U pacientů se sníženou funkcí rohovky (především 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 tak se při podávání brinzolamidu doporučuje pečlivé monitorování těchto pacientů, protože inhibitory karboanhydrázy mohou ovlivnit hydrataci rohovky a nošení kontaktních čoček by mohlo zvýšit riziko pro rohovku. Podobně se doporučuje pečlivé monitorování v ostatních případech poškození rohovky např. u pacientů s cukrovkou.

O benzalkonium-chloridu, běžně používaném jako konzervační přísada do očních přípravků, bylo zjištěno, že vyvolává tečkovitou keratopatii nebo toxickou ulcerativní keratopatii. Protože AZOPT chlorid benzalkonia obsahuje, je nezbytné pečlivé monitorování tam, kde dochází k častému nebo dlouhodobému používání u pacientů trpících suchostí očí nebo u pacientů se sníženou funkcí rohovky.

U pacientů nosících kontaktní čočky nebyl účinek přípravku AZOPT studován. AZOPT obsahuje konzervační látku benzalkonium-chlorid, který může způsobit podráždění oka a může způsobit změnu barvy měkké kontaktní čočky. Měkké kontaktní čočky by neměly přijít s přípravkem do styku. Pacienti musí být instruováni, aby po napaní přípravku AZOPT vyčkali 15 minut a teprve pak nasadili kontaktní čočky zpět do oka.

Případný účinek po vysazení přípravku AZOPT nebyl studován; předpokládá se, že účinek na snížení nitročního tlaku přetrvává po dobu 5 -7 dnů.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

S přípravkem AZOPT nebyly prováděny specifické studie interakce s jinými léčivými přípravky. V klinických studiích byl přípravek AZOPT používán současně s analogy prostaglandinu a s očními přípravky obsahujícími timolol aniž by byly zaznamenány nežádoucí účinky. V průběhu adjuvantní terapie glaukomu nebyl hodnocen vztah mezi přípravkem AZOPT a miotiky nebo adrenergními agonisty.

AZOPT je inhibitor karboanhydrázy a ačkoliv je podáván lokálně, je absorbován systémově. V souvislosti s orálními inhibitory karboanhydrázy bylo referováno o poruchách acidobazické rovnováhy. U pacientů používajících přípravek AZOPT musí být zvážen potenciál těchto možných interakcí.

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

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

O podání brinzolamidu těhotným ženám nejsou k dispozici žádné, ani omezené údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz také bod 5.3). AZOPT není doporučován v průběhu těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a neužívají antikoncepci.

##### Kojení

Není známo, zda je brinzolamid/metabolity vylučován do mateřského mléka. Studie na zvířatech vylučování brinzolamidu do mateřského mléka prokázaly. Brinzolamid by měl být během kojení používán pouze tehdy pokud benefit kojení pro dítě a benefit terapie pro ženu převáží možná rizika.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přechodně rozmazané vidění nebo jiné poruchy vidění mohou ovlivnit schopnost řízení nebo používání strojů (viz také bod 4.8). Pokud dojde při vkapávání k rozmazanému vidění, musí pacient počkat s řízením nebo používáním strojů dokud se vidění neprojasní.

Orální inhibitory karboanhydrázy mohou u starších pacientů zhoršit schopnost vykonávat úkony vyžadující mentální pozornost a/nebo koordinaci pohybů (viz také bod 4.4)

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

V klinických studiích, které zahrnovaly více než 1800 pacientů léčených pomocí přípravku AZOPT jako monoterapie nebo jako adjuvantní terapie k maleinátu timololu 5 mg/ml byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s léčbou: dysgeuzie (5.8%) (hořká nebo neobvyklá chuť, viz popis níže) a přechodně rozmazané vidění (5.8%) po nakapání, trvajícím od několika sekund až po několik minut (viz také bod 4.7).

Následující nežádoucí účinky byly vyhodnoceny jako spojené s léčbou a byly rozříděny do skupin podle následujících pravidel: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) nebo není známo (z dostupných údajů nelze stanovit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky byly získány z klinických studií a z hlášení postmarketingového sledování bezpečnosti.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Používaná terminologie</b>
Infekce a zamoření	<u>Méně časté:</u> nasofaryngitida, faryngitida, sinusitida <u>Není známo:</u> rinitida
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Méně časté:</u> snížení počtu červených krvinek, zvýšení koncentrace chloridových iontů
Poruchy imunitního systému	<u>Není známo:</u> hypersensitivita
Psychiatrické poruchy	<u>Není známo:</u> apatie, deprese, depresivní nálada, snížení libida, noční můry, insomnie, nervozita
Poruchy nervového systému	<u>Časté:</u> dysgeusie, bolest hlavy <u>Méně časté:</u> somnolence, motorická dysfunkce, amnézie, porucha paměti, závrať, parestezie <u>Není známo:</u> třes, hypestezie, ageuzie
Poruchy oka	<u>Časté:</u> blefaritida, rozmazané vidění, podráždění oka, bolest oka, suché oko, výtok z oka, svědění oka, pocit cizího tělíska v oku, oční hyperémie <u>Méně časté:</u> eroze rohovky, keratitida, tečkovitá keratitida, keratopatie, depozita v oku, skvrny na rohovce, defekt epitelu rohovky, zvýšení nitroočního tlaku, zvýšení poměru pohárku/terče zrakového nervu, edém rohovky, konjunktivitida, meibomeanitis, diplopia, falešné světlé vjemy, fotofobie, fotopsie, snížení ostrosti vidění, alergická konjunktivitida, pterygium, pigmentace bělimy, astenopie, diskomfort oka, neobvyklý pocit v oku, suchá keratokonjunktivitida, hypestezie oka, subkonjunktivální cysta, hyperémie spojivky, svědění očních víček, tvorba krust na okrajích víček, nadměrné slzení <u>Není známo:</u> poškození epitelu rohovky, poškození rohovky, porucha vidění, otok oka, oční alergie, madaróza ( úplná ztráta řas nebo obočí), poškození očního víčka, edém očního víčka, erytém očního víčka
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Méně časté:</u> zvonění v uších <u>Není známo:</u> závrať
Srdeční poruchy	<u>Méně časté:</u> kardio-respirační obtíže, angina pectoris, bradykardie, nepravidelnost srdečního rytmu <u>Není známo:</u> arytmie, bušení srdce, tachykardie, hypertenze, zvýšení krevního tlaku, zrychlení srdeční frekvence
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Méně časté:</u> dyspnoe, bronchiální hyperaktivita, kašel, krvácení z nosu, faryngolaryngální bolest, podráždění hrdla, ucpaní nosu, překrvení horních cest dýchacích, zatékání hlenu z nosní dutiny do hltanu, rinorea, kýchání, sucho v nose <u>Není známo:</u> astma
Gastrointestinální poruchy	<u>Časté:</u> sucho v ústech <u>Méně časté:</u> ezofagitida, diarea, nausea, dyspepsie, bolest v horní části břicha, nepříjemné pocity v břiše, nepříjemné pocity v žaludku, nadýmání, časté pohyby střev, gastrointestinální obtíže, orální hypestezie, orální parestezie. <u>Není známo:</u> zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Není známo:</u> abnormální testy funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Méně časté:</u> kopřivka, vyrážka, makulo-papulární vyrážka, svědění celého těla, alopecie, napnutí kůže <u>Není známo:</u> dermatitida, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Méně časté:</u> bolest zad, svalové spasmy, myalgie <u>Není známo:</u> artralgie, bolest končetiny
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Méně časté:</u> bolest ledvin <u>Není známo:</u> polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Méně časté:</u> dysfunkce erekce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Méně časté:</u> bolest, nepříjemný pocit na hrudi, astenie, únava, neobvyklý pocit, pocit nervozity, podrážděnost <u>Není známo:</u> bolest na hrudi, periferní edém, pocit neklidu, rezidua léčivého přípravku
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<u>Méně časté:</u> cizí tělísko v oku

V malých krátkodobých klinických studiích bylo zjištěno, že u zhruba 12.5% pediatrických pacientů došlo k nežádoucím účinkům spojených s podáním léku, přičemž u většiny z nich se jednalo o lokální a nezávažné účinky na oko, jako je hyperémie spojivky, nepříjemné pocity v oku, výtok z oka a slzení (viz také bod 5.1).

Dysgeuzie (hořká nebo neobvyklá chuť v ústech po nakapání) byla nejčastěji hlášeným systémovým nežádoucím účinkem spojeným s použitím přípravku AZOPT v průběhu klinických studií. Je pravděpodobně vyvolána průnikem očních kapek do nosohltanu slznými kanálky. Snížením výskytu tohoto účinku může pomoci nasokrimální okluze nebo lehké zavření víčka po vkápnutí (viz také bod 4.2).

AZOPT je sulfonamidový inhibitor karboanhydrázy se systémovou absorpcí. Účinky na zažívací ústrojí, nervový systém, hematologické účinky, účinky na ledviny a metabolické účinky se všeobecně spojují se systémovými inhibitory karboanhydrázy. Stejný typ nežádoucích účinků, které lze připsat perorálním inhibitorům karboanhydrázy, se mohou vyskytnout i při místní aplikaci.

Při použití přípravku AZOPT jako adjuvantní terapie k travoprostu nebyly hlášeny žádné neočekávané nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky při adjuvantní terapii byly hodnoceny pro každou léčivou látku zvlášť.

#### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Může dojít k nerovnováze elektrolytů, vývoji acidózního stavu a možným účinkům na nervový systém. Je třeba monitorovat hladiny sérových elektrolytů (především draslíku) a hodnoty pH krve.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: přípravky proti glaukomu a miotika, inhibitory karboanhydrázy.

ATC kód: S01EC04.

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 ciliárních procesech oka snižuje sekreci komorové vody, pravděpodobně tím, že zpomaluje tvorbu bikarbonátových iontů s následnou redukcí transportu sodíku a tekutiny. Výsledkem je snížení nitroočního tlaku (IOP), který je hlavním rizikovým faktorem patogeneze poškození optického nervu a glaukomatózní ztráty vizuálního pole. Brinzolamid je inhibitor karboanhydrázy II (CA-II), převládajícího izoenzymu v oku, s *in vitro* IC<sub>50</sub> 3,2 nM a K<sub>i</sub> 0,13 nM proti CA-II.

Byl studován efekt snížení nitroočního tlaku při adjuvantní terapii s analogem prostaglandinu travoprost. Po 4 týdnech s léčbou travoprostem byli pacienti s nitroočním tlakem NOT  $\geq$  19 mmHg randomizováni pro přidání léčby brinzolamidem nebo timololem. Bylo pozorováno snížení denního nitroočního tlaku o 3.2 až 3.4 mmHg pro brinzolamidovou skupinu a 3.2 až 4.2 mmHg pro timololovou skupinu. Došlo k obecně většímu výskytu nezávažných nežádoucích účinků, hlavně spojených s příznaky lokálního podráždění, ve skupině brinzolamid/travoprost. Nežádoucí účinky byly mírné, nebyly důvodem k vyloučení ze studie (viz také bod 4.8).

S přípravkem AZOPT byla provedena klinická studie na 32 pediatrických pacientech ve věku méně než 6 let, s diagnostikovaným glaukomem nebo oční hypertenzí. Někteří pacienti byli bez terapie na snížení nitroočního tlaku, zatímco jiní užívali léčivý přípravek (přípravky) snižující nitrooční tlak. U pacientů, kteří již užívali léčivé přípravky na snížení tlaku, nebylo požadováno, aby přerušili podávání léčivých přípravků snižujících nitrooční tlak až do počátku monoterapie přípravkem AZOPT. Mezi pacienty, kteří nepoužívali léky snižující nitrooční tlak (10 pacientů), byla účinnost přípravku AZOPT podobná účinnosti, pozorované předtím u dospělých s průměrným snížením nitroočního tlaku oproti počáteční hodnotě až do 5 mmHg. U pacientů, kteří užívali lokálně léčivé přípravky na snížení nitroočního tlaku (22 pacientů), se průměrný nitrooční tlak u skupiny užívající AZOPT oproti počátečnímu stavu mírně zvýšil.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po místním podání do oka se brinzolamid absorbuje do systémového oběhu. Vzhledem k vysoké afinitě k CA-II se brinzolamid distribuuje rozsáhle do červených krvinek a vykazuje v celé krvi dlouhý poločas (průměr přibližně 24 týdnů). U lidí se vytváří metabolit N-desetyl-brinzolamid, který se také váže na CA a akumuluje se v červených krvinkách. V přítomnosti brinzolamidu se tento metabolit váže hlavně na CA-I. V plazmě jsou koncentrace brinzolamidu i N-desetyl-brinzolamidu nízké a obecně pod kvantitativní hranicí pro jejich stanovení (< 7,5 ng/ml). Vazba na plazmatické bílkoviny není rozsáhlá (zhruba 60%). Brinzolamid se vylučuje především renální exkrecí (přibližně z 60%). Kolem 20% dávky se nachází v moči ve formě metabolitu. Brinzolamid a N-desetyl-brinzolamid jsou převládajícími složkami v moči spolu se stopovými hladinami N-desmetoxypropyl a O-desmetyl-metabolitů.

V orální farmakokinetické studii obdrželi zdraví dobrovolníci jednomiligramové tobolky brinzolamidu dvakrát denně po dobu až 32 týdnů a měřila se CA-aktivita červených krvinek, aby se stanovil stupeň systémové inhibice CA.

Nasycení CA-II v červených krvinkách brinzolamidem se dosáhlo do čtyř týdnů (koncentrace v červených krvinkách přibližně 20  $\mu\text{M}$ ). N-desetyl-brinzolamid se akumuloval v červených krvinkách do ustáleného stavu během 20-28 týdnů a dosáhl koncentrací od 6-30  $\mu\text{M}$ . Inhibice celkové aktivity CA v červených krvinkách činila v ustáleném stavu zhruba 70-75%.

Subjektům se středním poškozením ledvin (s clearancí kreatininu 30-60 ml/min.) byl podáván 1 mg brinzolamidu dvakrát denně orálně po dobu až 54 týdnů. Koncentrace brinzolamidu v červených krvinkách pak byla ve čtvrtém týdnu léčby v rozmezí 20 až 40  $\mu\text{M}$ . V ustáleném stavu byly koncentrace brinzolamidu a jeho metabolitu v červených krvinkách od 22.0 do 46.1, resp. 17.1 až 88,6  $\mu\text{M}$ .

Koncentrace N-desetyl-brinzolamidu v červených krvinkách se zvýšila a celková aktivita CA v červených krvinkách se snížila s poklesem clearance kreatininu, koncentrace brinzolamidu v červených krvinkách a aktivita CA-II však zůstaly nezměněny. U subjektů s nejvyšším stupněm poškození ledvin byla inhibice celkové aktivity CA vyšší ačkoliv byla nižší než 90% aktivity v ustáleném stavu.

Ve studii s lokálním podáním do oka byly v ustáleném stavu koncentrace brinzolamidu v červených krvinkách podobné koncentracím nalezeným v orální studii, hladiny N-desetyl-brinzolamidu však byly nižší. Aktivita karboanhydrázy činila zhruba 40-70% hladiny před podáváním dávky.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neukazují žádné speciální riziko pro lidi při používání brinzolamidu, vycházející z obvyklých studií bezpečnosti farmakologie, toxicity opakovaných dávek, genotoxicity, a karcinogenního potenciálu.

Studie vývojové toxicity u králíků s orálními dávkami brinzolamidu až do 6 mg/kg/den (125-krát převyšující doporučenou dávku pro člověka při podání do oka) neodhalily žádný účinek na vývoj plodu navzdory významné toxicitě pro matku. Podobné studie na krysách měly za následek lehce sníženou osifikaci lebky a sternebrae plodů samic, které dostávaly brinzolamid v dávkách 18 mg/kg/den (375-krát více než je doporučená dávka u člověka při podání do oka), ne však při dávkách 6 mg/kg/den. Tyto poznatky se objevily při dávkách, vyvolávajících metabolickou acidózu se snížením přírůstků hmotnosti u samic a snížením hmotnosti plodu. Snížení hmotnosti plodu závislé na dávce bylo pozorováno u březích samic, které dostávaly brinzolamid orálně, přičemž toto snížení se pohybovalo od malého (zhruba 5-6%) při dávkách 2 mg/kg/den až ke zhruba 14%-nímu při dávkách 18 mg/kg/den. Během kojení se nevyskytl žádný závažný nežádoucí účinek u potomků v kategorii 5 mg/kg/den.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzalkonium-chlorid,  
mannitol (E421),  
karbomer 974P,  
tyloxapol,  
edetan disodný,  
chlorid sodný,  
kyselina chlorovodíková/hydroxid sodný (k úpravě pH),  
čištěná voda.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

4 týdny po prvním otevření.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

5 a 10 ml LDPE lahvička ukončená kapátkem s PP uzávěrem se závitem (droptainer).

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 x 5 ml, 3 x 5 ml, 1 x 10 ml. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Alcon Laboratories (UK) Ltd.  
Pentagon Park  
Boundary Way  
Hemel Hempstead  
Herts HP2 7UD  
Velká Británie.

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/00/129/001-3

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. března 2000  
Datum posledního prodloužení: 9. března 2005

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Leden 2010