

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210194
Разрешение №	BG/ММ/МР-54743
Одобрение №	02.06.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бритосопт 10 mg/ml + 5 mg/ml капки за очи, суспензия
Britosopt 10 mg/ml + 5 mg/ml eye drops, suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър от суспензията съдържа 10 mg бринзоламид (*brinzolamide*), и 5 mg тимолол (*timolol*) като тимололов малеат (*as timolol maleate*).

Помощно вещество с известно действие

Един милилитър от суспензията съдържа 0,10 mg бензалкониев хлорид.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, суспензия.
Бяла до почти бяла суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Намаляване на повишеното вътреочно налягане (ВОН) при възрастни пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, при които монотерапията не осигурява достатъчно намаляване на ВОН (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Употреба при възрастни, включително старческа възраст

Дозата е една капка Бритосопт в конюнктивалния сак на засегнатото око(очи) два пъти дневно.

При притискане на назолакрималния канал или затваряне на клепачите, системната абсорбция се намалява. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и засилване на локалното действие (вж. точка 4.4).

Ако една доза бъде пропусната, лечението трябва да се продължи със следващата планирана доза. Дозата не трябва да превишава една капка в засегнатото око(очи) два пъти дневно.

При замяна на друг използван антиглаукомен лекарствен продукт за очно приложение с Бритосопт, другият лекарствен продукт трябва да се спре и едва на следващия ден да се започне лечението с Бритосопт.

Безопасността и ефикасността на продукта при лечение на язва на роговицата и офталмия неонатум не са установени.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Бритосопт при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания с Бритосопт или с тимолол 5 mg/ml капки за очи при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане или при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Бритосопт не е изследван при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) или при пациенти с хиперхлоремична ацидоза (вж. точка 4.3). Тъй като бринзоламид и неговият основен метаболит се отделят основно чрез бъбреците, Бритосопт е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3). Бритосопт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За очно приложение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да разклатят добре бутилката преди употреба. След като капачката е свалена, ако защитният пръстен е хлабав, махнете го, преди да използвате продукта.

За да се предпазят апликатора-капкомер и суспензията от замърсяване, трябва да се внимава да не се докосват с върха на апликатора-капкомер на бутилката клепащите, заобикалящата ги област или други повърхности. Инструктирайте пациентите да съхраняват бутилката плътно затворена, когато не се използва.

При използване на повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение, лекарствените продукти трябва да се прилагат с интервал от поне 5 минути помежду им.

Очните мази трябва да се прилагат последни.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към други бета-блокери.
- Свръхчувствителност към сулфонамиди (вж. точка 4.4).



- Заболяване с повишена реактивност на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, или тежка хронична обструктивна белодробна болест.
- Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, сино-атриален блок, атриовентрикуларен блок втора или трета степен, неконтролиран с пейсмейкър. Проявена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.
- Тежък алергичен ринит.
- Хиперхлоремична ацидоза (вж. точка 4.2).
- Тежко бъбречно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Системни ефекти

- Бринзоламид и тимолол се абсорбират системно. Поради наличието на бета-адренергичния блокер тимолол, могат да се появят същия тип сърдечно-съдови, пулмонални и други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при системните бета-адренергични блокери. Честотата на системни нежелани реакции след локално очно приложение е по-ниска, отколкото при системно приложение. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.
- Тъй като се абсорбира системно, при пациенти, които получават Бритосопт, могат да се появят реакции на свръхчувствителност, общи за всички сулфонамидни производни.

Сърдечни нарушения

При пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. исхемична болест на сърцето, ангина на Prinzmetal и сърдечна недостатъчност) и хипотония, лечението с бета-блокери трябва да бъде критично преценено и трябва да се обсъди лечение с други активни вещества. Пациентите със сърдечно-съдови заболявания трябва да се наблюдават за признаци на влошаване на тези заболявания и за нежелани реакции. Поради своя отрицателен ефект върху проводното време, бета-блокерите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с първа степен сърдечен блок.

Съдови нарушения

Пациентите с тежки периферни циркулаторни разстройства/нарушения (напр. тежки форми на болест на Raynaud или синдром на Raynaud) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Хипертиреоидизъм

Бета-блокерите могат също да маскират признаците на хипертиреоидизъм.



Мускулна слабост

Има съобщения, че лекарствените продукти от групата на бета-адренергичните блокери засилват мускулната слабост с проява на определени миастенни симптоми (напр. диплопия, птоза и обща слабост).

Респираторни нарушения

Респираторни реакции, включително смърт, дължаща се на бронхоспазъм, са съобщени при пациенти с астма след приложение на някои бета-блокери за очно приложение. Бритосопт трябва да се използва с внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и то само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск.

Хипогликемия/диабет

Бета-блокерите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, склонни към спонтанна хипогликемия или при пациенти с лабилен диабет, тъй като бета-блокерите могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

Киселинно/основни нарушения

Бритосопт съдържа бринзоламид, който е сулфонамид. Същият тип нежелани реакции, характерни за сулфонамидите, могат да се наблюдават при локално приложение. Нарушения на киселинно-основния баланс са описани при пероралните инхибитори на карбоанхидразата.

Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от бъбречно увреждане, поради възможния риск от метаболитна ацидоза. При поява на сериозни реакции на свръхчувствителност, употребата на този лекарствен продукт трябва да се преустанови.

Концентрация на вниманието

Пероралните инхибитори на карбоанхидразата могат да нарушат способността за изпълнение на задачи, изискващи активна концентрация на вниманието и/или физическа координация.

Бритосопт се абсорбира в системното кръвообращение и следователно това действие може да се прояви при локално приложение.

Анафилактични реакции

Докато приемат бета-блокери, пациентите с анамнеза за атопия или анамнеза за тежка анафилактична реакция към редица алергени е възможно да реагират по-изразено при повторен контакт с тези алергени, а да не реагират на обичайните дози адреналин, използвани за лечение на анафилактични реакции.



Отлепване на хориоидеята

Има съобщения за отлепване на хориоидеята при прилагане на лечение, потискащо продукцията на вътреочна течност (напр. тимолол, ацетазоламид) след филтрационни процедури.

Хирургична анестезия

Офталмологичните препарати, които са бета-блокери могат да блокират ефектите на системните бета-агонисти, например на адреналина. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът получава тимолол.

Съпътстваща терапия

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системната бета-блокада могат да бъдат усилены, когато тимолол се прилага при пациенти вече приемащи системен бета-блокер. Отговорът на тези пациенти трябва да бъде наблюдаван внимателно. Употребата на два локални бета-адренергични блокера или на два локални инхибитора на карбоанхидразата не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Съществува възможност за адитивен ефект по отношение на известните системни ефекти на инхибирането на карбоанхидразата при пациенти, получаващи перорален инхибитор на карбоанхидразата и Бритосопт. Едновременното приложение на Бритосопт и перорални инхибитори на карбоанхидразата не е изследвано и не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Очни ефекти

Опитът с Бритосопт при лечение на пациенти с псевдоексфолиативна или пигментна глаукома е ограничен. Трябва да се подхожда с внимание към лечението на тези пациенти и се препоръчва проследяване на ВОН.

Бритосопт не е изследван при пациенти с тесноъгълна глаукома и употребата му не се препоръчва при тези пациенти.

Офталмологичните бета-блокери могат да причинят сухота в очите. Пациентите със заболявания на роговицата трябва да бъдат лекувани внимателно.

Възможната роля на бринзоламид върху функцията на роговичния ендотел не е изследвана при пациенти с увредена роговица (особено при пациенти с нисък брой ендотелни клетки). Пациентите, носещи контактни лещи, не са специално проучвани и се препоръчва внимателно наблюдение на тези пациенти при употребата на бринзоламид, тъй като инхибиторите на карбоанхидразата могат да окажат влияние върху роговичната хидратация. Това може да доведе до декомпенсация на роговицата и оток, и носенето на контактни лещи може да повиши риска от увреждане на роговицата. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациенти с евентуално увреждане на роговицата, като например пациенти със захарен диабет или такива с роговична дистрофия.



Бритосопт може да се използва, докато се носят контактни лещи, при внимателно наблюдение (вж. по-долу „Бензалкониев хлорид“).

Бензалкониев хлорид

Бритосопт съдържа бензалкониев хлорид, който може да причини очно дразнене и е известно, че може да предизвика промяна в цвета на меките контактни лещи. Контактът на продукта с меки контактни лещи трябва да се избягва. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да свалят контактните лещи преди приложението на Бритосопт и да изчакаат 15 минути след прилагането на лекарствения продукт, преди да ги поставят обратно.

Има съобщения, че бензалкониевият хлорид причинява точковидна кератопатия и/или токсична язвена кератопатия. Необходимо е внимателно наблюдение при честа или продължителна употреба.

Чернодробно увреждане

Бритосопт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания с Бритосопт за лекарствените взаимодействия.

Бритосопт съдържа бринзоламид, който е инхибитор на карбоанхидразата и независимо от това, че се прилага локално, се резорбира системно. При пероралните инхибитори на карбоанхидразата се съобщава за киселинно-основни нарушения. Възможността за такива взаимодействия трябва да се има предвид при пациентите, употребяващи Бритосопт.

Съществува възможност за адитивен ефект по отношение на известните системни ефекти на инхибирането на карбоанхидразата при пациенти, получаващи перорален инхибитор на карбоанхидразата и бринзоламид капки за очи. Едновременното приложение на капки за очи, съдържащи бринзоламид и перорални инхибитори на карбоанхидразата, не се препоръчва.

Изозимите на цитохром P-450, отговарящи за метаболизма на бринзоламид включват CYP3A4 (основен), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Предполага се, че инхибиторите на CYP3A4 като кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин ще инхибират метаболизма на бринзоламид чрез CYP3A4. Препоръчва се внимание при комбинирана терапия с инхибитори на CYP3A4. Все пак е малко вероятно бринзоламид да кумулира, тъй като бъбречното елиминиране е основния път. Бринзоламид не е инхибитор на изозимите на цитохром P-450.

Съществува възможност за допълнителни ефекти, водещи до хипотония и/или изразена брадикардия, когато разтвор на бета-блокери за очно приложение се прилага едновременно с перорални блокери на калциевите канали, бета-адренергични блокери и антиаритмични



лекарства (включително амиодарон), дигиталисови гликозиди, парасимпатикомиметици, гванетидин.

Бета-блокери могат да намалят отговора към адреналин, използван за лечение на анафилактични реакции. Необходимо е специално внимание при пациенти с анамнеза за атопия или анафилаксия (вж. точка 4.4).

Хипертоничната реакция при внезапно отнемане на клонидин може да се усили при приемането на бета-блокери. Препоръчва се повишено внимание при едновременна употреба на този лекарствен продукт с клонидин.

Докладвана е засилена системна бета-блокада (напр. забавен сърдечен ритъм, депресия) при комбинирана терапия с инхибитори на CYP2D6 (напр. хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол. Препоръчва се повишено внимание.

Бета-блокери могат да увеличат хипогликемичния ефект на антидиабетните средства. Бета-блокери могат да маскират признаците и симптомите на хипогликемия (вж. точка 4.4).

Има единични съобщения за мидриаза в резултат на едновременна употреба на бета-блокери за очно приложение и адреналин (епинефрин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на бринзоламид и тимолол за очно приложение при бременни жени. Проучванията при животни с бринзоламид показват репродуктивна токсичност след системно приложение, вижте точка 5.3. Бритосопт не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Епидемиологичните проучвания не откриват малформативни ефекти, но показват риск от интраутеринно забавяне на растежа при перорално приложение на бета-блокери. В допълнение, наблюдавани са признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия) при новороденото, когато са прилагани бета-блокери до раждането. Ако Бритосопт се прилага до раждането, новороденото трябва да бъде наблюдавано внимателно през първите дни от живота.

Кърмене

Не е известно дали бринзоламид за очно приложение се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че след перорално приложение бринзоламид се екскретира в млякото, вижте точка 5.3.

Бета-блокери се екскретират в кърмата. Обаче, при терапевтични дози на тимолол под форма на капки за очи е малко вероятно в кърмата да достигне достатъчно количество, което да предизвика клинични симптоми на бета-блокада при кърмачето. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.



Не може обаче да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Бритосопт, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на локалното очно приложение на Бритосопт върху фертилитета при хора.

Неклиничните данни не показват ефекти на бринзоламид или тимолол върху мъжката или женска плодовитост при след перорално приложение. Не се очакват ефекти и при употребата на Бритосопт.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бритосопт повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Временно замъгляване на зрението или други зрителни смущения могат да повлияят способността за шофиране или работа с машини. Ако при поставянето на лекарствения продукт зрението се замъгли, пациентът трябва да изчака докато зрението се проясни, преди да шофира или да работи с машини.

Инхибиторите на карбоанхидразата могат да влошат способността за изпълнение на задачи, изискващи активна умствена дейност и/или физическа координация (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В клиничните изпитвания, най-честите нежелани реакции са замъглено зрение, дразнене в окото и болка в окото, които са настъпили при около 2% до 7% от пациентите.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са съобщени по време на клиничните изпитвания и постмаркетинговото наблюдение на Бритосопт и отделните съставки бринзоламид и тимолол.

Те са групирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Предпочитан термин по MedDRA (v. 18.0)
Инфекции и инфестации	<u>С неизвестна честота</u> : назофарингит ¹ , фарингит ¹ , синусит ³ , ринит ³
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести: намаляване на броя на белите кръвни клетки ¹ <u>С неизвестна честота</u> : намаляване на броя на червените кръвни клетки ³ , увеличаване на хлоридите в кръвта ¹



Нарушения на имунната система	<u>С неизвестна честота:</u> анафилаксия ² , анафилактичен шок ¹ , системни алергични реакции, включително ангиоедем ² , локализиран и генерализиран обрив ² , свръхчувствителност ¹ , уртикария ² , пруритус ²
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>С неизвестна честота:</u> хипогликемия ²
Психични нарушения	<u>Редки:</u> безсъние ¹ <u>С неизвестна честота:</u> депресия ¹ , загуба на паметта ² , апатия ³ , депресивно настроение ³ , намалено либидо ³ , кошмари ^{2,3} , нервност ³
Нарушения на нервната система	<u>Чести:</u> дисгеузия ¹ <u>С неизвестна честота:</u> мозъчна исхемия ² , мозъчно-съдов инцидент ² , синкоп ² , засилване на признаците и симптомите на миастения гравис ² , сънливост ³ , моторна дисфункция ³ , амнезия ³ , нарушение на паметта ³ , парестезия ^{2,3} , тремор ³ , хипоестезия ³ , агеузия ³ , замаяност ¹ , главоболие ¹
Нарушения на очите	<u>Чести:</u> точковиден кератит ¹ , замъглено зрение ¹ , болка в окото ¹ , дразнене в окото ¹ <u>Нечести:</u> кератит ^{1,2,3} , сухота в окото ¹ , витално оцветяване на роговицата с багрило ¹ , очна секреция ¹ , очен пруритус ¹ , усещане за чуждо тяло в очите ¹ , очна хиперемия ¹ , хиперемия на конюнктивата ¹ <u>Редки:</u> ерозия на роговицата ¹ , положителен Тиндал на предната камера ¹ , фотофобия ¹ , повишено слъзоотделяне ¹ , хиперемия на склерата ¹ , зачервяване на клепача ¹ , крусти по ръба на клепача ¹ <u>С неизвестна честота:</u> увеличаване на съотношението ексквация/диск на зрителния нерв ³ , отлепване на хориоидеята след филтрационна хирургия ² (вж. точка 4.4), кератопатия ³ , дефект на роговичния епител ³ , нарушение на роговичния епител ³ , повишено вътреочно налягане ³ , отлагания по окото ³ , петна по роговицата ³ , оток на роговицата ³ , намалена чувствителност на роговицата ³ , конюнктивит ³ , мейбомиянит ³ , диплопия ^{2,3} , чувство за заслепяване ³ , фотопсия ³ , намалена зрителна острота ³ , зрително увреждане ¹ , птеригиум ³ , очен дискомфорт ³ , сух кератооконюнктивит ³ , хипоестезия на окото ³ , пигментация на склерата ³ , субконюнктивална киста ³ , нарушение на зрението ³ , подуване на окото ³ , очна алергия ³ , мадароза ³ , нарушение на клепача ³ , оток на клепача ¹ , птоза ²
Нарушения на ухото и лабиринта	<u>С неизвестна честота:</u> вертиго ³ , тинитус ³
Сърдечни нарушения	<u>Чести:</u> намалена сърдечна честота ¹ <u>С неизвестна честота:</u> сърдечен арест ² , сърдечна недостатъчност ² , застойна сърдечна недостатъчност ² , атриовентрикуларен блок ² , кардиореспираторен дистрес ³ , стенокардия ³ , брадикардия ^{2,3} , нарушен сърдечен ритъм ³ , аритмия ^{2,3} , сърцебиене ^{2,3} , тахикардия ³ , повишена сърдечна честота ³ , гръдна болка ² оток ²



Съдови нарушения	<u>Нечести:</u> понижено кръвно налягане ¹ <u>С неизвестна честота:</u> хипотония ² , хипертония ³ , повишено кръвно налягане ¹ , феномен на Raynaud ² , студени ръце и крака ²
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<u>Нечести:</u> кашлица ¹ <u>Редки:</u> орофарингеална болка ¹ , ринорея ¹ <u>С неизвестна честота:</u> бронхоспазъм ² (предимно при пациенти с предшествашо бронхоспастично заболяване), диспнея ¹ , астма ³ , епистаксис ¹ , бронхиална хиперактивност ³ , дразнене на гърлото ³ , назална конгестия ³ , конгестия на горните дихателни пътища ³ , постназална секреция ³ , кихане ³ , сухота в носа ³
Стомашно-чревни нарушения	<u>С неизвестна честота:</u> повръщане ^{2,3} , болка в горната част на корема ¹ , коремна болка ² , диария ¹ , сухота в устата ¹ , гадене ¹ , езофагит ³ , диспепсия ^{2,3} , абдоминален дискомфорт ³ , стомашен дискомфорт ³ , чести дефекации ³ , стомашно-чревно нарушение ³ , орална хипоестезия ³ , орална парестезия ³ , флатуленция ³
Хепатобилиарни нарушения	<u>С неизвестна честота:</u> отклонения във функционалните чернодробни показатели ³
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>С неизвестна честота:</u> уртикария ³ , макуло-папулозен обрив ³ , генерализиран пруритус ³ , напрегнатост на кожата ³ , дерматит ³ , алоpecia ¹ , псориазиформен обрив или обостряне на псориазис ² , обрив ¹ , еритема ¹
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<u>С неизвестна честота:</u> миалгия ¹ , мускулни спазми ³ , артралгия ³ , болка в гърба ³ , болка в крайниците ³
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<u>Нечести:</u> наличие на кръв в урината ¹ <u>С неизвестна честота:</u> болка в бъбрека ³ , полакиурия ³
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<u>С неизвестна честота:</u> еректилна дисфункция ³ , сексуална дисфункция ² , намалено либидо ²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Нечести:</u> неразположение ^{1,3} <u>С неизвестна честота:</u> гръдна болка ¹ , болка ³ , умора ¹ , астения ^{2,3} , дискомфорт в гръдния кош ³ , нервност ³ , раздразнителност ³ , периферен оток ³ , остатък от лекарството ³
Изследвания	<u>Нечести:</u> повишаване на калия в кръвта ¹ , повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта ¹

¹ нежелани реакции, наблюдавани за Бритосопт

² допълнителни нежелани реакции, наблюдавани при монотерапия с тимолол

³ допълнителни нежелани реакции, наблюдавани при монотерапия с бринзоламид

Описание на избрани нежелани реакции

Дисгеузия (горчив или необичаен вкус в устата непосредствено след приложение) е най-често докладваната системна нежелана реакция, свързвана с употребата на Бритосопт по време на клиничните изпитвания. Тази реакция вероятно се причинява от преминаването на капките за очи през назолакрималния канал в назофаринкса и се дължи на бринзоламид.



Назолакрималното запушване или лекото затваряне на клепача след приложение може да намали появата на тази реакция (вж. точка 4.2).

Бритосопт съдържа бринзоламид, който е сулфонамиден инхибитор на карбоанхидразата със системна резорбция. Стомашно-чревните, свързаните с нервната система, хематологичните, бъбречните и метаболитните ефекти се свързват обикновено с инхибиторите на карбоанхидразата за системно приложение. Същият тип нежелани реакции, характерни за пероралните инхибитори на карбоанхидразата, могат да се наблюдават при локално приложение.

Тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да предизвика нежелани реакции подобни на тези, които се наблюдават при системните лекарствени продукти от класа на бета-блокери. Изброените нежелани реакции включват реакции, наблюдавани при класа бета-блокери за очно приложение. Допълнителни нежелани реакции, свързани с употребата на отделните компоненти, които е възможно да настъпят с Бритосопт, са включени в таблицата по-горе. Честотата на системните нежелани реакции след локално очно приложение е по-ниска отколкото при системно приложение. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Бритосопт при деца и юноши на възраст под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ №8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на инцидентно поглъщане, симптомите на предозиране в резултат на бета-блокада могат да включват брадикардия, хипотония, сърдечна недостатъчност и бронхоспазм.

Ако настъпи предозиране с Бритосопт капки за очи, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Поради съдържанието на бринзоламид, могат да се появят електролитен дисбаланс, развитие на ацидоза и възможни ефекти върху централната нервна система.

Необходимо е да се следят серумните електролитни нива (особено калиевите и натриевите) и рН в кръвта. Проучванията показват, че тимолол не се диализира лесно.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, Антиглаукомни препарати и миотици.
АТС код: S01ED51

Механизъм на действие

Бритосопт съдържа две активни вещества: бринзоламид и тимолол малеат. Тези две съставки понижават повишеното вътреочно налягане главно чрез намаляване на секрецията на вътреочна течност, но по различен механизъм на действие. Комбинирания ефект на тези две активни вещества води до допълнително намаляване на ВОН, в сравнение с всяко едно от веществата поотделно.

Бринзоламид, който е мощен инхибитор на човешката карбоанхидраза II (CA-II), е преобладаващият изоензим в окото. Инхибирането на карбоанхидразата в цилиарните телца на окото намалява секрецията на вътреочна течност, навярно чрез забавяне образуването на бикарбонатни йони с последваща редукция в натриевите и флуиден транспорт.

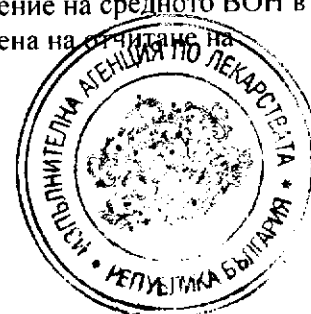
Тимолол е неселективен адренергичен блокер, който няма същинска симпатомиметична активност, не притежава пряк потискащ ефект върху миокарда и мембраностабилизиращо действие. Проучвания с тонография и флуорофотометрия при хора допускат, че неговото доминиращо действие е свързано с намаляване на образуването на вътреочна течност и слабо повишаване на увеосклералния отток.

Фармакодинамични ефекти

Клинична ефикасност

При дванадесет месечно, контролирано клинично изпитване при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, които според изследователя могат да се повлияят положително от комбинираната терапия и които имат изходни средни стойности на ВОН от 25 до 27 mmHg, средният намаляващ ВОН ефект, получен с Бритосопт прилаган два пъти дневно е 7 до 9 mmHg. Не по-лошият ефект на Бритосопт, в сравнение с дорзоламид 20 mg/ml + тимолол 5 mg/ml при средно намаляване на ВОН е демонстриран при всички времена на отчитане на налягането при всички визити.

При шестмесечно, контролирано клинично проучване при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия и изходни средни стойности на ВОН от 25 до 27 mmHg, средният намаляващ-ВОН ефект, получен с Бритосопт, прилаган два пъти дневно е 7 до 9 mmHg и е с до 3 mmHg по-голям от този, получен с бринзоламид 10 mg/ml, прилаган два пъти дневно и с до 2 mmHg по-голям от този, получен с тимолол 5 mg/ml, приложен два пъти дневно. Наблюдавано е статистически превъзхождащо намаление на средното ВОН в сравнение както с бринзоламид, така и с тимолол при всички времена на отчитане на налягането при всички визити по време на цялото проучване.



При три контролирани клинични изпитвания, очният дискомфорт след прилагане на Бритосопт е значимо по-малък, отколкото този след прилагане на дорзоламид 20 mg/ml + тимолол 5 mg/ml.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След локално очно приложение бринзоламид и тимолол се абсорбират през роговицата и в системното кръвообращение. При фармакокинетично проучване здрави доброволци са приемали перорално бринзоламид (1 mg) два пъти дневно в продължение на 2 седмици с цел съкращаване на времето за достигане на стационарно състояние (steady-state) преди да започне прилагането на Бритосопт. След прилагане на Бритосопт два пъти дневно в продължение на 13 седмици, средните стойности на концентрацията на бринзоламид в червените кръвни клетки от $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ и $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ на 4, 10 и 15 седмица съответно показват, че стационарните концентрации на бринзоламид в червените кръвни клетки се запазват.

При стационарно състояние след прилагане на Бритосопт, средните стойности на C_{max} и AUC_{0-12h} на тимолол са съответно 27% и 28% по-ниски (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; AUC_{0-12h} : $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$), в сравнение с тези при прилагане на тимолол 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; AUC_{0-12h} : $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). По-ниската системна експозиция на тимолол след прилагане на Бритосопт не е клинично значима. Средната стойност на C_{max} за тимолол след прилагане на Бритосопт е достигната на $0,79 \pm 0,45$ час.

Разпределение

Свързването на бринзоламид с плазмените протеини е умерено (приблизително 60%). Бринзоламид се секвестрира в червените кръвни клетки поради високия си афинитет на свързване със СА-II и в по-малка степен със СА-I. Неговият основен метаболит N-дезетил бринзоламид също се натрупва в червените кръвни клетки, където се свързва основно към СА-I. Афинитетът на бринзоламид и метаболита му към червените кръвни клетки и СА в тъканите води до ниски плазмени концентрации.

Данните за разпределение в очните тъкани при зайци показват, че тимолол може да бъде измерен във вътреочната течност до 48 часа след приложение на Бритосопт. При стационарно състояние тимолол може да бъде измерен в човешката плазма до 12 часа след приложение на Бритосопт.

Биотрансформация

Метаболитните пътища за метаболизиране на бринзоламид включват N-деалкилиране, O-деалкилиране и окисление на неговата N-пропил странична верига. N-дезетил бринзоламид е основният метаболит на бринзоламид, който се образува при хората и който също така се свързва с СА-I в присъствие на бринзоламид и се натрупва в червените кръвни клетки. *In vitro* проучванията показват, че метаболизмът на бринзоламид се дължи главно на основно CYP3A4, а също така и най-малко четири други изозима (CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6).



Тимолол се метаболизира по два пътя. Единият дава етаноламиновата странична верига при триадиазоловия пръстен, а другият дава етаноловата странична верига при морфолиновия азот и втора подобна странична верига с карбонилна група, съседна на азота. Метаболизмът на тимолол се осъществява главно чрез CYP2D6.

Елиминиране

Бринзоламид се елиминира основно чрез бъбречна екскреция (приблизително 60%). Около 20% от дозата е измерена в урината като метаболит. Бринзоламид и N-дезетил бринзоламид са преобладаващите компоненти в урината, заедно със следи (<1%) от метаболитите N-дезметоксипропил и O-дезметил.

Тимолол и неговите метаболити се отделят основно през бъбреците. Приблизително 20% от дозата тимолол се отделя непроменена в урината, а останалата част се отделя в урината като метаболити. След приложение на Бритосопт плазменият $t_{1/2}$ на тимолол е 4,8 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бринзоламид

Неклиничните данни не показват особен риск за хора по отношение на бринзоламид на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Проучвания за токсичност върху развитието при зайци, приемащи бринзоламид перорално в дози до 6 mg/kg/дневно (214 пъти препоръчителната дневна терапевтична доза от 28 µg/kg/дневно) не показват ефект върху развитието на плода, независимо от наблюдаваната значителна токсичност при майката. Подобни проучвания при плъхове показват слабо забележимо намаление на осификацията на черепа и гръдната кост при зародишите на женски екземпляри, получаващи бринзоламид в дози от 18 mg/kg/дневно (642 пъти препоръчителната дневна терапевтична доза), но не при доза от 6 mg/kg/дневно. Това се наблюдава и при дози, причиняващи метаболитна ацидоза, съпроводена с намаляване нарастването на теглото на майките и намалено тегло на плода. Свързани с дозата промени в теглото на плода са наблюдавани при зародишите на женски екземпляри, получавали бринзоламид перорално, като промените варират от слабо намаление (около 5-6%) при доза от 2 mg/kg/дневно до почти 14% при доза от 18 mg/kg/дневно. В периода на лактация нивото на дозата, при което не се наблюдават нежелани ефекти в потомството е 5 mg/kg/дневно.

Тимолол

Неклиничните данни за тимолол не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност с тимолол показват забавяне на ембрионалното развитие при плъхове без нежелани ефекти върху постнаталното развитие (при доза от 20 mg/kg/дневно или 3 500 пъти превишаваща дневната терапевтична доза от 14 µg/kg/дневно) и нарастване



на ембрионалната резорбция при зайци (при доза от 90 mg/kg/дневно или 6 400 пъти превишаваща дневната терапевтична доза).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид
Манитол (E421)
Карбомер 974Р
Динатриев едетат
Тилоксапол
Натриев хлорид
Хлороводородна киселина и/или натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне: 4 години.

Да се използва в рамките на 4 седмици след първото отваряне на опаковката.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бритосопт капки за очи, суспензия се съдържат в бяла непрозрачна LDPE бутилка от 5 ml с бял LDPE апликатор-капкомер, затворена с бяла LDPE-HDPE капачка.

Бутилката е поставена в картонена кутия, с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ворлд Медисине Европа ЕООД
бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3
1700 София
България



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2021

