

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aicybet 10 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml suspenze obsahuje 10 mg brinzolamidu a 5 mg timololu (ve formě timolol-maleinátu).
Jedna kapka o objemu přibližně 0,03 ml obsahuje 0,3 mg brinzolamidu a 0,15 mg timololu (ve formě timolol-maleinátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, suspenze.

Bílá až téměř bílá suspenze s pH přibližně 7,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých včetně starších pacientů

Dávka je jedna kapka přípravku Aicybet do spojivkového vaku postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

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

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

Nahrazuje-li se přípravkem Aicybet jiné oční antiglaukomatikum, má se podávání jiného léčivého přípravku ukončit a přípravek Aicybet se má začít podávat následující den.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

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

Porucha funkce jater a ledvin

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

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

Přípravek Aicybet se má používat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Způsob podání

Oční podání.

Pacienti mají být upozorněni, aby lahvičku před použitím dobře protřepali.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky

- Brinzolamid a timolol jsou absorbovány systémově. Vzhledem ke složce s beta-adrenergním blokátorem, timololu, se mohou objevit stejné typy kardiovaskulárních, plicních a jiných nežádoucích účinků jako při podávání systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků po topickém očním podání je nižší než u systémového podání. Snížení systémové absorpce viz bod 4.2.
- U pacientů používajících přípravek Aicybet se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), hlášené u sulfoderivátů, protože přípravek Aicybet se vstřebává systémově.
- Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích a pozorně sledováni z hlediska kožních reakcí. Pokud se vyskytnou známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, používání přípravku Aicybet má být ihned ukončeno.

Srdeční poruchy

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

Vzhledem k negativně dromotropnímu účinku mají být betablokátory podávány pacientům s atrioventrikulární bloádou prvního stupně pouze s opatrností.

Cévní poruchy

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

Hypertyreóza

Betablokátory mohou také maskovat známky hyperthyreózy.

Svalová slabost

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

Respirační poruchy

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

Hypoglykemie/diabetes mellitus

Betablokátory mají být podávány s opatrností u pacientů s výskytem spontánních hypoglykemií nebo u pacientů s labilním diabetem, protože betablokátory mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

Poruchy acidobazické rovnováhy

Přípravek Aicybet obsahuje brinzolamid, který patří mezi sulfonamidy. Po topickém podání se mohou objevit stejné typy nežádoucích účinků jako ty, které jsou připisovány sulfonamidům. U perorálně podávaných inhibitorů karboanhydrázy byly hlášeny poruchy acidobazické rovnováhy. Tento léčivý přípravek se má používat s opatrností u pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin vzhledem k možnému riziku metabolické acidózy. Objeví-li se známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, používání tohoto léčivého přípravku přerušete.

Duševní bdělost

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

Anafylaktické reakce

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

Odchlípení choroidey

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

Anestezie při operačních výkonech

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

Souběžná léčba

Účinek na nitrooční tlak či známé účinky systémové betablokády mohou být potencovány, pokud je timolol podáván pacientům již léčeným systémovým betablokátozem. Odpověď těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat. Použití dvou topických beta-adrenergických blokátorů nebo dvou lokálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Existuje možnost aditivního účinku u známých systémových účinků inhibice karboanhydrázy u pacientů léčených perorálním inhibitorem karboanhydrázy a přípravkem Aicybet. Souběžné podávání brinzolamidu/timololu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy nebylo zkoumáno a nedoporučuje se (viz bod 4.5).

Účinky na oči

S léčbou pacientů s pseudoexfoliativním glaukomem nebo pigmentovým glaukomem brinzolamidem/timololem jsou jen omezené zkušenosti. Při léčbě těchto pacientů je nutná zvýšená pozornost a je u nich doporučováno pečlivé monitorování NOT.

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

Oční betablokátory mohou způsobit suchost očí. Pacienty s onemocněními rohovky je třeba léčit s opatrností.

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

Porucha funkce jater

Přípravek Aicybet se má používat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S brinzolamidem/timololem nebyly provedeny žádné studie interakcí se specifickými léky.

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

U pacientů užívajících perorální inhibitor karboanhydrázy a oční kapky s brinzolamidem existuje možnost aditivního účinku ke známým systémovým účinkům inhibice karboanhydrázy. Souběžné

podávání očních kapek obsahujících brinzolamid a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

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

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

Betablokátory mohou snížit odpověď na epinefrin používaný k léčbě anafylaktických reakcí.

U pacientů s atopií nebo anafylaxií v anamnéze se má postupovat se zvláštní opatrností (viz bod 4.4).

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

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

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

Příležitostně byla hlášena mydriáza v důsledku souběžného podávání očních betablokátorů a epinefrinu (adrenalinu).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

V epidemiologických studiích nebyly zjištěny malformační účinky, ale při perorálním podávání betablokátorů bylo prokázáno riziko retardace intrauterinního růstu. Dále byly u novorozenců v případě podávání betablokátorů až do porodu pozorovány známky a příznaky betablokády (např. bradykardie, hypotenze, syndrom respirační tísně a hypoglykemie). Pokud je přípravek Aicybet podáván až do porodu, má být novorozenec během prvních dnů života pečlivě sledován.

Kojení

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

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

Riziko pro kojené dítě však nelze vyloučit. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit/nepoužívat léčbu přípravkem Aicybet, je nutné zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Studie hodnotící účinek topického očního podání brinzolamidu/timololu na fertilitu u člověka nebyly provedeny.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Aicybet má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Schopnost řídit nebo obsluhovat stroje může být ovlivněna dočasně rozmazaným viděním nebo jinými poruchami vidění. Dojde-li při nakapání k rozmazanému vidění, musí pacient vyčkat, dokud se vidění opět nezlepší, a teprve potom může řídit nebo obsluhovat stroje.

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Níže uvedené nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií a po uvedení kombinace brinzolamid/timolol o koncentraci 10 mg/ml + 5 mg/ml a jeho jednotlivých složek, brinzolamidu a timololu, na trh. Jsou rozříděny podle následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Preferovaný výraz MedDRA
<i>Infekce a infestace</i>	<u>Není známo</u> : nazofaryngitida ³ , faryngitida ³ , sinusitida ³ , rinitida ³
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<u>Méně časté</u> : snížený počet leukocytů ¹ <u>Není známo</u> : snížený počet erytrocytů ³ , zvýšená hladina chloridů v krvi ³
<i>Poruchy imunitního systému</i>	<u>Není známo</u> : anafylaxe ² , anafylaktický šok ¹ , systémové alergické reakce zahrnující angioedém ² , lokalizovaný a generalizovaný exantém ² , hypersenzitivita ¹ , kopřivka ² , svědění ²
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	<u>Není známo</u> : hypoglykemie ²
<i>Psychiatrické poruchy</i>	<u>Vzácné</u> : insomnie ¹ <u>Není známo</u> : halucinace ² , deprese ¹ , ztráta paměti ² , apatie ³ , depresivní nálada ³ , snížení libida ³ , noční děsy ^{2,3} , nervozita ³
<i>Poruchy nervového systému</i>	<u>Časté</u> : dysgeuzie ¹ <u>Není známo</u> : mozková ischemie ² , cévní mozková příhoda ² , synkopa ² , zhoršení známek a příznaků onemocnění

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

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

¹ nežádoucí účinky pozorované u kombinace brinzolamid/ timolol o koncentraci 10 mg/ml + 5 mg/ml

² další nežádoucí účinky pozorované při monoterapii timololem

³ další nežádoucí účinky pozorované při monoterapii brinzolamidem

Popis vybraných nežádoucích příhod

Dysgeuzie (hořkost nebo neobvyklá chuť v ústech po instilaci) byla často hlášeným systémovým nežádoucím účinkem spojeným s použitím kombinace brinzolamid/ timolol o koncentraci 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml během klinických hodnocení. Je pravděpodobné, že je vyvolána průchodem očních kapek nazolakrimálním kanálkem do nosohltanu, přičítá se brinzolamidu. Nazolakrimální okluze nebo lehké zavření očního víčka po nakapání může pomoci tento účinek snížit (viz bod 4.2).

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

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

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

4.9 Předávkování

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

Dojde-li k předávkování očními kapkami Aicybet, má být léčba symptomatická a podpůrná. V důsledku působení brinzolamidu může dojít k poruše rovnováhy elektrolytů, rozvoji acidózy a možné jsou i účinky na centrální nervový systém. Mají být monitorovány hladiny elektrolytů v séru (především draslíku) a pH krve. Studie prokázaly, že timolol není snadné odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, antiglaukomatika a miotika
ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

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

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

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

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Ve dvanáctiměsíčním kontrolovaném klinickém hodnocení u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, kteří dle mínění zkoušejícího mohli mít prospěch z kombinované léčby a kteří měli při zahájení studie průměrný NOT 25 až 27 mm Hg, činilo průměrné snížení nitroočního tlaku kombinací brinzolamid/timolol o koncentraci 10 mg/ml + t 5 mg/ml, podávanou dvakrát denně, 7 až 9 mm Hg. Bylo prokázáno, že při podávání kombinace brinzolamid/timolol o koncentraci 10 mg/ml + 5 mg/ml není snížení průměrných hodnot nitroočního tlaku ve všech časových bodech při všech návštěvách horší než při podávání kombinace dorzolamid/timolol o koncentraci 20 mg/ml + 5 mg/ml.

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

Ve třech kontrolovaných klinických hodnoceních byl oční diskomfort po nakapání přípravku brinzolamid 10 mg/ml + timolol o koncentraci 5 mg/ml výrazně nižší, než tomu bylo u kombinace dorzolamid/timolol o koncentraci 20 mg/ml + 5 mg/ml.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po topickém podání do oka se brinzolamid a timolol absorbují přes rohovku a do systémového oběhu. Ve farmakokinetické studii dostávaly zdravé subjekty perorálně dvakrát denně brinzolamid (1 mg) po dobu 2 týdnů, aby se zkrátila doba do dosažení ustáleného stavu před zahájením podávání kombinace brinzolamid/timolol o koncentraci 10 mg/ml + 5 mg/ml. Po podávání kombinace brinzolamid/timolol o koncentraci 10 mg/ml + 5 mg/ml dvakrát denně po dobu 13 týdnů dosáhly průměrné koncentrace brinzolamidu v erytrocytech v týdnu 4, 10 resp. 15 následujících hodnot: $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ a $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$, což naznačuje, že koncentrace brinzolamidu v erytrocytech byly udržovány v rovnovážném stavu.

V ustáleném stavu byly po podání kombinace brinzolamid/timolol o koncentraci 10 mg/ml + 5 mg/ml průměrné hodnoty C_{max} a $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ timololu v plazmě o 27 % a 28 % nižší (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$) oproti podání timololu 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). Nižší systémová expozice timololem po podání kombinace brinzolamid/timolol o koncentraci 10 mg/ml + 5 mg/ml není klinicky relevantní. Po podání kombinace brinzolamid/timolol o koncentraci 10 mg/ml + 5 mg/ml bylo průměrné hodnoty C_{max} timololu dosaženo za $0,79 \pm 0,45$ hodiny.

Distribuce

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

Data o distribuci v oční tkáni králíků ukázala, že timolol lze v komorové vodě naměřit ještě až 48 hodin po podání brinzolamidu o koncentraci 10 mg/ml + 5 mg/ml. V ustáleném stavu je timolol detekován v lidské plazmě po dobu až 12 hodin po podání kombinace brinzolamid/timolol o koncentraci 10 mg/ml + t 5 mg/ml.

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

Timolol a jeho metabolity se především vylučují ledvinami. Přibližně 20% dávky timololu se vylučuje močí v nezměněné formě a zbytek jako metabolity. Plazmatický poločas timololu $t_{1/2}$ je 4,8 hodiny po podání kombinace brinzolamid/timolol o koncentraci 10 mg/ml 5 mg/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Brinzolamid

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

Studie vývojové toxicity u králíků s perorálními dávkami brinzolamidu až 6 mg/kg/den (214násobek doporučené denní klinické dávky 28 µg/kg/den) neodhalily žádné účinky na vývoj plodu i přes významnou toxicitu pro matku. Podobné studie s potkany vedly k mírně snížené osifikaci lebky a segmentů sterna plodů matek, které dostávaly brinzolamid v dávkách 18 mg/kg/den (642násobek doporučené denní klinické dávky), ne však 6 mg/kg/den. K těmto nálezům docházelo při dávkách, které vyvolávaly metabolickou acidózu se sníženým přírůstkem hmotnosti u matek a sníženými hmotnostmi plodu. U mláďat samic, jež dostávaly brinzolamid perorálně, byly pozorovány na dávce závislé poklesy hmotnosti plodu, od mírného poklesu (zhruba 5-6%) při 2 mg/kg/den až po téměř 14% při dávce 18 mg/kg/den. V době kojení byla dávka, která nepůsobila žádné nežádoucí účinky na potomky, 5 mg/kg/den.

Timolol

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Karbomer 974 P
Tyloxapol
Dihydrát dinatrium-edetátu
Chlorid sodný
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Po prvním otevření lahvičky: 2 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá vícedávková lahvička (z HDPE) s kapací pumpičkou (z PP, HDPE a LDPE) a uzávěrem (z HDPE) a s ergonomickou pomůckou k aplikaci (z PP).

Velikosti balení:

Lahvička 1 × 5 ml

Lahvička 1 × 9 ml

Lahvička 2 × 9 ml

5ml lahvička obsahuje přibližně 165 kapek a 9ml lahvička přibližně 300 kapek.

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.

Před použitím lahvičku protřepejte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

OmniVision GmbH
Lindberghstrasse 9
82178 Puchheim
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/366/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 7. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 7. 2026