

1. LEGEMIDLETS NAVN

Brinzolamid/Timolol Medical Valley 10 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml suspensjon inneholder 10 mg brinzolamid og 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Én ml suspensjon inneholder 0,1 mg benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, suspensjon (øyedråper)

Hvit homogen suspensjon, pH 7,2 (ca.).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til senking av intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi ikke gir tilstrekkelig IOP-reduksjon (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For bruk til voksne personer, inkludert eldre

Dosen er 1 dråpe Brinzolamid/Timolol Medical Valley i konjunktivalsekken i det berørte øyet/øynene to ganger daglig.

Ved hjelp av nasolakrimal okklusjon eller ved å lukke øyelokkene, reduseres den systemiske absorpsjonen. Dette kan føre til en reduksjon i systemiske bivirkninger og en økning i lokal aktivitet (se pkt. 4.4).

Hvis en dose glemmes, skal behandlingen fortsette med neste planlagte dose. Dosen må ikke overskride en dråpe to ganger daglig i det berørte øyet/øynene.

Hvis et annet oftalmologisk antiglaukomlegemiddel erstattes med Brinzolamid/Timolol Medical Valley, skal behandlingen med det andre legemidlet avsluttes, og behandling med Brinzolamid/Timolol Medical Valley skal starte påfølgende dag.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Brinzolamid/Timolol Medical Valley hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Det er ikke utført studier med Brinzolamid/Timolol Medical Valley eller timolol 5 mg/ml øyedråper på pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Det er ikke nødvendig å justere dosen for pasienter med nedsatt leverfunksjon eller hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Det er ikke utført studier med brinzolamid+timolol hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos pasienter med hyperkloremisk acidose (se pkt. 4.3). Brinzolamid og dets hovedmetabolitt skilles hovedsakelig ut gjennom nyrene, og Brinzolamid/Timolol Medical Valley er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Brinzolamid/Timolol Medical Valley skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til okulær bruk.

Be pasientene om å riste flasken godt før bruk. Hvis remsen på forseglingen er løs etter at korken er skrudd av, må den fjernes før legemidlet tas i bruk.

For å unngå kontaminering av dråpespissen og suspensjonen, må man passe på at dråpespissen ikke kommer i kontakt med øyelokkene, omkringliggende områder eller andre overflater. Gi pasientene beskjed om å holde flasken godt lukket når den ikke er i bruk.

Hvis mer enn ett øyedråpelegemiddel brukes samtidig, må legemidlene administreres med minst 5 minutters mellomrom. Øyesalver bør påføres sist.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor andre betablokkere.
- Overfølsomhet overfor sulfonamider (se pkt. 4.4).
- Reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkial astma eller tidligere bronkial astma eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom.
- Sinusbradykardi, SSS (syk-sinus-syndrom), sinoatrialt blokk, andre- eller tredjegrads atrioventrikulært blokk som ikke er kontrollert med pacemaker. Åpenbar hjertesvikt eller kardiogent sjokk.
- Alvorlig allergisk rhinitt.
- Hyperkloremisk acidose (se pkt. 4.2).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Systemiske effekter

- Brinzolamid og timolol absorberes systemisk. På grunn av den beta-adrenerge blokkeringskomponenten timolol, kan samme kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger som er observert ved bruk av systemiske adrenerge betablokkere, forekomme. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter topisk oftalmologisk administrasjon er lavere enn for systemisk administrasjon. Informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.
- Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) rapportert med sulfonamidderivater, kan forekomme hos pasienter som tar Brinzolamid/Timolol Medical Valley, i og med at det absorberes systemisk. Ved forskrivning skal pasienten informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn til alvorlige reaksjoner eller overfølsomhet må Brinzolamid/Timolol Medical Valley seponeres umiddelbart.

Hjertesykdommer

Hos pasienter med hjerte- og karsykdommer (f.eks. koronar hjertesykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon bør behandling med betablokkere vurderes nøye. Behandling med andre virkestoffer bør vurderes i stedet. Pasienter med hjerte- og karsykdommer bør følges nøye opp med hensyn til forverring av disse sykdommene og av bivirkninger.

Man må være forsiktig med å gi betablokkere til pasienter med hjertebløkk av første grad, fordi betablokkere har en negativ effekt på hjertets ledningstid.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlige perifere sirkulatoriske forstyrrelser/sykdommer (dvs. alvorlige former av Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Hypertyreose

Betablokkere kan maskere tegn på hypertyreose.

Muskelsvakhet

Det er rapportert om at beta-adrenerge blokkerende legemidler kan gi risiko for muskelsvakhet forenlig med enkelte myastenisymptomer (f.eks. dobbeltsyn, ptose og generell svakhet).

Sykdommer i respirasjonsorganer

Respiratoriske reaksjoner, inkludert død på grunn av bronkospasme hos pasienter med astma, er blitt rapportert etter administrering av enkelte typer oftalmologiske betablokkere. Brinzolamid/Timolol Medical Valley bør brukes med forsiktighet på pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og bare hvis den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen.

Hypoglykemi/diabetes

Betablokkere bør administreres med forsiktighet til personer utsatt for spontan hypoglykemi eller til pasienter med labil diabetes, fordi betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akutt hypoglykemi.

Syre/base-forstyrrelser

Brinzolamid/Timolol Medical Valley inneholder brinzolamid, som er et sulfonamid. Samme typer bivirkninger som er typiske for sulfonamider kan forekomme også ved drypping i øyet. Det er blitt rapportert om syre-base-forstyrrelser i forbindelse med orale karboanhydrasehemmere. Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet på pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon på grunn av risiko for metabolsk acidose. Ved tegn på alvorlige reaksjoner eller overfølsomhet må bruk av dette legemidlet seponeres.

Mental årvåkenhet

Orale karboanhydrasehemmere kan redusere evnen til å utføre oppgaver som krever mental årvåkenhet og/eller fysisk koordinasjon. Brinzolamid/Timolol Medical Valley absorberes systemisk, og derfor kan dette oppstå ved topisk administrasjon.

Anafylaktiske reaksjoner

Når pasienter som har hatt atopi eller alvorlige anafylaktiske reaksjoner mot en rekke allergener tar betablokkere, kan disse pasientene bli mer reaktive til gjentatt eksponering for slike allergener og respondere dårligere på vanlige doser adrenalin som brukes for å behandle anafylaktiske reaksjoner.

Koroidalløsning

Koroidalløsning er blitt rapportert ved administrasjon av legemidler som reduserer væskemengden i øyet (f.eks. timolol, acetazolamid) etter filtreringsprosedyrer.

Kirurgisk anestesi

Betablokkerende oftalmologiske legemidler kan blokkere systemiske beta-agonisteffekter, f.eks. av adrenalin. Anestesilegen bør informeres hvis pasienten bruker timolol.

Samtidig behandling

Effekten på intraokulært trykk eller kjente effekter av systemisk betablokkade kan forsterkes når timolol gis til pasienter som allerede tar en systemisk betablokker. Responsen til disse pasientene bør følges nøye opp. Det anbefales ikke å bruke to lokale adrenerge betablokkere eller to lokale karboanhydrasehemmere samtidig (se pkt. 4.5).

Det er mulighet for en additiv effekt på de kjente systemiske effektene med karboanhydrasehemming hos pasienter som bruker en oral karboanhydrasehemmer og Brinzolamid/Timolol Medical Valley. Samtidig administrasjon av Brinzolamid/Timolol Medical Valley og oral karboanhydrasehemmer har ikke blitt undersøkt og anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Okulære effekter

Det foreligger begrenset erfaring med brinzolamid + timolol ved behandling av pasienter med pseudoeksfoliativt glaukom eller pigmentglaukom. Forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene, og tett kontroll av IOP anbefales.

Det er ikke utført studier med Brinzolamid/Timolol Medical Valley hos pasienter med trangvinklet glaukom, og bruk anbefales derfor ikke hos disse pasientene.

Oftalmologiske betablokkere kan forårsake tørrhet i øynene. Pasienter med hornhinnesykdommer bør behandles med forsiktighet.

Mulig påvirkning av brinzolamid på korneal endotelfunksjon er ikke blitt undersøkt på pasienter med skadet kornea (spesielt pasienter med lavt antall endotelceller). Pasienter som bruker kontaktlinser har ikke blitt spesifikt undersøkt, og nøye overvåking av disse pasientene ved bruk av brinzolamid anbefales ettersom karboanhydrasehemmere kan påvirke korneal hydrering. Dette kan føre til en korneal dekompensasjon og ødem, og bruk av kontaktlinser kan øke risikoen. Nøye overvåking av pasienter med skadet kornea, slik som pasienter med diabetes mellitus eller hornhinnedystrofi, anbefales.

Brinzolamid/Timolol Medical Valley kan brukes samtidig med kontaktlinser, men dette må overvåkes nøye (se mer informasjon under Benzalkoniumklorid).

Benzalkoniumklorid

Brinzolamid/Timolol Medical Valley inneholder benzalkoniumklorid som kan forårsake øyeirritasjon og misfarging av myke kontaktlinser. Kontakt med myke kontaktlinser bør derfor unngås. Pasientene må bli bedt om å ta ut kontaktlinsene før de bruker Brinzolamid/Timolol Medical Valley, og vente i 15 minutter etter drypping før linsene settes inn igjen.

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake punktkeratopati og/eller toksisk ulcerøs keratopati. Hyppig eller langvarig bruk bør overvåkes nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Brinzolamid/Timolol Medical Valley bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Brinzolamid/Timolol Medical Valley.

Brinzolamid/Timolol Medical Valley inneholder brinzolamid, en karbonanhydrasehemmer, og selv om Brinzolamid/Timolol Medical Valley påføres topisk, absorberes det systemisk. Det er blitt rapportert om syre-base-forstyrrelser i forbindelse med orale karboanhydrasehemmere. Risikoen for interaksjoner må vurderes hos pasienter som får Brinzolamid/Timolol Medical Valley.

Det er mulighet for en additiv effekt på de kjente systemiske effektene av karboanhydrasehemming hos pasienter som bruker en oral karboanhydrasehemmer og øyedråper med brinzolamid. Samtidig administrering av øyedråper som inneholder brinzolamid og oral karboanhydrasehemmer er ikke anbefalt.

Cytokrom P-450-isozymer som er ansvarlige for metabolismen av brinzolamid, inkluderer CYP3A4 (hovedsakelig), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Det forventes at hemmere av CYP3A4, slik som ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir og troleandomycin vil hemme metabolismen av brinzolamid ved CYP3A4. Utvis forsiktighet dersom CYP3A4-hemmere gis samtidig. Akkumulering av brinzolamid er imidlertid usannsynlig siden utskillelse skjer primært via nyrene. Brinzolamid er ikke en hemmer av cytokrom P-450-isozymer.

Samtidig bruk av en oftalmologisk løsning med betablokkere og orale kalsiumkanalblokkere, adrenerge betablokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanetidin kan føre til additive effekter som fører til hypotensjon og/eller markert bradykardi.

Betablokkere kan redusere effekten av adrenalin som brukes for å behandle anafylaktiske reaksjoner. Vær spesielt oppmerksom ved bruk på pasienter som har hatt atopi eller anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.4).

Den hypertensive reaksjonen ved plutselig seponering av klonidin kan forsterkes når man tar betablokkere. Vær spesielt forsiktig ved samtidig bruk av dette legemidlet sammen med klonidin.

Forsterket systemisk betablokade (f.eks. redusert hjerterytme, depresjon) er blitt rapportert ved samtidig behandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol. Utvis forsiktighet.

Betablokkere kan øke den hypoglykemiske effekten av antidiabetika. Betablokkere kan maskere tegn og symptomer på hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Mydriase som følge av samtidig bruk av oftalmologiske betablokkere og adrenalin, er rapportert ved enkelte tilfeller.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av oftalmologisk brinzolamid og timolol hos gravide kvinner. Dyrestudier med brinzolamid har vist reproduksjonstoksiske effekter etter systemisk administrasjon, se pkt. 5.3. Brinzolamid/Timolol Medical Valley skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke det er strengt nødvendig. Informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske studier har ikke avdekket misdannelser, men viser en risiko for intrauterin veksthemming når betablokkere administreres oralt. I tillegg er det observert tegn og symptomer på betablokkade (f.eks bradykardi, hypotensjon, respirasjonshemming og hypoglykemi) hos nyfødte når betablokkere er administrert frem til fødselen. Hvis Brinzolamid/Timolol Medical Valley administreres frem til fødselen, skal den nyfødte overvåkes nøye i løpet av de første dagene av livet.

Amming

Det er ikke kjent om oftalmologisk brinzolamid administrert i øyet utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at brinzolamid utskilles i morsmelk etter oral administrasjon, se pkt. 5.3.

Betablokkere blir utskilt i morsmelk, men ved terapeutiske doser med timolol i form av øyedråper er det ikke sannsynlig at det vil komme store nok mengder i brystmelken til å produsere kliniske symptomer på betablokkade hos spedbarnet. Informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Brinzolamid/Timolol Medical Valley skal avsluttes / avstås fra.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å vurdere effekten av topisk okulær administrasjon av Brinzolamid/Timolol Medical Valley i øyet på fertilitet hos mennesker.

Prekliniske data viser ingen effekter av verken brinzolamid eller timolol på mannlig eller kvinnelig fertilitet etter oral dosering. Det forventes ingen påvirkninger av mannlig eller kvinnelig fertilitet ved bruk av Brinzolamid/Timolol Medical Valley.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Brinzolamid/Timolol Medical Valley har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Midlertidig uskarpt syn og andre synsforstyrrelser kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis pasienten opplever uskarpt syn ved drypping, må han/hun vente til synet er klart før han/hun kjører bil eller bruker maskiner.

Karboanhydrasehemmere kan redusere evnen til å utføre oppgaver som trenger mental våkenhet og/eller fysisk koordinasjon (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske forsøk var de hyppigste bivirkningene tåkesyn, øyeirritasjon og øyesmerter hos 2–7 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er observert i kliniske studier og har blitt rapportert etter markedsføring med brinzolamid + timolol og enkeltkomponentene brinzolamid og timolol. De er klassifisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	MedDRA-terminologi (v. 18.0)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Ikke kjent</u> : nasofaryngitt ³ , faryngitt ³ , bihulebetennelse ³ , rhinitt ³
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Mindre vanlige</u> : redusert antall hvite blodceller ¹ <u>Ikke kjent</u> : redusert antall røde blodceller ³ , økt klorid i blod ³
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Ikke kjent</u> : anafylaksi ² , anafylaktisk sjokk ¹ , systemiske allergiske reaksjoner inkludert angioødem ² , lokalisert og generalisert utslett ² , overfølsomhet ¹ , urtikaria ² , kløe ²
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Ikke kjent</u> : hypoglykemi ²
Psykiatriske lidelser	<u>Sjeldne</u> : insomni ¹ <u>Ikke kjent</u> : hallusinasjoner ² , depresjon ¹ , hukommelsestap ² , apati ³ , nedstemthet ³ , redusert libido ³ , mareritt ^{2,3} , nervøsitet ³
Nevrologiske sykdommer	<u>Vanlige</u> : dysgeusi ¹ <u>Ikke kjent</u> : cerebral iskemi ² , cerebrovaskulær hendelse ² , synkope ² , økte tegn og symptomer på myasthenia gravis ² , somnolens ³ , motorisk dysfunksjon ³ , amnesi ³ , svekket hukommelse ³ , parestesier ^{2,3} , tremor ³ , hypoestesi ³ , ageusi ³ , svimmelhet ¹ , hodepine ¹
Øyesykdommer	<u>Vanlige</u> : punktkeratitt ¹ , tåkesyn ¹ , øyesmerter ¹ , øyeirritasjon ¹ <u>Mindre vanlige</u> : keratitt ^{1,2,3} , tørre øyne ¹ , fargede flekker på hornhinnen ¹ , øyeutflod ¹ , kløe i øyet ¹ , følelse av fremmedlegeme i øyet ¹ , okulær hyperemi ¹ , konjunktival hyperemi ¹ , <u>Sjeldne</u> : korneaerosjon ¹ , flare-fenomen i fremre øyekammer ¹ , fotofobi ¹ , økt lakrimasjon ¹ , skleral hyperemi ¹ , øyelokkserytem ¹ , skorpedannelse på øyelokkskanten ¹ <u>Ikke kjent</u> : økning i synsnervens cup/diskforhold ³ , koroidal løsning etter filteringskirurgi ² (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler), keratopati ³ , korneaepiteldefekt ³ , korneaepitellidelse ³ , økt intraokulært trykk ³ , avleiring i øyet ³ , pigmentering av kornea ³ , korneaødem ³ , redusert korneafølsomhet ² , konjunktivitt ³ , meibomianitt ³ , diplopi ^{2,3} , blending ³ , fotopsi ³ , redusert synsskarpheit ³ , synssvekkelse ¹ , pterygium ³ , ubehag i øyet ³ , keratoconjunctivitis sicca ³ , okulær hypoestesi ³ , skleral pigmentering ³ , subkonjunktival cyste ³ , synsforstyrrelse ³ , hevelse i øyet ³ , øyeallergi ³ , madarose ³ , øyelokkslidelse ³ , øyelokksødem ¹ , ptose ²
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Ikke kjent</u> : vertigo ³ , tinnitus ³
Hjertesykdommer	<u>Vanlige</u> : nedsatt hjerterefrekvens ¹ <u>Ikke kjent</u> : hjertestans ² , hjertesvikt ² , kongestiv hjertesvikt ² , atrioventrikulært blokk ² , kardiorespiratorisk distress ³ , angina pectoris ³ , bradykardi ^{2,3} , uregelmessig hjerterefrekvens ³ , arytmi ^{2,3} , palpitasjoner ^{2,3} , takykardi ³ , økt hjerterefrekvens ³ , brystmerter ² , ødem ²
Karsykdommer	<u>Mindre vanlige</u> : redusert blodtrykk ¹ <u>Ikke kjent</u> : hypotensjon ² , hypertensjon ³ , økt blodtrykk ¹ , Raynauds fenomen ² , kalde hender og føtter ²
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Mindre vanlige</u> : hoste ¹ <u>Sjeldne</u> : smerter i orofarynx ¹ , rhinoré ¹ <u>Ikke kjent</u> : bronkospasme ² (hovedsakelig hos pasienter med allerede eksisterende bronkospastisk sykdom), dyspné ¹ , astma ³ , epistakse ¹ , bronkial hyperaktivitet ³ , halsirritasjon, tett nese ³ , tette øvre luftveier ³ , postnasalt drypp ³ , nysing ³ , tørr neseslimhinne ³

Gastrointestinale sykdommer	<u>Ikke kjent</u> : oppkast ^{2,3} , øvre abdominalsmerter ¹ , abdominalsmerter ² , diaré ¹ , munntørrehet ¹ , kvalme ¹ , øsofagitt ³ , dyspepsi ^{2,3} , abdominalt ubehag ³ , ubehag i magen ³ , økt tarmaktivitet ³ , gastrointestinale lidelser ³ , oral hypoestesi ³ , oral parestesi ³ , flatulens ³
Sykdommer i lever- og galleveier	<u>Ikke kjent</u> : unormal leverfunksjonstest ³
Hud- og underhudssykdommer	<u>Ikke kjent</u> : Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4), urtikaria ³ , makulopapuløst utslett ³ , generalisert kløe ³ , stram hud ³ , dermatitt ³ , alopesi ¹ , psoriasiformt utslett eller forverring av psoriasis ² , utslett ¹ , erytem ¹
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Ikke kjent</u> : myalgi ¹ , muskelspasmer ³ , artralgi ³ , ryggsmarter ³ , smerter i ekstremitet ³
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Mindre vanlige</u> : hematuri ¹ <u>Ikke kjent</u> : nyresmerter ³ , pollakisuri ³
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Ikke kjent</u> : erekttil dysfunksjon ³ , seksuell dysfunksjon ² , redusert libido ²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Mindre vanlige</u> : malaise ^{1,3} <u>Ikke kjent</u> : brystsmarter ¹ , smerter ³ , fatigue ¹ , asteni ^{2,3} , ubehag i brystet ³ , nervøsitet ³ , irritabilitet ³ , perifert ødel ³ , legemiddelrester ³
Undersøkelser	<u>Mindre vanlige</u> : økt kalium i blod ¹ , økt laktatdehydrogenase i blod ¹

¹ bivirkninger registrert for brinzolamid/timolol

² ytterligere bivirkninger registrert med timolol som monoterapi

³ ytterligere bivirkninger registrert med brinzolamid som monoterapi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dysgeusi (bitter eller uvanlig smak i munnen etter drypping) var en hyppig rapportert systemisk bivirkning ved bruk av brinzolamid/timolol i kliniske studier. Dette er sannsynligvis forårsaket av at øyedråper går over i nasofarynx via den nasolakrimal kanalen og tilskrives brinzolamid.

Nasolakrimal okklusjon eller forsiktig lukking av øynene etter drypping kan redusere forekomsten av denne bivirkningen (se pkt. 4.2).

Brinzolamid/Timolol Medical Valley inneholder brinzolamid som er en sulfonamidhemmer av karboanhydrase med systemisk absorpsjon. Gastrointestinale, nevrologiske, hematologiske, renale og metabolske effekter relateres vanligvis til systemiske karboanhydrasehemmere. Samme type av bivirkninger som er typiske for orale karboanhydrasehemmere, kan forekomme ved drypping i øyet.

Timolol absorberes i den systemiske sirkulasjonen. Dette kan føre til lignende bivirkninger som er sett med legemidler som systemiske betablokkere. Angitte bivirkninger omfatter reaksjoner som er observert innenfor klassen av oftalmologiske betablokkere. Ytterligere bivirkninger forbundet med bruk av de individuelle komponentene som potensielt kan oppstå ved Brinzolamid/Timolol Medical Valley inkluderer bivirkningene angitt i tabellen over. Forekomsten av systemiske bivirkninger av legemiddelet etter topisk oftalmologisk administrasjon, er lavere enn for systemisk administrasjon. Informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Pediatrisk populasjon

Brinzolamid/Timolol Medical Valley anbefales ikke til bruk hos barn eller ungdom under 18 år grunnet mangel på data for sikkerhet og effekt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved utilsiktet inntak kan symptomer på overdose fra betablokkere omfatte bradykardi, hypotensjon, hjertesvikt og bronkospasmer.

Hvis overdosering av Brinzolamid/Timolol Medical Valley øyedråper skulle forekomme, må behandlingen være symptomatisk og støttende. Pga. brinzolamid kan elektrolyttforstyrrelser, utvikling av acidotisk tilstand og mulig effekt på sentralnervesystemet forekomme. Elektrolyttnivået (spesielt kalium) i serum og pH-nivået i blod må overvåkes. Studier har vist at timolol ikke lar seg lett dialysere.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: øyemidler, glaukommidler og miotika, ATC-kode: S01ED51

Virkningsmekanisme

Brinzolamid/Timolol Medical Valley inneholder to virkestoffer: brinzolamid og timololmaleat. Disse to substansene nedsetter forhøyet IOP primært ved å redusere kammervannsekresjonen, men gjør dette ved forskjellige virkningsmekanismer. Den kombinerte effekten for disse to virkestoffene resulterer i ekstra IOP-reduksjon sammenlignet med hver enkelt forbindelse alene.

Brinzolamid er en sterk hemmer av human karboanhydrase II (CA-II) som er det dominerende isoenzymet i øyet. Hemming av karboanhydrase i den ciliære prosessen i øyet reduserer kammervannsekresjon, sannsynligvis ved å redusere dannelsen av bikarbonationer med etterfølgende reduksjon i natrium- og væsketransport.

Timolol er en ikke-selektiv adrenergisk blokker som ikke har noen egenstimulerende (intrinsic) sympatomimetisk, direkte depressiv effekt på myokard eller membranstabiliserende aktivitet. Tonografi- og fluorofotometristudier på mennesker viser at den dominerende virkningen er relatert til redusert dannelse av kammervann og en svak økning i dreneringsfasilitet.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske effekter

I en tolv måneders kontrollert klinisk studie hos pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon, som etter utprøvers mening kunne ha nytte av en kombinasjonsterapi og som hadde gjennomsnittlig IOP ved baseline på 25 til 27 mmHg, var gjennomsnittlig IOP-reduksjon av brinzolamid + timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml dosert to ganger daglig på mellom 8 og 9 mmHg. Brinzolamid + timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml viste sammenlignbar effekt med dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml i gjennomsnittlig IOP-reduksjon ved ethvert tidspunkt ved alle oppmøter.

I en seks-måneders kontrollert studie hos pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon og gjennomsnittlig IOP ved baseline på 25 til 27 mmHg, var den gjennomsnittlige IOP-reduksjonen av brinzolamid + timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml dosert to ganger daglig mellom 8 og 9 mmHg, og opptil 3 mmHg større enn den for brinzolamid 10 mg/ml dosert to ganger daglig og opptil 2 mmHg større enn timolol 5 mg/ml dosert to ganger daglig. En statistisk større reduksjon i gjennomsnittlig IOP ble observert sammenlignet med både brinzolamid og timolol ved alle tidspunkter og oppmøter gjennom studien.

I tre kontrollerte kliniske studier var ubehag i øyet ved drypping av brinzolamid + timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml signifikant mindre enn ved dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved topisk okulær administrasjon absorberes brinzolamid og timolol gjennom hornhinnen og inn i systemisk sirkulasjon. I en farmakokinetisk studie mottok friske individer oral brinzolamid (1 mg) to ganger daglig i 2 uker for å korte ned tiden til steady-state før start med administrasjon av Brinzolamid/Timolol Medical Valley. Ved to daglige doser med brinzolamid + timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml i 13 uker var konsentrasjonen av brinzolamid i de røde blodlegemene (RBC) gjennomsnittlig henholdsvis $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ og $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ i ukene 4, 10 og 15, og indikerte at steady-state-konsentrasjonen i røde blodlegemer for brinzolamid ble opprettholdt.

Ved steady-state, etter administrasjon av brinzolamid + timolol, var middelverdiene for plasma- C_{max} og $\text{AUC}_{0-12\text{t}}$ for timolol henholdsvis 27 % og 28 % lavere (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{t}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng t/ml}$) sammenlignet med administrasjon av timolol 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{t}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng t/ml}$). Den reduserte systemiske eksponeringen av timolol etter administrasjon av brinzolamid + timolol er ikke klinisk relevant. Etter administrasjon av brinzolamid + timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml ble middelverdien for C_{max} for timolol nådd etter $0,79 \pm 0,45$ timer.

Distribusjon

Mengden brinzolamid bundet til plasmaproteiner er moderat (ca. 60 %). Brinzolamid tas opp i RBC grunnet sin høye affinitetsbinding til CA-II og i mindre grad til CA-I. Dets aktive N-desetylmetylmetabolitt akkumuleres også i RBC der det primært bindes til CA-I. Affiniteten for brinzolamid og metabolitt til RBC og vevs-CA resulterer i lave plasmakonsentrasjoner.

Distribusjonsdata for okulært vev hos kaniner viste at timolol kan måles i kammervæske opptil 48 timer etter administrasjon av brinzolamid + timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml. Ved steady-state blir timolol detektert i humant plasma i opptil 12 timer etter administrasjon av brinzolamid + timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml.

Biotransformasjon

De metabolske veiene for metabolismen av brinzolamid involverer N-dealkylasjon, O-dealkylasjon og oksidasjon av dets N-propylsidekjede. N-desetylbrinzolamid er en hovedmetabolitt av brinzolamid som dannes i mennesker som også bindes til CA-I i nærvær av brinzolamid og akkumuleres i RBC. *In vitro*-studier viser at metabolismen av brinzolamid hovedsakelig involverer CYP3A4 samt minst fire andre isozymer (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9).

Timolol metaboliseres på to måter. En rute gir en etanolamin-sidekjede på den tiadiazol ringen og den andre gir en etanol-sidekjede på morfolin-nitrogenet og en annen, lignende sidekjede med en karbonylgruppe ved nitrogenet. Timololmetabolismen blir hovedsakelig mediert av CYP2D6.

Eliminasjon

Brinzolamid elimineres hovedsakelig ved renal ekskresjon (ca. 60 %). Ca. 20 % av dosen har blitt utskilt gjennom urin som metabolitt. Brinzolamid og N-desetyl-brinzolamid er de dominerende komponentene man finner i urin sammen med spornivåer (< 1 %) av N-desmetoksypropyl- og O-desmetyl-metabolitter.

Timolol og dets metabolitter skilles hovedsakelig ut av nyrene. Omtrent 20 % av en dose timolol utskilles uforandret i urinen, og resten utskilles i urinen som metabolitter. Plasma $t_{1/2}$ for timolol er 4,8 timer etter administrasjon av brinzolamid + timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Brinzolamid

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker med brinzolamid basert på toksisitetstester ved enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og topikale okulære irritasjonsstudier.

Utviklingstoksisitetsstudier på kaniner med orale doser med brinzolamid opptil 6 mg/kg/dag (214 ganger anbefalt daglig klinisk dose på 28 µg/kg/dag) ga ingen effekt på fosterutvikling til tross for signifikant maternal toksisitet. Lignende studier på rotter viste en svakt redusert bendannelse i skalle og brystben hos foster der moren mottok brinzolamiddoser på 18 mg/kg/dag (642 ganger anbefalt daglig klinisk dose), men ikke 6 mg/kg/dag. Disse funnene oppstod ved doser som forårsaket metabolsk acidose med redusert vektøkning hos mødre og redusert fødselsvekt. Doserelaterte reduksjoner i fødselsvekt ble observert hos valper der mødrene fikk brinzolamid oralt, i området fra svakt nedsatt (ca. 5–6 %) ved 2 mg/kg/dag til nesten 14 % ved 18 mg/kg/dag. Ved amming var nivågrensen uten bivirkninger hos barnet ved 5 mg/kg per dag.

Timolol

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker med timolol basert på toksisitetstester ved enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og topikale okulære irritasjonsstudier. Reproduksjonstoksisitetsstudier med timolol viste en forsinket bendannelse hos rottefostre uten bivirkninger på den postnatale utviklingen (50 mg/kg/dag eller 3 500 ganger daglig klinisk dose på 14 µg/kg/dag) og økt resorpsjon hos kaninfoster (90 mg/kg/dag eller 6 400 ganger daglig klinisk dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Benzalkoniumklorid (50 % oppløsning)
Mannitol (E 421)
Karbomer
Poloksamer
Dinatriumedetat
Natriumklorid
Saltsyre og/eller natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

4 uker etter første åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml ugjennomsiktig øyedråpeflaske av lavdensitetspolyetylen med en forseglet flaskespiss av hvitt lavdensitetspolyetylen og en forseglet hvit skrukork av høy/lavdensitetspolypropylen, som inneholder 5 ml hvit homogen suspensjon.

Eskene inneholder 1 eller 3 flasker. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14340

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.10.2023

10. OPPDATERINGSDATO

24.10.2023