

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley 10 mg/ml + 2 mg/ml øyedråper, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml suspensjon inneholder 10 mg brinzolamid og 2 mg brimonidintartrat tilsvarende 1,3 mg brimonidin.

Legemidlet inneholder ca. 0,36 mg brinzolamid og 0,07 mg brimonidintartrat per dråpe.

Hjelpestoff med kjent effekt

1 ml suspensjon inneholder 0,03 mg benzalkoniumklorid.

1 ml suspensjon inneholder 3 mg borsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, suspensjon (øyedråper)

Hvit til off-white, ensartet suspensjon, pH 6,5 (omtrent).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til senking av forhøyet intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi gir utilstrekkelig redusert IOP (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne, inkludert eldre

Den anbefalte dosen er én dråpe Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley i det berørte øyet/øynene to ganger daglig.

Glemt dose

Ved glemt dose, skal behandlingen fortsette med neste planlagte dose.

Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon

Brinzolamid + brimonidin er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Brinzolamid + brimonidin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) eller hos pasienter med hyperkloremisk acidose. Da brinzolamidkomponenten i Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley og metabolittene skilles ut hovedsakelig gjennom nyrene, er Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley kontraindisert hos slike pasienter (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av brinzolamid + brimonidin hos barn i alderen 2 til 17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley er kontraindisert til reduksjon av forhøyet intraokulært trykk (IOP) hos nyfødte og spedbarn under 2 år med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi gir utilstrekkelig IOP-reduksjon, på grunn av forhold vedrørende sikkerhet (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Til bruk i øynene.

Pasientene skal informeres om å riste flasken godt før bruk.

Nasolakrimal okklusjon og lukking av øynene i 2 minutter reduserer systemisk absorpsjon. Dette kan medføre en reduksjon av de systemiske bivirkningene og gi økt lokal aktivitet (se pkt. 4.4).

For å unngå kontaminasjon av dråpetellerens pipette og oppløsning, må du påse at dråpetellerens pipette på flasken ikke kommer i kontakt med øyeløkkene, området rundt eller andre overflater. Pasientene må få informasjon om å holde flasken godt lukket når den ikke er i bruk.

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley kan brukes samtidig med andre lokalt virkende legemidler for øyet for å redusere intraokulært trykk. Dersom mer enn ett lokalt virkende legemiddel for øyet brukes, skal legemidlene gis med minst 5 minutters mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor sulfonamider (se pkt. 4.4).

Pasienter som får behandling med monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (se pkt. 4.5).

Pasienter som tar antidepressiva som påvirker noradrenerg transmisjon (f.eks. trisykliske antidepressiva og mianserin) (se pkt. 4.5).

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med hyperkloremisk acidose.

Nyfødte og spedbarn under 2 år (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Legemidlet skal ikke injiseres. Pasientene må få informasjon om at Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley ikke skal svelges.

Okulær effekt

Brinzolamid + brimonidin er ikke studert hos pasienter med trangvinklet glaukom, og bruken er ikke anbefalt hos disse pasientene.

Den eventuelle effekten brinzolamid har på korneal endotelfunksjon, er ikke undersøkt hos pasienter med skadet kornea (spesielt pasienter med lavt antall endotelceller). Pasienter som bruker kontaktlinser, har ikke blitt undersøkt spesifikt, og disse pasientene bør derfor følges opp nøye under behandling med brinzolamid, ettersom karboanhydrasehemmere kan påvirke korneal hydrering, og bruk av kontaktlinser kan øke risikoen for kornea (for ytterligere instruksjoner om bruk av kontaktlinser, se under "Benzalkoniumklorid"). Nøye overvåkning av pasienter med skadet kornea, som ved diabetes mellitus eller korneal dystrofi, anbefales.

Brimonidintartrat kan gi okulære allergiske reaksjoner. Avslutt behandlingen dersom det oppstår allergiske reaksjoner. Forsinkede okulære overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med brimonidintartrat, der enkelte reaksjoner var knyttet til en økning i intraokulært trykk.

Mulige effekter etter avsluttet behandling med Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley er ikke studert. Varigheten av den IOP-senkende effekten ved bruk av Brinzolamid/Brimonidin Medical

Valley er ikke studert, men den IOP-senkende effekten av brinzolamid er forventet å vare i 5-7 dager. Den IOP-senkende effekten av brimonidin kan vare lenger.

Systemiske effekter

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley inneholder brinzolamid, en sulfonamidhemmer som hemmer karboanhydrase, som selv ved lokal tilførsel i øyet kan absorberes systemisk. De samme typer bivirkninger som skyldes sulfonamider, kan forekomme ved lokal administrering, inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Ved forskrivning skal pasienten informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn på alvorlige reaksjoner eller overfølsomhet skal Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley seponeres umiddelbart.

Hjertesykdommer

Etter administrering av Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley ble det observert et noe lavere blodtrykk hos enkelte pasienter. Vær forsiktig ved bruk av legemidler som antihypertensiva og/eller hjerteglykosider samtidig med Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley eller hos pasienter med alvorlige eller ustabile og ukontrollerte hjerte- og karsykdommer (se pkt. 4.5).

Vær forsiktig med bruk av Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley hos pasienter med depresjon, cerebral eller koronar sykdom, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotensjon eller thrombangiitis obliterans.

Syre/base-forstyrrelser

Det er blitt rapportert syre/base forstyrrelser i forbindelse med orale karboanhydrasehemmere. Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley inneholder brinzolamid, en hemmer av karboanhydrase, som selv ved lokal tilførsel i øyet kan absorberes systemisk. De samme typer bivirkninger som skyldes orale karbonhemmere (dvs. syre/base-forstyrrelser), kan forekomme ved lokal administrasjon (se pkt. 4.5).

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley må brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon, da det foreligger en mulig risiko for metabolsk acidose. Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av slike pasienter (se pkt. 4.2).

Mental årvåkenhet

Orale karboanhydrasehemmere kan svekke evnen til å utføre oppgaver som krever mental årvåkenhet og/eller fysisk koordinasjon hos eldre pasienter. Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley absorberes systemisk, og dette kan derfor skje ved lokal administrasjon (se pkt. 4.7).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley hos barn i alderen 2 til 17 år har ikke blitt fastslått. Symptomer på brimonidinoverdose (inkludert tap av bevissthet, hypotensjon, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanose og apné) har blitt rapportert hos nyfødte og spedbarn som har fått brimonidinøyedråper som en del av den medisinske behandlingen for medfødt glaukom. Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley er derfor kontraindisert hos barn under 2 år (se pkt. 4.3).

Behandling av barn som er 2 år og eldre (spesielt barn på 2-7 år og/eller som veier < 20 kg) anbefales ikke pga. risiko for bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (se pkt. 4.9).

Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley inneholder benzalkoniumklorid som kan forårsake øyeirritasjon, og er kjent for å kunne misfarge myke kontaktlinser. Kontakt med myke kontaktlinser bør unngås. Pasientene må få informasjon om å ta ut kontaktlinser før bruk av Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley og vente minst 15 minutter før kontaktlinsene settes inn igjen.

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon og symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Det skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og hos pasienter der hornhinnen kan være skadet. Pasienter bør overvåkes i tilfelle forlenget bruk.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley er kontraindisert hos pasienter som behandles med monoaminoksidasehemmere, og hos pasienter som tar antidepressiva som påvirker noradrenerg transmisjon (f.eks. trisykliske antidepressiva og mianserin) (se pkt. 4.3). Trisykliske antidepressiva kan dempe den okulære hypotensive virkningen til Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley.

Forsiktighet må utvises pga. muligheten for en additiv eller forsterkende effekt med CNS-depressiva (f.eks. alkohol, barbiturater, opiater, sedativer eller anestetika).

Det foreligger ingen data om nivåer på sirkulerende katekolaminer etter administrasjon av Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley.

Vær imidlertid forsiktig ved bruk hos pasienter som bruker legemidler som kan påvirke metabolismen og opptaket av sirkulerende aminer (f.eks. klorpromazin, metylfenidat, reserpin, hemmere av serotonin-norepinefrin-gjenopptak).

Alfa-adrenerge agonister (f.eks. brimonidintartrat) som klasse, kan redusere puls og blodtrykk. Etter administrasjon av Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley ble det observert et noe redusert blodtrykk hos enkelte pasienter. Vær forsiktig ved bruk av legemidler som antihypertensiva og/eller hjerteglykosider samtidig med Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley.

Vær forsiktig ved samtidig oppstart av (eller doseendring av) systemiske legemidler (uavhengig av legemiddelform) som kan påvirke α -adrenerge agonister eller virke inn på aktiviteten, dvs. agonister eller antagonist til den adrenerge reseptoren (f.eks. isoprenalin, prazosin).

Brinzolamid er en karboanhydrasehemmer som absorberes systemisk selv om den tilføres lokalt. Det er blitt rapportert om syre/base-forstyrrelser i forbindelse med orale karboanhydrasehemmere. Risikoen for interaksjoner må vurderes hos pasienter som får Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley.

Det finnes en risiko for en additiv effekt til de kjente systemeffektene av karboanhydrasehemmere hos pasienter som får perorale karboanhydrasehemmere og topikal brinzolamid. Samtidig administrering av Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley og perorale karboanhydrasehemmere anbefales ikke.

Cytokrom P-450-isoenzymene som har ansvar for metabolismen av brinzolamid, innbefatter CYP3A4 (hovedsakelig), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Det er forventet at CYP3A4-hemmere som ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir og troleandomycin kan hemme metabolismen av brinzolamid via CYP3A4. Om CYP3A4-hemmere gis samtidig som brinzolamid, bør forsiktighet utvises. Akkumulasjon av brinzolamid er imidlertid usannsynlig, da brinzolamid hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene. Brinzolamid hemmer ikke cytokrom P-450-isoenzymene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede data for bruk av Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley hos gravide kvinner.

Brinzolamid var ikke teratogen hos rotter og kaniner, etter systemisk administrasjon (oral sonde). Dyrestudier med oral brimonidin indikerer ingen direkte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet. Dyrestudier viste at brimonidin kom inn i placenta og fosterets kretsløp i begrenset grad (se pkt. 5.3). Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley er ikke anbefalt under graviditet eller for fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om topikal brinzolamid + brimonidin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av minimale nivåer brinzolamid i morsmelk etter oral administrasjon. Brimonidin som administreres oralt, utskilles i morsmelk. Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley skal ikke brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Prekliniske data viser ikke om brinzolamid eller brimonidin har effekt på fertilitet. Det finnes ingen data som viser om topikal administrasjon av brinzolamid + brimonidin i øyet har effekt på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley kan føre til svimmelhet, tretthet og/eller døsighet, noe som kan svekke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Midlertidig uskarpt syn eller andre synsforstyrrelser kan påvirke evnen til å kjøre 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.

Orale karboanhydrasehemmere kan svekke eldre pasienters evne til å utføre oppgaver som krever mental årvåkenhet og/eller fysisk koordinasjon (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier der Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley ble dosert to ganger om dagen, fikk ca. 6-7 % av pasientene vanlige bivirkninger som okulær hyperemi og okulære allergiske reaksjoner. Dysgeusi (bitter eller uvanlig smak i munnen etter drypping) forekom hos ca. 3 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med kliniske studier der Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley ble dosert to ganger om dagen, og under kliniske studier og overvåkning etter markedsføring med de individuelle komponentene brinzolamid og brimonidin. 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.

Organklassifisering	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige: nasofaryngitt ² , faryngitt ² , sinusitt ² Ikke kjent: rinitt ²
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige: redusert antall røde blodlegemer ² , økt blodklorid ²
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige: hypersensitivitet ³
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige: apati ² , depresjon ^{2,3} , nedstemthet ² , søvnløshet ¹ , redusert libido ² , mareritt ² , nervøsitet ²
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: somnolens ¹ , svimmelhet ³ , dysgeusi ¹ Mindre vanlige: hodepine ¹ , motoriske forstyrrelser ² , amnesi ² , forringet hukommelse ² , parestesi ² Svært sjeldne: synkope ³ Ikke kjent: skjelving ² , hypoestesi ² , ageusi ²
Øyesykdommer	Vanlige: øyeallergi ¹ , keratitt ¹ , øyesmerter ¹ , okulært ubehag ¹ , uskarpt syn ¹ , unormalt syn ³ , okulær hyperemi ¹ , konjunktival blekning ³ Mindre vanlige: korneal erosjon ¹ , kornealt ødem ² , blefaritt ¹ , korneale avleiringer (keratisk presipitat) ¹ , konjunktival sykdom (papillae) ¹ , fotofobi ¹ , fotopsi ² , hevelser i øyet ² , øyelokkødem ¹ , konjunktivalødem ¹ , tørre øyne ¹ , rennende øyne ¹ , redusert synsskarphet ² , økt tåreflod ¹ , pterygium ² , erytem på øyelokket ¹ , meibomianitt ² , diplopi ² , blanding ² , hypoestesi i øyet ² , skleral pigmentering ² , subkonjunktival cyste ² , unormal fornemmelse i øyet ¹ , astenopi ¹ Svært sjeldne: uveitt ³ , miose ³ Ikke kjent: synsforstyrrelser ² , madarose ²
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige: vertigo ¹ , tinnitus ²
Hjertesykdommer	Mindre vanlige: kardiorespiratoriske problemer ² , angina pectoris ² , arytmi ³ , palpitasjoner ^{2,3} , uregelmessige hjerterytme ² , bradykardi ^{2,3} , takykardi ³
Karsykdommer	Mindre vanlige: hypotensjon ¹ Svært sjeldne: hypertensjon ³
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige: dyspné ² , bronkial hyperaktivitet ² , faryngolaryngeal smerte ² , tørr hals ¹ , hoste ² , epistakse ² , tetthet i øvre luftveier ² , tett nese ¹ , rhinoré ² , halsirritasjon ² , tørr nese ¹ , postnasalt drypp ¹ , nysing ² Ikke kjent: astma ²
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: munntørhet ¹ Mindre vanlige: dyspepsi ¹ , øsofagitt ² , abdominalt ubehag ¹ , diaré ² , oppkast ² , kvalme ² , hyppig avføring ² , flatulens ² , oral hypoestesi ² , oral parestesi ¹
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent: unormal leverfunksjonstest ²
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige: kontaktdermatitt ¹ , urtikaria ² , utslett ² , makulopapulært utslett ² , generalisert pruritus ² , alopesi ² , stram hud ² Ikke kjent: Stevens-Johnson syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4), ansiktsødem ³ , dermatitt ^{2,3} , erytem ^{2,3}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige: ryggsmarter ² , muskelkramper ² , myalgi ² Ikke kjent: leddsmarter ² , smerter i ekstremitetene ²
Sykdommer i nyrer og urinveier	Mindre vanlige: nyresmerter ² Ikke kjent: hyppig vannlating ²

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige: erektil dysfunksjon ²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige: smerte ² , ubehag i brystet ² , følelse av at noe er unormalt ² , nervøs følelse ² , irritabilitet ² , legemiddelrester ¹ Ikke kjent: brystmerter ² , perifert ødem ^{2,3}
¹ bivirkninger observert med brinzolamid/brimonidin ² tilleggsvirkning observert med brinzolamidmonoterapi ³ tilleggsvirkning observert med brimonidinmonoterapi	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dysgeusi var den vanligste systemiske bivirkningen relatert til bruk av brinzolamid + brimonidin (3,4 %). Dette er sannsynligvis forårsaket av at øyedråper går over i nasofarynx via den nasolakrimal kanalen, og dette skyldes hovedsakelig brinzolamidkomponenten i Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley. Nasolakrimal okklusjon eller forsiktig lukking av øynene etter drypping kan redusere forekomsten av denne bivirkningen (se også pkt. 4.2).

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

Bivirkninger som ofte assosieres med brimonidinkomponenten i Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley, omfatter utvikling av allergiske reaksjoner i øyet, tretthet og/eller døsighet og munntørrehet. Bruken av brimonidin er knyttet til noe redusert blodtrykk. Enkelte pasienter som tar brinzolamid + brimonidin, opplevde redusert blodtrykk på samme måte som dette er observert ved bruk av brimonidin som monoterapi.

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 [Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

4.9 Overdosering

Ved overdosering av Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley bør behandlingen være symptomatisk og understøttende. Sørg for at pasienten har frie luftveier.

Grunnet brinzolamidkomponenten i Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley, kan elektrolyttubalanse, utvikling av acidose og mulige effekter på nervesystemet forekomme. Serumelektrolyttnivåer (særlig kalium) og pH-nivået i blodet skal monitoreres.

Det finnes begrenset med informasjon om utilsiktet inntak av brimonidinkomponenten i Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley hos voksne. Den eneste bivirkningen som er rapportert til nå, er hypotensjon. Det ble rapportert at hypotensivepisoden ble etterfulgt av rebound-hypertensjon.

Oral overdosering av andre alfa-2-agonister er rapportert å gi symptomer som hypotensjon, asteni, oppkast, letargi, sedasjon, bradykardi, arytmier, miose, apné, hypotoni, hypotermi, pusteproblemer og anfall.

Pediatrisk populasjon

Det er rapportert om alvorlige bivirkninger etter utilsiktet inntak av brimonidinkomponenten i Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley av barn. Pasientene fikk symptomer på CNS-depresjon,

vanligvis midlertidig koma eller lavt bevissthetsnivå, letargi, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, blekhet, pusteproblemer og apné, og hadde behov for intensivbehandling med ev. intubering. Det ble rapportert at alle pasientene ble helt friske, normalt innen 6–24 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, Glaukommidler og miotika, ATC-kode: S01EC54

Virkningsmekanisme

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley inneholder to virkestoffer: brinzolamid og brimonidintartrat. Disse to komponentene senker det intraokulære trykket (IOP) hos pasienter med åpenvinklet glaukom (OAG) og okulær hypertensjon (OHT) ved å undertrykke dannelsen av kammervann i de ciliære strukturene i øyet. Selv om både brinzolamid og brimonidin senker det intraokulære trykket ved å undertrykke dannelsen av kammervann, er virkningsmekanismene ulike.

Brinzolamid virker ved å hemme enzymet karboanhydrase (CA-II) i ciliarepitelet som reduserer dannelsen av bikarbonationer med påfølgende reduksjon i natrium og væsketransport i ciliarepitelet, noe som fører til redusert kammervanndannelse. Brimonidin, en alfa-2-adrenerg agonist, hemmer enzymet adenylatcyklase og undertrykker cAMP-avhengig dannelsen av kammervann. Administrasjon av brimonidin fører også til en økning i uveoskleralt utløp.

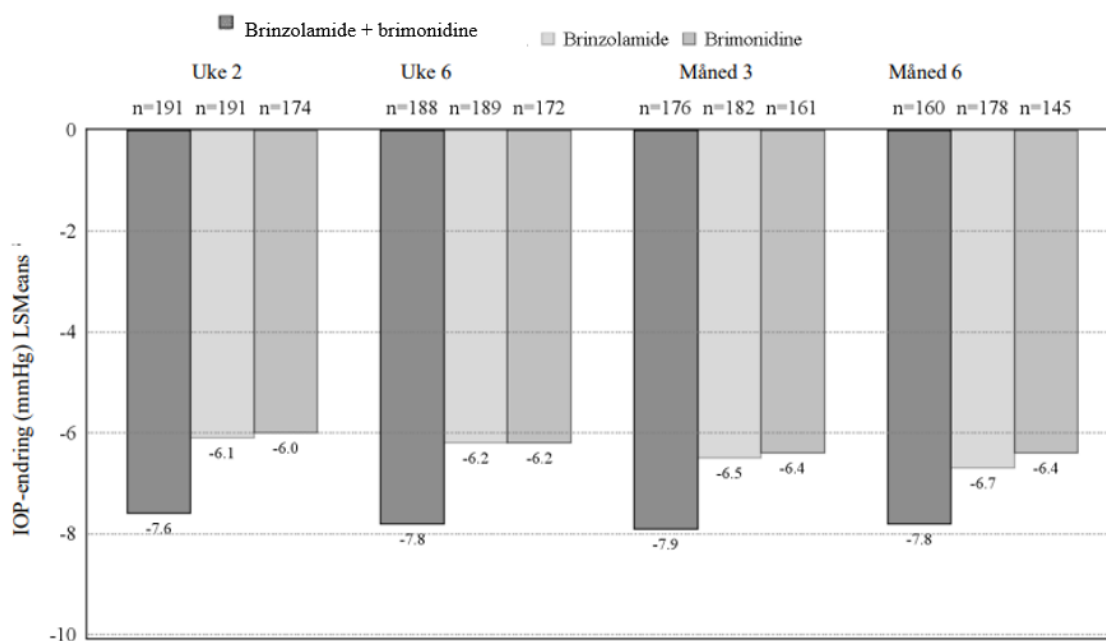
Farmakodynamiske effekter

Klinisk effekt og sikkerhet

Monoterapi

I en 6 måneder lang, kontrollert klinisk effektstudie med 560 inkluderte pasienter med åpenvinklet glaukom (inkludert pseudoeksfoliasjon eller pigmentdispersjonkomponent) og/eller okulær hypertensjon, som ifølge utprøver var utilstrekkelig kontrollert med monoterapi eller allerede tok flere IOP-senkende legemidler, og som hadde et gjennomsnittlig baseline-diurnal IOP-senkende effekt på 26 mmHg, var den gjennomsnittlige diurnal IOP-senkende effekten, der brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml ble dosert to ganger om dagen, ca. 8 mmHg. Statistisk større reduksjoner av gjennomsnittlig diurnalt intraokulært trykk ble observert med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml sammenlignet med brinzolamid 10 mg/ml eller brimonidin 2 mg/ml dosert to ganger daglig ved alle kontroller i studien (figur 1).

Figur 1 Gjennomsnittlig^a endring i diurnalt (09:00 + 2 t + 7 t) IOP fra baseline (mmHg) – effektstudien



^aMinste kvadrerte gjennomsnitt hentet fra en statistisk modell som tar for seg baseline-IOP-stratum kl. 09.00 og tilknyttede IOP-målinger for pasienten.

Alle behandlingsforskjeller (brinzolamid + brimonidin versus individuelle komponenter) var statistisk signifikante med $p = 0,0001$ eller mindre.

Gjennomsnittlige IOP-reduksjoner fra baseline ved hvert tidspunkt var større med brinzolamid + brimonidin (6 til 9 mmHg) enn monoterapi med enten brinzolamid (5 til 7 mmHg) eller brimonidin (4 til 7 mmHg). Gjennomsnittlig IOP-reduksjoner i prosent fra baseline med brinzolamid + brimonidin varierte fra 23 til 34 %. Prosentandelene av pasienter med en IOP-måling på mindre enn 18 mmHg var større i brinzolamid + brimonidin-gruppen enn i brinzolamid-gruppen ved 11 av 12 evalueringer i måned 6, og de var større i brinzolamid + brimonidin-gruppen enn brimonidin-gruppen ved alle 12 evalueringene i måned 6. Ved tidspunktet + 2 t (tidspunktet samsvarer med morgeneffekttoppen) for den primære effektkontrollen i måned 3, var prosentandelen av pasienter med et intraokulært trykk på mindre enn 18 mmHg på 68,8 % i brinzolamid + brimonidin-gruppen, 42,3 % i brinzolamid-gruppen og 44,0 % i brimonidin-gruppen.

I en 6 måneder kontrollert, klinisk, «non-inferiority»-studie med 890 pasienter med åpenvinklet glaukom (inkludert pseudoeksfoliasjon eller pigmentdispersjonkomponent) og/eller okulær hypertensjon, som ifølge utprøver var utilstrekkelig kontrollert med monoterapi eller allerede tok flere IOP-senkende legemidler, og som hadde et gjennomsnittlig baseline-diurnalt IOP på 26 til 27 mmHg, ble «non-inferiority» for brinzolamid + brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml demonstrert ved alle kontroller i studien med hensyn til diurnal IOP-reduksjon fra baseline (tabell 1) sammenlignet med samtidig dosering av brinzolamid 10 mg/ml + brimonidin 2 mg/ml.

Tabell 1 Sammenligning av gjennomsnittlig endring i diurnalt IOP (mmHg) fra baseline – «non-inferiority»-studie

Kontroll	brinzolamid + brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml gjennomsnitt ^a	Brinzolamid + brimonidin gjennomsnitt ^a	Differanse gjennomsnitt ^a (95 % KI)
Uke 2	-8,4 (n = 394)	-8,4 (n = 384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
Uke 6	-8,5 (n = 384)	-8,4 (n = 377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
Måned 3	-8,5 (n = 384)	-8,3 (n = 373)	-0,1 (-0,5, 0,2)

Måned 6	-8,1 (n = 346)	-8,2 (n = 330)	0,1 (-0,3, 0,4)
^a Minste kvadrerte gjennomsnitt hentet fra en statistisk modell som tar for seg baseline-IOP-stratum kl. 09.00 og tilknyttede IOP-målinger for pasienten			

Gjennomsnittlige IOP-reduksjoner fra baseline for hvert tidspunkt, ved hver kontroll med brinzolamid + brimonidin eller de individuelle komponentene som ble administrert samtidig var like (7 til 10 mmHg). Gjennomsnittlig prosentandel av IOP-reduksjon fra baseline med brinzolamid + brimonidin varierte fra 25 til 37 %. Prosentandelen av pasienter med en IOP-måling på mindre enn 18 mmHg var lik gjennom studiekontrollene for samme tidspunkt i måned 6 i brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml-gruppen og brinzolamid- og brimonidingruppene. Ved tidspunktet + 2 t (tidspunktet samsvarer med morgeneffekttoppen) for den primære effektkontrollen i måned 3, var prosentandelen av pasienter med et intraokulært trykk på mindre enn 18 mmHg, på 71,6 % i begge gruppene.

Tilleggsbehandling

Kliniske data på bruk av brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml i tillegg til prostaglandinanaloger (PGA) viste også større IOP-senkende effekt med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml + PGA, sammenlignet med PGA alene. I studien CQVJ499A2401 viste brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml + PGA (dvs. travoprost, latanoprost eller bimatoprost) større IOP-senkende effekt fra baseline etter 6 ukers behandling sammenlignet med Vehicle + PGA. Forskjellen mellom behandlingene i modelljustert gjennomsnittlig endring fra baseline i diurnal IOP, var -3,44 mmHg (95 % KI, -4,2, -2,7; p-verdi < 0,001).

Kliniske data på bruk av brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml i tillegg til travoprost-timololmaleat øyedråper, oppløsning med fast dosekombinasjon, viste også større IOP-senkende effekt med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml + travoprost-timololmaleat øyedråper sammenlignet med travoprost-timololmaleat alene. I studien CQVJ499A2402 viste brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml + travoprost-timololmaleat øyedråper større IOP-senkende effekt fra baseline etter 6 ukers behandling sammenlignet med Vehicle + travoprost-timololmaleat øyedråper. Forskjellen mellom behandlingene i modelljustert gjennomsnittlig endring fra baseline i diurnal IOP, var -2,15 mmHg (95 % KI, -2,8, -1,5; p-verdi < 0,001).

Sikkerhetsprofilen til brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml som tilleggsbehandling liknet den observert med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml som monoterapi.

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekt og sikkerhet for tilleggsbehandling utover 6 uker.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandlingen av glaukom og okulær hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Brinzolamid absorberes gjennom kornea etter lokal administrasjon i øyet. Stoffet absorberes inn i det systemiske kretsløpet der det bindes til karboanhydrase i røde blodceller (RBC). Plasmakonsentrasjoner er svært lave. Eliminasjonshalveringstiden for fullblod er forlenget (> 100 dager) hos mennesker pga. de røde blodcellenes karboanhydrasebinding.

Brimonidin absorberes raskt i øyet etter lokal administrasjon. Hos kaniner ble maksimale okulære konsentrasjoner i de fleste tilfeller oppnådd på mindre enn en time. Maksimale plasmakonsentrasjoner hos mennesker er < 1 ng/ml, som blir oppnådd innen < 1 time. Plasmanivåer reduseres med en halveringstid på ca. 2–3 timer. Det oppstår ingen akkumulasjon under kronisk administrasjon.

I en topikal okulær klinisk studie der den systemiske farmakokinetikken til brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml, som ble administrert to eller tre ganger om dagen, ble sammenlignet med brinzolamid og brimonidin som ble administrert individuelt med de samme to doseringene, var steady-state-brinzolamid i fullblod og N-desetylbrinzolamid-farmakokinetikken lik mellom kombinasjonslegemidlet og brinzolamiden som ble administrert alene. På samme måte var steady-state-plasmafarmakokinetikken til brimonidin fra kombinasjonen lik den som ble observert for brimonidin administrert alene med unntak av brinzolamid + brimonidin-behandlingsgruppen som fikk to doser om dagen, der gjennomsnittlig $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ var omtrent 25 % lavere enn verdien for kun brimonidin som ble administrert to ganger daglig.

Distribusjon

Studier på kaniner viste at maksimale okulære brinzolamidkonsentrasjoner etter lokal administrasjon var i anteriore vev som kornea, bindehinnen, kammervæsken og corpus ciliare. Retensjon i okulære vev er forlenget pga. binding til karboanhydrase. Brinzolamid bindes moderat (ca. 60 %) til humane plasmaproteiner.

Brimonidin fremviser affinitet for pigmentert okulærvev, spesielt corpus ciliare, pga. de kjente melaninbindende egenskapene. Kliniske og prekliniske sikkerhetsdata viser imidlertid at det er godt tolerert og trygt under kronisk administrasjon.

Biotransformasjon

Brinzolamid metaboliseres av hepatiske cytokrom P450-isozymer, spesifikt CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Den primære metabolitten er N-desetylbrinzolamid, etterfulgt av N-desmetoksypropyl og O-desmetylmetylmetabolitter i tillegg til en N-propionsyreanalog dannet av oksidering av N-propyl-sidekjeden av O-desmetylbrinzolamid. Brinzolamid og N-desetylbrinzolamid hemmer ikke cytokrom P450-isozymer ved konsentrasjoner på minst 100 ganger mer enn de maksimale systemiske nivåene.

Brimonidin er i stor grad metabolisert av hepatisk aldehydoksidasase med dannelse av 2-oksobrimonidin, 3-oksobrimonidin og 2,3-dioksobrimonidin som de største metabolittene. Oksidative spaltinger av imidazolineringsen til 5-bromo-6-guanidinokinoksalin er også observert.

Eliminasjon

Brinzolamid utskilles primært uforandret i urinen. Henholdsvis 60 og 6 % av dosen med brinzolamid og N-desetylbrinzolamid ble utskilt i urinen hos mennesker. Data fra studier på rotter viste noe utskillelse i galle (ca. 30 %), primært som metabolitter.

Brimonidin skilles primært ut i urinen som metabolitter. Hos rotter og aper utgjorde metabolitter i urinen 60 til 75 % av den orale eller intravenøse dosen.

Linearitet/ikke-linearitet

Brinzolamid-farmakokinetikken er i seg selv ikke-lineær pga. en mettet binding til karboanhydrase i fullblod og ulike vev. Steady-state-eksponering øker ikke i forhold til dosen.

Til sammenligning viser brimonidin lineær farmakokinetikk i det klinisk-terapeutiske doseområde

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley skal brukes til lokalbehandling i øyet. Det er ikke mulig å vurdere human okulær eksponering ved effektive doser. Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold for IOP-senking hos mennesker er ikke fastslått.

Andre spesielle populasjoner

Det er ikke utført studier med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml som fastslår effekt av alder, etnisitet og nedsatt lever- eller nyrefunksjon. En studie av brinzolamid på japanske versus ikke-japanske studiedeltakere viste lik systemisk farmakokinetikk i de to gruppene. I en studie av brinzolamid på studiedeltakere med nyresvikt ble det vist en 1,6 til 2,8 ganger så stor økning i den systemiske eksponeringen av brinzolamid og N-desetylbrinzolamid hos deltakere med nyresvikt sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Denne økningen i steady-state-RBC-konsentrasjoner av substansrelaterte materialer hemmet ikke RBC-karbonanhydrase-aktiviteten til nivåer som er knyttet til systemiske bivirkninger. Kombinasjonslegemidlet er imidlertid ikke anbefalt for pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/minutt).

C_{max}, AUC og eliminasjonshalveringstiden til brimonidin er lik hos eldre (> 65 år) og unge voksne studiedeltakere. Effektene av nedsatt lever- og nyrefunksjon på systemisk farmakokinetikk for brimonidin er ikke evaluert. På grunn av den lave systemiske eksponeringen overfor brimonidin etter lokal administrasjon i øyet, er det forventet at endringer i plasmaeksponering ikke er klinisk relevant.

Pediatrisk populasjon

De systemiske farmakokinetiske egenskapene til brinzolamid og brimonidin, alene eller i kombinasjon, hos pediatriske pasienter er ikke studert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Brinzolamid

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

I prekliniske reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans. Hos kaniner viste orale, maternale toksiske doser med brinzolamid på opptil 6 mg/kg/dag (261 ganger anbefalt daglig dose på 23 mikrog/kg/dag) ingen effekt på fosterutviklingen. Hos rotter resulterte doser på 18 mg/kg/dag (783 ganger anbefalt daglig klinisk dose), men ikke 6 mg/kg/dag, i en noe redusert forbeining av hodeskalle og brystbein hos fostre. Disse funnene ble knyttet til metabolsk acidose med redusert kroppsvektøkning hos hunnene og en vektreduksjon hos fostrene. Doserelatert vektreduksjon hos fostre ble observert på unger til hunner som ble gitt 2 til 18 mg/kg/dag. Under laktasjon lå nivået for ingen bivirkninger hos unger på 5 mg/kg/dag.

Brimonidin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid (50 % oppløsning)
Propylenglykol (E 1520)
Karbomer 974P
Borsyre (E 284)
Natriumklorid
Tyloksapol
Saltsyre og/eller natriumhydroksid (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

4 uker etter at flasken først ble åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml hvite LDPE-flasker med en hvit LDPE-forseglet dråpespiss og en hvit HDPE/LDPE-hette med barnesikker forsegling, som inneholder 5 ml hvit til off-white homogen suspensjon.
Eske som 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)

22-14884

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. november 2023

10. OPPDATERINGSDATO

08.11.2024