

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zolbrym 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.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml suspensjon inneholder 0,03 mg benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se avsnitt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, suspensjon (øyedråper).

Hvit til offwhite homogen suspensjon med en pH på ca. 6,5.

Osmolalitet: 230 - 290 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Reduksjon av forhøyet 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

Bruk hos voksne, inkludert eldre

Den anbefalte dosen er én dråpe Zolbrym i det eller de berørte øynene to ganger daglig.

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, bør behandlingen fortsette med neste dose som planlagt.

Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon

Brinzolamid + brimonidin er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og forsiktighet anbefales derfor 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. Siden brinzolamidkomponenten i Zolbrym og dens metabolitt hovedsakelig skilles ut via nyrene, er Zolbrym kontraindisert hos slike pasienter (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av brinzolamid + brimonidin hos barn og ungdom i alderen 2 til 17 år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Zolbrym er kontraindisert hos nyfødte og spedbarn under 2 år ved reduksjon av forhøyet intraokulært trykk (IOP) ved åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi ikke gir tilstrekkelig IOP-reduksjon. monoterapi gir utilstrekkelig IOP-reduksjon på grunn av sikkerhetshensyn (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Til okulær bruk.

Pasientene bør instrueres i å riste flasken godt før bruk.

Når nasolakrimal okklusjon brukes og øyelokkene lukkes i 2 minutter, reduseres den systemiske absorpsjonen. Dette kan føre til en reduksjon i systemiske bivirkninger og en økning i lokal aktivitet (se pkt. 4.4).

For å forhindre kontaminering av dråpetelleren og oppløsningen, må man passe på å ikke berøre øyelokkene, omkringliggende områder eller andre overflater med dråpetelleren på flasken. Pasientene skal instrueres i å holde flasken tett lukket når den ikke er i bruk.

Zolbrym kan brukes samtidig med andre topikale oftalmiske legemidler for å senke det intraokulære trykket. Hvis mer enn ett topikalt oftalmisk legemiddel brukes, må legemidlene administreres med minst 5 minutters mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) 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 får antidepressiva som påvirker den noradrenerge transmisjonen (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 skal instrueres om ikke å svelge Zolbrym.

Okulære effekter

Brinzolamid + brimonidin er ikke undersøkt hos pasienter med trangvinkelglaukom og anbefales ikke til disse pasientene.

Den mulige effekten av brinzolamid på hornhinnens endotelfunksjon er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt hornhinnefunksjon (spesielt hos pasienter med lavt antall endotelceller).

Spesielt pasienter som bruker kontaktlinser er ikke undersøkt, og det anbefales nøye overvåking av disse pasientene ved bruk av brinzolamid, siden karboanhydrasehemmere kan påvirke hornhinnens hydrering og bruk av kontaktlinser kan øke risikoen for hornhinnen (for ytterligere instruksjoner om bruk av kontaktlinser, se nedenfor under "Benzalkoniumklorid"). Nøye overvåking av pasienter med svekket hornhinne, f.eks. pasienter med diabetes mellitus eller hornhinnedystrofier, anbefales.

Brimonidintartrat kan forårsake okulære allergiske reaksjoner. Hvis allergiske reaksjoner observeres, bør behandlingen avbrytes. Forsinkete okulære overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med brimonidintartrat. brimonidintartrat, hvorav noen er rapportert å være forbundet med en økning i IOP.

Potensielle effekter etter avsluttet behandling med brinzolamid + brimonidin er ikke undersøkt. Varigheten av den IOP-senkende effekten av brinzolamid + brimonidin er ikke undersøkt, men den IOP-senkende effekten av brinzolamid forventes å vare i 5-7 dager. Den IOP-settende effekten av brimonidin kan være lengre.

Systemiske effekter

Zolbrym inneholder brinzolamid, en sulfonamidhemmer av karbonanhydrase, og selv om det administreres topikalt, absorberes det systemisk. De samme typene bivirkninger som kan tilskrives sulfonamider kan forekomme ved topikal administrering, inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Ved forskrivning skal pasientene informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye med tanke på hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn på alvorlige reaksjoner eller overfølsomhet, skal brinzolamid seponeres umiddelbart.

Hjertelidelser

Etter administrering av brinzolamid + brimonidin ble det observert små blodtrykksfall hos noen pasienter. Forsiktighet tilrådes ved bruk av legemidler som blodtrykkssenkende midler og/eller hjerteglykosider samtidig med Zolbrym eller hos pasienter med alvorlig eller ustabil og ukontrollert kardiovaskulær sykdom (se pkt. 4.5).

Zolbrym skal brukes med forsiktighet hos pasienter med depresjon, cerebral eller koronar insuffisiens, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotensjon eller thromboangiitis obliterans.

Syre/base-forstyrrelser

Syre-base-forstyrrelser er rapportert ved bruk av orale karboanhydrasehemmere. Zolbrym inneholder brinzolamid, en hemmer av karboanhydrase, og selv om det administreres lokalt, absorberes det systemisk. De samme typer bivirkninger som kan tilskrives orale karboanhydrasehemmere (dvs. syre-base-forstyrrelser) kan forekomme ved topikal administrering (se pkt. 4.5).

Zolbrym skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon på grunn av mulig risiko for metabolsk acidose. Zolbrym er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Brinzolamid + brimonidin er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon; forsiktighet bør utvises 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. Zolbrym absorberes systemisk, og dette kan derfor forekomme ved topikal administrering (se pkt. 4.7).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av brinzolamid + brimonidin hos barn og ungdom i alderen 2 til 17 år er ikke fastslått. Symptomer på overdosering med brimonidin (inkludert bevissthetstap, hypotensjon, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanose og apné), hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanose og apné er rapportert hos nyfødte og spedbarn som får brimonidin øyedråper som del av medisinsk behandling av medfødt glaukom. Zolbrym er derfor kontraindisert hos barn under 2 år (se pkt. 4.3).

Behandling av barn fra 2 år og oppover (spesielt barn i aldersgruppen 2-7 år og/eller som veier < 20 kg) anbefales ikke på grunn av potensialet for sentralnervesystemrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.9).

Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid

Zolbrym inneholder benzalkoniumklorid som kan forårsake øyeirritasjon og er kjent for å misfarge myke kontaktlinser. Kontakt med myke kontaktlinser bør unngås. Pasientene må instrueres i å ta ut kontaktlinsen før Zolbrym påføres og vente minst 15 minutter før den settes inn igjen.

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon og symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinneoverflaten. Det bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og hos pasienter som kan ha svekket hornhinne. Pasienter bør overvåkes ved langvarig bruk.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført noen spesifikke interaksjonsstudier med brinzolamid + brimonidin.

Zolbrym er kontraindisert hos pasienter som får monoaminoksidasehemmere og hos pasienter som får antidepressiva som påvirker den noradrenerge transmisjonen (f.eks. trisykliske antidepressiva og mianserin) (se pkt. 4.3). Trisykliske antidepressiva kan dempe den okulære hypotensive responsen av Zolbrym.

Forsiktighet tilrådes på grunn av muligheten for en additiv eller forsterkende effekt med CNS-depressiva (f.eks. alkohol, barbiturater, opiater, sedativa eller anestetika).

Det foreligger ingen data om nivået av sirkulerende katekolaminer etter administrering av brinzolamid + brimonidin.

Forsiktighet anbefales imidlertid hos pasienter som tar legemidler som kan påvirke metabolismen og opptaket av sirkulerende aminer (f.eks. klorpromazin, metylfenidat, reserpin, serotonin-noradrenalinreopptakshemmere).

Alfa-adrenerge agonister (f.eks. brimonidintartrat) kan som klasse redusere puls og blodtrykk. Etter administrering av brinzolamid + brimonidin ble det observert en liten reduksjon i blodtrykket hos noen pasienter. Forsiktighet tilrådes ved bruk av legemidler som blodtrykkssenkende midler og/eller hjerteglykosider samtidig med Zolbrym.

Forsiktighet tilrådes ved oppstart (eller doseendring) av samtidig bruk av systemiske legemidler (uansett legemiddelform) som kan interagere med α -adrenerge agonister eller forstyrre deres aktivitet, dvs. agonister eller antagonist av den adrenerge reseptoren (f.eks. isoprenalin, prazosin).

Brinzolamid er en karboanhydrasehemmer, og selv om det administreres topikalt, absorberes det systemisk. Syre-base-forstyrrelser er rapportert ved bruk av orale karboanhydrasehemmere. Potensialet for interaksjoner må tas i betraktning hos pasienter som får Zolbrym.

Det er potensiale for en additiv effekt på de kjente systemiske effektene av karboanhydrasehemming hos pasienter som får en oral karboanhydrasehemmer og topikalt brinzolamid. Samtidig administrering av Zolbrym og orale karboanhydrasehemmere anbefales ikke.

Cytokrom P-450-isozymer som er ansvarlige for metabolismen av brinzolamid inkluderer CYP3A4 (hoved), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Det forventes at hemmere av CYP3A4 som ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir og troleandomycin vil hemme metabolismen av brinzolamid via CYP3A4. Forsiktighet anbefales hvis CYP3A4-hemmere gis samtidig. Akkumulering av brinzolamid er imidlertid lite sannsynlig, da eliminering via nyrene er den viktigste eliminasjonsveien. Brinzolamid er ikke en hemmer av cytokrom P-450-isoenzymer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Brinzolamid/Brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml øyedråper, suspensjon hos gravide kvinner.

Brinzolamid var ikke teratogent hos rotter og kaniner etter systemisk administrering (oral sonde). Dyrestudier med oral brimonidin indikerer ikke direkte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet. I dyrestudier krysset brimonidin placenta og gikk i begrenset grad over i fostersirkulasjonen (se pkt. 5.3). Zolbrym er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om topisk brinzolamid + brimonidin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at etter oral administrering skilles minimale nivåer av brinzolamid ut i morsmelk. Brimonidin administrert oralt skilles ut i morsmelk. Zolbrym skal ikke brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Prekliniske data viser ingen effekter av brinzolamid eller brimonidin på fertiliteten. Det er ingen data om effekten av topikal okulær administrering av brinzolamid + brimonidin på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zolbrym har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Zolbrym kan forårsake svimmelhet, tretthet og/eller døsighet, noe som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Midlertidig tåkesyn eller andre synsforstyrrelser kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis det oppstår tåkesyn ved instillasjon, må pasienten vente med å kjøre bil eller bruke maskiner til synet bedres.

Orale karboanhydrasehemmere kan svekke evnen hos eldre pasienter 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 med Brinzolamid/Brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml øyedråper, suspensjon dosert to ganger daglig, var de vanligste bivirkningene okulær hyperemi og okulære allergiske reaksjoner som forekom hos ca. 6-7 % av pasientene, og dysgeusi (bitter eller uvanlig smak i munnen etter instillasjon) som forekom hos ca. 3 % av pasientene.

Sammendrag av bivirkninger i tabell

Følgende bivirkninger er rapportert under kliniske studier med Brinzolamid/Brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml øyedråper, suspensjon, dosering to ganger daglig 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 fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert i rekkefølge etter avtagende alvorlighetsgrad.

Systemorgan Klassifisering	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige: nasofaryngitt ² , faryngitt ² , bihulebetennelse ² Ikke kjent: rhinitt ²

Sykdommer i blod- og lymfatiske organer	Mindre vanlige: redusert antall røde blodlegemer ² , økt kloridinnhold i blodet ²
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige: overfølsomhet ³
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige: apati ² , depresjon ^{2,3} , nedstemthet ² , søvnløshet ¹ , nedsatt libido ² , mareritt ² , nervøsitet ²
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: somnolens ¹ , svimmelhet ³ , dysgeusi ¹ Mindre vanlige: hodepine ¹ , motorisk dysfunksjon ² , amnesi ² , hukommelsessvikt ² , parestesier ² Svært sjelden: synkope ³ Ikke kjent: skjelving ² , hypoestesi ² , ageusi ²
Øyesykdommer	Vanlige: øyeallergi ¹ , keratitt ¹ , øyesmerter ¹ , ubehag i øyet ¹ , tåkesyn ¹ , unormalt syn ³ , okulær hyperemi ¹ , konjunktival bleking ³ Mindre vanlige: hornhinneerosjon ¹ , hornhinneødem ² , blefaritt ¹ , hornhinneavleiringer (keratiske utfellinger) ¹ , konjunktival lidelse (papiller) ¹ , fotofobi ¹ , fotopsi ² , hevelse i øyet ² , øyelokksødem ¹ , konjunktivalødem ¹ , tørt øye ¹ , øyeflod ¹ , redusert synsskarphe ² , økt tåreflod ¹ , pterygium ² , erytem i øyelokket ¹ , meibomianitt ² , dobbeltsyn ² , blending ² , hypoestesi i øyet ² , skleral pigmentering ² , subkonjunktival cyste ² , unormal følelse i øyet ¹ , astenopi ¹ Svært sjeldne: uveitt ³ , miosis ³ Ikke kjent: visuelle forstyrrelser ² , madarosis ²
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige: svimmelhet ¹ , tinnitus ²
Hjertesykdommer	Mindre vanlige: hjerte- og åndedrettsbesvær ² , angina pectoris ² , arytmi ³ , hjertebank ^{2,3} , uregelmessig 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 , epistaksis ² , tetthet i øvre luftveier ² , nesetetthet ¹ , rhinoré ² , irritasjon i halsen ² , nesetørrrhet ¹ , postnasalt drypp ¹ , nysing ² Ikke kjent: astma ²
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: munntørrrhet ¹ Mindre vanlige: dyspepsi ¹ , øsofagitt ² , abdominalt ubehag ¹ , diaré ² , oppkast ² , kvalme ² , hyppig avføring ² , flatulens ² , hypoestesi i munnen ² , parestesi i munnen ¹
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent: unormal leverfunksjonstest ²
Hud og underhudssykdommer	Mindre vanlige: kontakteksem ¹ , urtikaria ² , utslett ² , makulopapuløst utslett ² , generalisert kløe ² , alopecia ² , stramhet i huden 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 skjellett	Mindre vanlige: rygg smerter ² , muskelspasmer ² , myalgi ² Ikke kjent: artralgi ² , smerter i ekstremitetene ²
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige: nyresmerter ² Ikke kjent: pollakiuria ²
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige: erektil dysfunksjon ²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige: smerter ² , ubehag i brystet ² , føle seg unormal ² , følelse av å være nervøs ² , irritabilitet ² , medisinerer ¹ Ikke kjent: smerter i brystet ² , perifere ødemer ^{2,3}

- | |
|---|
| ¹ bivirkning observert med brinzolamid/brimonidin
² ytterligere bivirkning observert med brinzolamid i monoterapi
³ ytterligere bivirkning observert med brimonidin som monoterapi |
|---|

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dysgeusi var den vanligste systemiske bivirkningen forbundet med bruk av brinzolamid + brimonidin (3,4 %). Den er sannsynligvis forårsaket av passasje av øyedråpene i nasopharynx via nasolakrimalkanalen og skyldes hovedsakelig brinzolamidkomponenten i Zolbrym. Nasolakrimal okklusjon eller forsiktig lukking av øyelokket etter instillasjon kan bidra til å redusere forekomsten av denne effekten (se pkt. 4.2).

Zolbrym inneholder brinzolamid, som er en sulfonamidhemmer av karboanhydrase med systemisk absorpsjon. Gastrointestinale, nervesystem-, hematologiske, renale og metabolske effekter er vanligvis forbundet med systemiske karboanhydrasehemmere. Samme type bivirkninger som kan tilskrives orale karboanhydrasehemmere kan forekomme ved topikal administrering.

Bivirkninger som vanligvis forbindes med brimonidinkomponenten i Zolbrym omfatter utvikling av okulære allergiske reaksjoner, tretthet og/eller døsighet og munntørrehet. Bruken av brimonidin har vært forbundet med minimal reduksjon i blodtrykket. Hos noen pasienter som fikk brinzolamid + brimonidin, ble det observert blodtrykksreduksjoner tilsvarende de som ble 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

4.9 Overdosering

Ved overdosering med Zolbrym skal behandlingen være symptomatisk og støttende. Pasientens luftveier skal opprettholdes.

På grunn av brinzolamidkomponenten i Zolbrym kan det oppstå elektrolyttubalanse, utvikling av en acidotisk tilstand og mulige effekter på nervesystemet. Elektrolyttnivået i serum (spesielt kalium) og pH-nivået i blodet må overvåkes.

Det foreligger svært begrenset informasjon om utilsiktet inntak av brimonidinkomponenten i Zolbrym hos voksne. Den eneste bivirkningen som hittil er rapportert var hypotensjon. Det ble rapportert at den hypotensive episoden ble etterfulgt av rebound hypertensjon.

Orale overdoser av andre alfa-2-agonister er rapportert å forårsake symptomer som hypotensjon, asteni, oppkast, sløvhets, sedasjon, bradykardi, arytmier, miosis, apné, hypotoni, hypotermi, respirasjonsdepresjon og kramper.

Pediatrisk populasjon

Alvorlige bivirkninger etter utilsiktet inntak av brimonidinkomponenten i brinzolamid + brimonidin hos barn er rapportert. Forsøkspersonene opplevde symptomer på CNS-depresjon, typisk midlertidig koma eller lavt bevissthetsnivå, sløvhets, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, blekhet, respirasjonsdepresjon og apné, og krevde innleggelse på intensivavdeling med intubering hvis indikert. Alle forsøkspersonene ble rapportert å ha kommet seg helt, vanligvis i løpet av 6-24 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Zolbrym inneholder to virkestoffer: brinzolamid og brimonidintartrat. Disse to komponentene senker det intraokulære trykket (IOP) hos pasienter med åpenvinkelglaukom (OAG) og okulær hypertensjon (OHT) ved å undertrykke dannelsen av kammervann fra ciliarlegemet i øyet. Selv om både brinzolamid og brimonidin senker IOP ved å hemme dannelsen av kammervann, har de ulike virkningsmekanismer.

Brinzolamid virker ved å hemme enzymet karboanhydrase (CA-II) i ciliiepitelet, noe som reduserer dannelsen av bikarbonationer og dermed natrium- og væsketransporten over ciliiepitelet, noe som fører til redusert dannelsen av kammervann. Brimonidin, en alfa-2 adrenerg agonist, hemmer enzymet adenylatsyklase og undertrykker den cAMP-avhengige dannelsen av kammervæske. I tillegg fører administrering av brimonidin til en økning i uveosklæral utstrømning.

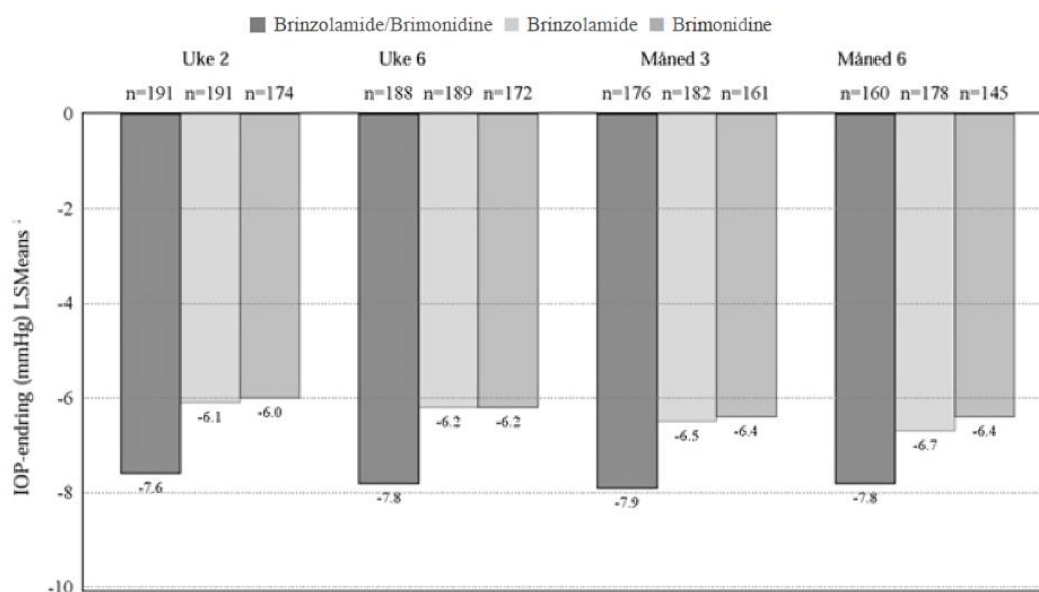
Farmakodynamiske effekter

Klinisk effekt og sikkerhet

Monoterapi

I en 6-måneders, kontrollert, klinisk studie på elementbidrag som inkluderte 560 pasienter med åpenvinkelglaukom (inkludert pseudoeksfoliasjon eller pigmentdispersjonskomponent) og/eller okulær hypertensjon som, etter utprøverens mening, var utilstrekkelig kontrollert med monoterapi eller som allerede brukte flere IOP-senkende legemidler, og som hadde en gjennomsnittlig diurnal IOP på 26 mmHg ved baseline, var den gjennomsnittlige diurnale IOP-senkende effekten av brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml to ganger daglig ca. 8 mmHg. Det ble observert statistisk overlegen reduksjon i gjennomsnittlig daglig IOP 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 besøk gjennom hele studien (figur 1).

Figur 1 Gjennomsnittlig^a diurnal (kl. 09.00, +2 timer, +7 timer) IOP-ændring fra baseline (mmHg) Studie på elementbidrag



^aMinste kvadraters gjennomsnitt utledet fra en statistisk modell som tar hensyn til studiested, IOP-stratum ved baseline kl. 09.00, og korrelerte IOP-målinger hos samme pasient.

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

Gjennomsnittlig IOP-reduksjon fra baseline på hvert tidspunkt ved hvert besøk var større med brinzolamid + brimonidin (6 til 9 mmHg) enn ved monoterapi med enten brinzolamid (5 til 7 mmHg) eller brimonidin (4 til 7 mmHg). Gjennomsnittlig prosentvis IOP-reduksjon fra baseline med brinzolamid + brimonidin varierte fra 23 til 34 %. Andelen pasienter med en IOP-måling på mindre enn 18 mmHg var større i brinzolamid + brimonidingruppen enn i brinzolamidgruppen ved 11 av 12 målinger til og med måned 6 og var større i brinzolamid + brimonidingruppen enn i brimonidingruppen ved alle 12 målinger til og med måned 6. Ved tidspunktet +2 timer (tidspunktet som tilsvarer effekttoppen om morgenen) for det primære effektbesøket i måned 3 var prosentandelen pasienter med IOP under 18 mmHg 68,8 % i brinzolamid + brimonidingruppen, 42,3 % i brinzolamidgruppen og 44,0 % i brimonidingruppen.

I en 6-måneders, kontrollert, ikke-inferioritet klinisk studie med 890 pasienter med åpenvinkelglaukom (inkludert pseudoekfoliasjon eller pigmentdispersjonskomponent) og/eller okulær hypertensjon som etter utprøverens mening ikke var tilstrekkelig kontrollert med monoterapi eller som allerede brukte flere IOP-senkende legemidler, og som hadde en gjennomsnittlig diurnal IOP ved baseline på 26 til 27 mmHg, ble det påvist ikke-inferioritet av brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml sammenlignet med brinzolamid 10 mg/ml + brimonidin 2 mg/ml dosert samtidig ved alle besøk gjennom hele studien med hensyn til gjennomsnittlig diurnal IOP-reduksjon fra baseline (tabell 1).

Tabell 1 Sammenligning av gjennomsnittlig endring i diurnal IOP (mmHg) fra baseline - ikke-inferioritet-studie

Besøk	Brinzolamid/ Brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml Gjennomsnitt ^a	Brinzolamid + Brimonidin Gjennomsnitt ^a	Forskjell 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 kvadraters gjennomsnitt utledet fra en statistisk modell som tar hensyn til studiested, IOP-stratum ved baseline kl. 09.00 og korrelerte IOP-målinger hos samme pasient			

Gjennomsnittlig IOP-reduksjon fra baseline på hvert tidspunkt ved hvert besøk med brinzolamid + brimonidin eller de individuelle komponentene administrert samtidig var lik (7 til 10 mmHg). Gjennomsnittlig prosentvis 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 på tvers av studiebesøkene for samme tidspunkt til og med måned 6 i gruppene brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml og brinzolamid + brimonidin. Ved klokkeslettet +2 timer (tidspunktet som tilsvarer effekttoppen om morgenen) for det primære effektbesøket i måned 3 var andelen pasienter med IOP under 18 mmHg 71,6 % i begge studiegruppene.

Tilleggsbehandling

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

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

Sikkerhetsprofilen for brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml som tilleggsbehandling var lik den som ble observert med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml som monoterapi.

Det finnes ingen effekt- og sikkerhetsdata 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 behandling av glaukom og okulær hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Brinzolamid absorberes gjennom hornhinnen etter topikal okulær administrering. Stoffet absorberes også i den systemiske sirkulasjonen, der det binder seg sterkt til karbonanhydrase i røde blodlegemer (RBC). Plasmakonsentrasjonen er svært lav. Eliminasjonshalveringstiden i fullblod er forlenget (> 100 dager) hos mennesker på grunn av binding til karbonanhydrase i røde blodlegemer.

Brimonidin absorberes raskt i øyet etter topikal administrering. Hos kaniner ble maksimal konsentrasjon i øyet oppnådd på mindre enn én time i de fleste tilfeller. Maksimal plasmakonsentrasjon hos mennesker er < 1 ng/ml og oppnås innen < 1 time. Plasmakonsentrasjonen synker med en halveringstid på ca. 2-3 timer. Det skjer ingen akkumulering ved kronisk administrering.

I en topikal okulær klinisk studie der den systemiske farmakokinetikken til brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml administrert to eller tre ganger daglig ble sammenlignet med brinzolamid og brimonidin administrert hver for seg med de samme to posologiene, var farmakokinetikken til brinzolamid og N-desetylbrinzolamid i fullblod ved steady-state lik mellom kombinasjonsproduktet og brinzolamid administrert alene.

På samme måte var farmakokinetikken ved steady-state i plasma for brimonidin fra kombinasjonen lik den som ble observert for brimonidin administrert alene, med unntak av behandlingsgruppen som fikk brinzolamid + brimonidin to ganger daglig, der gjennomsnittlig AUC_{0-12 timer} var ca. 25 % lavere enn for brimonidin alene administrert to ganger daglig.

Distribusjon

Studier på kaniner viste at den maksimale konsentrasjonen av brinzolamid i øyet etter topikal administrering er i det fremre vevet, som hornhinne, konjunktiva, kammervann og iris-ciliarlegemet. Retensjonen i okulært vev forlenges på grunn av binding til karbonanhydrase. Brinzolamid er moderat (ca. 60 %) bundet til humane plasmaproteiner.

Brimonidin har affinitet for pigmentert øyevev, spesielt iris-ciliarlegemet, på grunn av sine kjente melaninbindende egenskaper. Kliniske og pre-kliniske sikkerhetsdata viser imidlertid at det tolereres godt og er trygt ved kronisk administrering.

Biotransformasjon

Brinzolamid metaboliseres av hepatiske cytokrom P450-isoenzymer, spesifikt CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Den primære metabolitten er N-desetylbrinzolamid, etterfulgt av N-desmetoksypropyl- og O-desmetylmethylmetabolittene, samt en N-propionsyreanalog som dannes ved oksidasjon av N-propyl-sidekjeden til O-desmetylbrinzolamid. Brinzolamid og N-desetylbrinzolamid hemmer ikke cytokrom P450-isozymer ved konsentrasjoner som er minst 100 ganger høyere enn maksimale systemiske nivåer.

Brimonidin metaboliseres i stor grad av hepatisk aldehydoksidasase, med dannelse av 2-oksobrimonidin, 3-oksobrimonidin og 2,3-dioksobrimonidin som de viktigste metabolittene. Oksidativ spalting av imidazolinringen til 5-bromo-6-guanidinoquinoxalin er også observert.

Eliminasjon

Brinzolamid elimineres hovedsakelig i urinen i uforandret form. Hos mennesker utgjorde brinzolamid og N-desetylbrinzolamid i urinen henholdsvis ca. 60 % og 6 % av dosen. Data fra rotter viste noe galleutskillelse (ca. 30 %), hovedsakelig som metabolitter.

Brimonidin elimineres primært i urinen som metabolitter. Hos rotter og aper utgjorde urinmetabolitter 60 til 75 % av orale eller intravenøse doser.

Linearitet/ikke-linearitet

Brinzolamids farmakokinetikk er i seg selv ikke-lineær på grunn av metningsbar binding til karboanhydrase i fullblod og ulike vev. Steady-state-eksponeringen øker ikke doseproporsjonalt.

Brimonidin har derimot en lineær farmakokinetikk over det klinisk terapeutiske doseområdet.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Zolbrym er beregnet for lokal virkning i øyet. Vurdering av okulær eksponering hos mennesker ved effektive doser er ikke mulig. Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forholdet hos mennesker for IOP-senking er ikke fastslått.

Andre spesielle pasientpopulasjoner

Studier for å bestemme effekten av alder, etnisitet og nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke utført med Brinzolamid/Brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml. En studie av brinzolamid hos japanske versus ikke-japanske forsøkspersoner viste lik systemisk farmakokinetikk mellom de to gruppene. I en studie av brinzolamid hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon ble det påvist en 1,6- til 2,8-fold økning i den systemiske eksponeringen for brinzolamid og N-desetylbrinzolamid mellom normale og moderat nedsatt nyrefunksjon.

Denne økningen i steady-state RBC-konsentrasjoner av substansrelatert materiale hemmet ikke RBC-karboanhydraseaktiviteten til nivåer som er forbundet med systemiske bivirkninger.

Kombinasjonsproduktet anbefales imidlertid ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt).

C_{max} , AUC og eliminasjonshalveringstid for brimonidin er lik hos eldre (> 65 år) sammenlignet med unge voksne. Effekten av nedsatt nyre- og leverfunksjon på den systemiske farmakokinetikken til brimonidin er ikke evaluert. Gitt den lave systemiske eksponeringen for brimonidin etter topikal okulær administrering, forventes det at endringer i plasmaeksponering ikke vil være klinisk relevante.

Pediatrisk populasjon

Den systemiske farmakokinetikken til brinzolamid og brimonidin, alene eller i kombinasjon, hos pediatriske pasienter er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Brinzolamid

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

Effekter i prekliniske studier av reproduksjons og utviklingstoksisitet ble bare observert ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponeringen, noe som indikerer liten klinisk relevans. Hos kaniner viste orale, maternelt toksiske doser av brinzolamid på opptil 6 mg/kg/dag (261 ganger den anbefalte daglige kliniske dosen på 23 µg/kg/dag) ingen effekt på fosterutviklingen. Hos rotter resulterte doser på 18 mg/kg/dag (783 ganger den anbefalte daglige kliniske dosen), men ikke 6 mg/kg/dag, i noe redusert forbenning av skallen og brystbeina hos fostre. Disse funnene var forbundet med metabolsk acidose med redusert kroppsvektøkning hos mødre og redusert fostervekt. Doserelaterte reduksjoner i fostervekt ble observert hos unger av mødre som fikk 2 til 18 mg/kg/dag. Under diegiving var nivået uten skadelig effekt hos avkommet 5 mg/kg/dag.

Brimonidin

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Propylenglykol (E1520)
Karbomer
Borsyre (E284)
Natriumklorid
Tyloksapol
Saltsyre (E507) (for å justere pH) og/eller
Natriumhydroksid (E524) (for å justere pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

4 uker etter første åpning.

Etter første gangs åpning krever dette legemidlet ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

For lagringsbetingelser etter første åpning av legemidlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit LDPE oftalmisk flaske med en hvit LDPE-forseglet dråpeteller og en hvit HDPE/LDPE-lokk med manipuleringsikker forsegling, som inneholder 5 ml suspensjon.

Eske med 1 flaske eller 3 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Blumont Ofta Trading limited
33 Old Railway Road
Birkirkara, BKR 1617
Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15696

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

23. juni 2025

10. OPPDATERINGSDATO

23.06.2025