

 28. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley", øjendråber, suspension**

**0. D.SP.NR.**

33095

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml suspension indeholder 10 mg brinzolamid og 2 mg brimonidintartrat svarende til 1,3 mg brimonidin.

Den indeholder ca. 0,36 mg brinzolamid og 0,07 mg brimonidintartrat pr. dråbe.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml suspension indeholder 0,03 mg benzalkoniumchlorid.

Hver ml suspension indeholder 3 mg borsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, suspension (øjendråber).

En hvid til råhvid homogen suspension med en pH på ca. 6,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nedsættelse af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos voksne patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, for hvem monoterapi giver utilstrækkelig reduktion af IOP (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Anvendelse til voksne herunder ældre personer*

Den anbefalede dosis er 1 dråbe Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" appliceret i det/de pågældende øje/øjne 2 gange dagligt.

*Glemt dosis*

Hvis en dosis bliver glemt, skal behandlingen fortsætte med næste dosis som planlagt.

*Nedsat lever- og/eller nyrefunktion*

Brinzolamid + brimonidin er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og det anbefales derfor at udvise forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Brinzolamid + brimonidin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCl) < 30 ml/min) eller hos patienter med hyperkloræmisk acidose. Brinzolamid-komponenten i Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" og dennes metabolit udskilles overvejende renalt, hvorfor Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" er kontraindiceret hos denne patientgruppe (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Brinzolamid + brimonidins sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 2 til 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" er kontraindiceret til nyfødte og spædbørn under 2 år ved nedsættelse af forhøjet intraokulært tryk (IOP) med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, for hvem monoterapi giver utilstrækkelig reduktion af IOP, da der er bekymringer vedrørende sikkerheden (se pkt. 4.3).

Administration

Til okulær anvendelse.

Patienterne skal instrueres i at ryste flasken grundigt inden brug.

Systemisk absorption reduceres, når der anvendes nasolakrimal okklusion og øjet lukkes i 2 minutter. Dette kan nedsætte forekomsten af systemiske bivirkninger og give en øget lokal aktivitet (se pkt. 4.4.).

For at undgå kontaminering af dråbespidsen og suspensionen skal man være opmærksom på ikke at berøre øjenlåget, omgivende områder eller andre overflader med spidsen af flasken. Patienterne skal instrueres i at lukke flasken tæt efter brug.

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" kan anvendes samtidig med andre topikale øjenpræparater til at sænke intraokulært tryk. Hvis der bruges mere end ét topikalt øjenpræparat, skal der være mindst 5 minutters interval imellem inddrypning af de enkelte præparater.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for sulfonamider (se pkt. 4.4).

Patienter, der får monoaminoxidase (MAO)-hæmmere (se pkt. 4.5).

Patienter, der får antidepressiva, som påvirker den noradrenerge transmission (f.eks. tricykliske antidepressiva og mianserin) (se pkt. 4.5).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Patienter med hyperkloræmisk acidose.

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lægemidlet må ikke injiceres. Patienterne skal instrueres i ikke at indtage Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" oralt.

Okulære virkninger

Brinzolamid + brimonidin er ikke undersøgt hos patienter med snævervinklet glaukom, og det bør ikke anvendes til disse patienter.

Den mulige virkning af brinzolamid på corneal endotelfunktion er ikke blevet undersøgt hos patienter med kompromitteret cornea (især hos patienter med lavt endotel celletal).

Patienter med kontaktlinser er ikke specifikt blevet undersøgt, og det anbefales, at disse patienter monitoreres omhyggeligt ved brug af brinzolamid, da karboanhydrasehæmmere kan påvirke væsketilførslen til cornea, og brug af kontaktlinser kan øge risikoen for cornea (se nedenfor under "Benzalkoniumchlorid" for yderligere instruktioner vedrørende brug af kontaktlinser). Det anbefales, at patienter med skadet cornea, herunder patienter med diabetes mellitus eller cornea-dystrofi, monitoreres omhyggeligt.

Brimonidintartrat kan medføre okulære overfølsomhedsreaktioner. Hvis der observeres allergiske reaktioner, skal behandlingen seponeres. Forsinkede okulære overfølsom­hedsreaktioner er blevet rapporteret med brimonidintartrat, hvoraf nogle er blevet rapporteret til at være forbundne med en stigning i IOP.

Den potentielle virkning efter seponering af behandling med brinzolamid + brimonidin er ikke blevet undersøgt. Varigheden af den IOP-sænkende virkning af brinzolamid + brimonidin er ikke blevet undersøgt, men den IOP-sænkende virkning af brinzolamid forventes at vare 5-7 dage. Den IOP-sænkende virkning af brimonidin kan vare længere.

Systemiske virkninger

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" indeholder brinzolamid, der er et sulfonamid, som hæmmer karboanhydrase, og selvom det administreres topikalt, absorberes det systemisk. Samme type bivirkninger, som tilskrives sulfonamider, kan optræde ved topikal administration, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Ved ordineringen bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Såfremt der opstår tegn på eller tilfælde af alvorlige bivirkninger eller overfølsomhedsreaktioner, skal Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" straks seponeres.

Hjerte

Efter administration af brinzolamid + brimonidin blev der observeret et mindre fald i blodtrykket hos nogle patienter. Forsigtighed tilrådes, når der anvendes lægemidler såsom antihypertensiva og/eller hjerteglykosider samtidig med Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" eller til patienter med alvorlig eller ustabil og ukontrolleret kardiovaskulær sygdom (se pkt. 4.5).

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" skal anvendes med forsigtighed hos patienter med depression, cerebral- eller koronarinsufficiens, Raynauds syndrom, ortostatisk hypotension eller tromboangiitis obliterans.

Syrebaseforstyrrelser

Der er rapporteret om syrebaseforstyrrelser ved brug af orale karboanhydrasehæmmere. Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" indeholder brinzolamid, en karboanhydrasehæmmer, der selvom det administreres topikalt, absorberes systemisk. De samme typer bivirkninger, der kan skyldes orale karboanhydrasehæmmere (dvs. syrebaseforstyrrelser), kan opstå efter topikal administration (se pkt. 4.5).

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for nedsat nyrefunktion, da der er risiko for metabolisk acidose. Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Brinzolamid + brimonidin er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, hvorfor der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter (se pkt. 4.2).

Mental årvågenhed

Hos ældre patienter kan orale karboanhydrasehæmmere forringe evnen til at udføre opgaver, der kræver mental årvågenhed og/eller fysisk koordination. Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" absorberes systemisk, og dette kan derfor forekomme ved topikal administration (se pkt. 4.7).

Pædiatrisk population

Brinzolamid + brimonidins sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 2 til 17 år er ikke klarlagt. Symptomer på brimonidin-overdosis (herunder bevidstløshed, hypotension, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanose og apnø) er rapporteret hos nyfødte og spædbørn, der har fået brimonidin-øjendråber, som en del af en medicinsk behandling for medfødt glaukom. Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" er derfor kontraindiceret hos børn under 2 år (se pkt. 4.3).

Behandling af børn fra 2 år og opefter (især børn i alderen 2-7 år og/eller med en kropsvægt på < 20 kg) frarådes, idet der er risiko for bivirkninger, der påvirker centralnervesystemet (se pkt. 4.9).

Hjælpestoffer

Benzalkoniumchlorid

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" indeholder benzalkoniumchlorid, der kan medføre øjenirritation og misfarvning af bløde kontaktlinser. Kontakt med bløde kontaktlinser skal undgås. Patienter skal instrueres i at fjerne kontaktlinser, før applikation af Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" og vente i mindst 15 minutter, før linserne sættes i igen.

Rapporteringer har vist, at benzalkoniumchlorid kan medføre øjenirritation og give symptomer på tørre øjne og det kan påvirke tårefilmen og hornhindeoverfladen. Det skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tørre øjne og hos patienter, hvor hornhinden kan være beskadiget. Patienter bør monitoreres under langvarig anvendelse.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med brinzolamid + brimonidin.

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" er kontraindiceret hos patienter, der behandles med monoaminoxidasehæmmere og hos patienter på antidepressiva, som påvirker den noradrenerge transmission (f.eks. tricykliske antidepressiva og mianserin) (se pkt. 4.3). Tricykliske antidepressiva kan sløre det okulære hypotensive respons på Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley".

Forsigtighed tilrådes pga. muligheden for en additiv eller forstærkende effekt ved brug af CNS‑depressiva (f.eks. alkohol, barbiturater, opiater, sedativer eller anæstetika).

Der findes ingen data om koncentrationen af cirkulerende catecholaminer efter administration af brinzolamid + brimonidin.

Det anbefales imidlertid at udvise forsigtighed hos patienter, der tager lægemidler, som kan påvirke metabolismen og optagelsen af cirkulerende aminer (f.eks. chlorpromazin, methylphenidat, reserpin, serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere).

Alfa-adrenerge agonister (f.eks. brimonidintartrat) som klasse kan nedsætte puls og blodtryk. Efter administration af brinzolamid + brimonidin blev der observeret et mindre fald i blodtrykket hos nogle patienter. Forsigtighed tilrådes, når der anvendes lægemidler såsom antihypertensiva og/eller hjerteglykosider samtidig med Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley".

Forsigtighed tilrådes ved indledende behandling med (eller ændring af dosis af) et samtidigt systemisk lægemiddel (uanset dets lægemiddelform), som kan interagere med α-adrenerge agonister eller interferere med deres aktivitet, dvs. adrenerge receptoragonister eller -antagonister (f.eks. isoprenalin, prazosin).

Brinzolamid er en karboanhydrasehæmmer, der selvom den administreres topikalt, absorberes systemisk. Der er rapporteret om syrebaseforstyrrelser ved brug af orale karboanhydrasehæmmere. Risikoen for interaktioner skal overvejes hos patienter ved brug af Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley".

Der er en mulig additiv effekt af den kendte systemiske effekt af karboanhydrasehæmmere hos patienter, som både behandles med en oral karboanhydrasehæmmer og brinzolamid administreret topikalt. Samtidig behandling med Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" og orale karboanhydrasehæmmere frarådes.

De cytokrom P450-isozymer, der er ansvarlige for metaboliseringen af brinzolamid, omfatter CYP3A4 (hovedsagelig), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Man kan forvente, at CYP3A4- inhibitorer som ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir og troleandomycin kan hæmme metaboliseringen af brinzolamid via CYP3A4. Hvis CYP3A4-inhibitorer gives samtidig med brinzolamid, bør man være forsigtig.

Akkumulering af brinzolamid er usandsynlig, da dette hovedsagelig udskilles renalt.

Brinzolamid hæmmer ikke cytokrom P450-isozymer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml øjendråber, opløsning til gravide kvinder.

Brinzolamid var ikke teratogent i rotter og kaniner, efter systemisk administration (oral dosering via sonde).

Dyrestudier med oral brimonidin indikerer ikke direkte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet. Resultater fra dyrestudier indikerer, at brimonidin passerer placenta og går over i det føtale kredsløb i begrænset omfang (se pkt. 5.3). Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om brinzolamid + brimonidin udskilles i human mælk efter topikal administration. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra studier i dyr viser, at brinzolamid udskilles i mælk i minimale mængder efter oral administration. Oralt administreret brimonidin udskilles i human mælk. Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" bør ikke anvendes af ammende kvinder.

Fertilitet

Non-kliniske data viser ingen effekt af brinzolamid eller brimonidin på fertiliteten. Der findes ingen tilgængelige data vedrørende topikal, okulær administration af brinzolamid + brimonidin og dets påvirkning af fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" kan forårsage svimmelhed, træthed og/eller døsighed, hvilket kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Midlertidigt sløret syn eller andre synsforstyrrelser kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Hvis der opstår sløret syn i forbindelse med drypning, skal patienten vente med at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil synet er klart igen.

Hos ældre patienter kan orale karboanhydrasehæmmere forringe evnen til at udføre opgaver, der kræver mental årvågenhed og/eller fysisk koordination (se pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml øjendråber, suspension doseret to gange dagligt var de hyppigste bivirkninger okulær hyperæmi og okulære allergiske reaktioner, som optrådte hos ca. 6-7 % af patienterne, og dysgeusi (en bitter eller usædvanlig smag i munden efter inddrypning), som optrådte hos ca. 3 % af patienterne.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger blev rapporteret under kliniske studier med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml øjendråber, suspension doseret to gange dagligt, samt i kliniske studier med og ved overvågning efter markedsføring af de enkelte komponenter brinzolamid og brimonidin. De er klassificeret i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (> 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (> 1/1.000 til ≤ 1/100), sjælden (> 1/10.000 til ≤ 1/1.000), meget sjælden (≤ 1/10.000), eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig: Nasopharyngitis2, faryngitis2, sinusitis2Ikke kendt: Rinitis2 |
| Blod og lymfesystem | Ikke almindelig: Nedsat antal røde blodlegemer2, øget koncentration af chlorid i blodet2 |
| Immunsystemet | Ikke almindelig: Overfølsomhed3 |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig: Apati2, depression2,3, nedtrykthed2, insomni1, nedsat libido2, mareridt2, nervøsitet2 |
| Nervesystemet | Almindelig: Somnolens1, svimmelhed3, dysgeusi1Ikke almindelig: Hovedpine1, motorisk dysfunktion2, hukommelsestab2, nedsat hukommelse2, paræstesi2Meget sjælden: Synkope3Ikke kendt: Tremor2, hypæstesi2, ageusi2 |
| Øjne | Almindelig: øjenallergi1, keratitis1, øjensmerte1, okulært ubehag1, sløret syn1, unormalt syn3, okulær hyperæmi1, konjunktival bleghed3Ikke almindelig: Hornhindeerosion1, ødem i hornhinden2, blefaritis1, aflejringer i cornea (keratiske udfældninger)1, konjunktival sygdom (papiller)1, fotofobi1, fotopsi2, hævelse af øjet2, øjenlågsødem1, konjunktivalt ødem1, tørre øjne1, sekret fra øjet1, nedsat synsskarphed2, øget tåreflåd1, pterygium2, øjenlågserytem1, meibomianitis2, diplopi2, blænding2, hypæstesi i øjet2, pigmentering af sclera2, subkonjunktival cyste2, unormal fornemmelse i øjet1, astenopi1Meget sjælden: Uveitis3, miose3Ikke kendt: Synsforstyrrelser2, madarose2 |
| Øre og labyrint | Ikke almindelig: Vertigo1, tinnitus2 |
| Hjerte | Ikke almindelig: Hjerte- og åndedrætsbesvær2, angina pectoris2, arytmi3, palpitationer2,3, uregelmæssig puls2, bradykardi2,3, takykardi3 |
| Vaskulære sygdomme | Ikke almindelig: Hypotension1Meget sjælden: Hypertension3 |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindelig: Dyspnø2, bronkial hyperaktivitet2, faryngeale smerter2, tørhed i halsen1, hoste2, epistaxis2, kongestion af de øvre luftveje2, tilstoppet næse1, rhinorré2, halsirritation2, tørhed i næsen1, postnasal dryp1, nysen2Ikke kendt: Astma2 |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig: Mundtørhed1Ikke almindelig: Dyspepsi1, øsofagit2, abdominalt ubehag1, diarré2, opkastning2, kvalme2, hyppig afføring2, flatulens2, oral hypoæstesi2, oral paræstesi1 |
| Lever og galdeveje | Ikke kendt: Unormale leverfunktionsprøver2 |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig: Kontaktdermatit1, urticaria2, udslæt2, makulopapuløst udslæt2, generaliseret kløe2, alopeci2, stramhed i huden2Ikke kendt: Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4), ødem i ansigtet3, dermatitis2,3, erytem2,3 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig: Rygsmerter2, muskelkramper2, myalgi2Ikke kendt: Artralgi2, smerte i ekstremiteter2 |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig: Nyresmerter2Ikke kendt: pollakisuri2 |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke almindelig: Erektil dysfunktion2 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke almindelig: Smerte2, trykken for brystet2, unormal fornemmelse2, nervøsitet2, irritabilitet2, overskydende lægemiddel1Ikke kendt: Brystsmerter2, perifert ødem2,3 |
| 1 bivirkning observeret med brinzolamid/brimonidin2 yderligere bivirkning observeret med brinzolamid-monoterapi3 yderligere bivirkning observeret med brimonidin-monoterapi |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dysgeusi var den hyppigst forekommende systemiske bivirkning forbundet med behandling med brinzolamid + brimonidin (3,4 %). Dysgeusi er sandsynligvis forårsaget af passage af øjendråberne til nasopharynx via den nasolakrimale kanal og skyldes hovedsageligt brinzolamid-komponenten i Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley". Nasolakrimal okklusion eller forsigtig lukning af øjnene efter inddrypning kan reducere forekomsten af denne bivirkning (se pkt. 4.2).

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" indeholder brinzolamid, som er et sulfonamid, der hæmmer karboanhydrase, og som absorberes systemisk. Gastrointestinale, centralnervesystemiske, hæmatologiske, renale og metaboliske virkninger er normalt associeret med brugen af systemiske karboanhydrasehæmmere. De samme typer bivirkninger, som skyldes orale karboanhydrasehæmmere, kan opstå efter topikal administration.

Bivirkninger, der almindeligvis er forbundet med brimonidin-komponenten i Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" omfatter udvikling af okulære overfølsomhedsreaktioner, træthed og/eller døsighed og tør mund. Brugen af brimonidin er blevet forbundet med minimale blodtryksfald. Nogle patienter, som fik en dosis brinzolamid + brimonidin, oplevede fald i blodtrykket, som svarede til det, der blev observeret ved brimonidin givet som monoterapi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering med Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" bør behandlingen være symptomatisk og understøttende. Patientens luftveje skal holdes åbne.

Som følge af brinzolamid-komponenten i Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" kan der forekomme forstyrrelse i elektrolytbalancen, udvikling af en acidotisk tilstand og mulig påvirkning af nervesystemet. Serum-elektrolytniveauer (især kalium) og blodets pH-niveau skal monitoreres.

Der er meget begrænset information vedrørende utilsigtet indtagelse af brimonidin-komponenten fra Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" hos voksne. Den eneste indberettede bivirkning til dato var hypotension. Det blev rapporteret, at den hypotensive episode blev efterfulgt af rebound-hypertension.

Orale overdoser af andre alfa-2-agonister er rapporteret til at medføre symptomer såsom hypotension, asteni, opkastning, letargi, sedation, bradykardi, arytmi, miose, apnø, hypotoni, hypotermi, respirationsdepression og kramper.

Pædiatrisk population

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger hos pædiatriske patienter efter utilsigtet indtagelse af brimonidin-komponenten i brinzolamid + brimonidin. Patienterne oplevede symptomer på CNS‑depression, typisk midlertidig koma eller lavt bevidsthedsniveau, letargi, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, bleghed, respirationsdepression og apnø, og behov for indlæggelse på intensiv afdeling med eventuel intubation. Det blev rapporteret, at alle patienter kom sig fuldstændigt, som regel inden for 6‑24 timer.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmolologica, antiglaucom-midler og miotica, ATC-kode: S01EC54.

Virkningsmekanisme

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" indeholder 2 aktive indholdsstoffer: brinzolamid og brimonidintartrat. Disse to komponenter sænker det intraokulære tryk (IOP) hos patienter med åbenvinklet glaukom (OAG) og okulær hypertension (OHT) ved at undertrykke dannelsen af kammervæske fra den ciliære proces i øjet. Selvom både brinzolamid og brimonidin sænker IOP ved at undertrykke dannelsen af kammervæske, er deres virkningsmekanismer forskellige.

Brinzolamid virker ved at hæmme enzymet karboanhydrase (CA-II) i det ciliære epitel, som nedsætter dannelsen af bikarbonat-ioner med en efterfølgende reduktion af natrium og væsketransport på tværs af det ciliære epitel, som derved nedsætter dannelsen af kammervæske. Brimonidin, en alfa-2-adrenerg agonist, hæmmer enzymet adenylatcyclase og undertrykker den cAMP-afhængige dannelse af kammervæske. Derudover medfører administration af brimonidin et øget uveoscleralt afløb.

Farmakodynamisk virkning

*Klinisk virkning og sikkerhed*

*Monoterapi*

I et 6-måneders kontrolleret, klinisk studie med bidragselementer, der omfattede 560 patienter med åbenvinklet glaukom (herunder pseudoeksfoliation eller pigmentdispersionselement) og/eller okulær hypertension, der ifølge den studieansvarlige blev utilstrækkeligt kontrolleret med monoterapi, eller allerede i behandling med flere IOP-sænkende lægemidler, og som havde en gennemsnitlig *baseline* døgn-IOP på 26 mmHg, var den gennemsnitlige IOP-sænkende effekt pr. døgn af brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml doseret to gange dagligt ca. 8 mmHg. Der blev observeret statistisk overlegne reduktioner i den gennemsnitlige døgn-IOP med brinzolamid/brimonidin 20 mg/ml + 2 mg/ml sammenlignet med brinzolamid 10 mg/ml eller brimonidin 2 mg/ml, når det blev doseret to gange dagligt ved alle besøg igennem hele studiet (figur 1).

**Figur 1 Gennemsnita døgn (kl. 9.00, +2 timer, +7 timer) IOP-ændring fra *baseline* (mmHg)**

**- Studie med bidragselementer**

Brinzolamid + Brimonidin

Måned 6

Uge 2

Brinzolamid

Brinzolamid

Måned 3

Uge 6

IOP-ændring (mmHg), LS-gennemsnit

a Mindste kvadraters metode udledt fra en statistisk model, som tager højde for studiestedet, *baseline*-IOP-stratum kl. 9.00 og korrelerede IOP-målinger inden for samme patient.

Alle behandlingsforskelle (brinzolamid + brimonidin *versus* enkelte komponenter) var statistisk signifikante med p = 0,0001 eller derunder.

Gennemsnitlige IOP-reduktioner fra *baseline* ved hvert tidspunkt ved hvert besøg, var større med brinzolamid + brimonidin (6 til 9 mmHg) end for monoterapi med enten brinzolamid (5 til 7 mmHg) eller brimonidin (4 til 7 mmHg). Gennemsnitlige IOP-reduktioner i procent i forhold til *baseline* med brinzolamid + brimonidin lå i området fra 23 til 34 %. Procentdelen af patienter med IOP-målinger på under 18 mmHg var større i brinzolamid + brimonidin-gruppen end i brinzolamid-gruppen på 11 ud af 12 evalueringer i måned 6, og var større i brinzolamid + brimonidin-gruppen end i brimonidin-gruppen ved alle 12 evalueringer i måned 6. Ved +2 timers tidspunktet (tiden, der svarer til morgen-peak-værdien for virkning) for det primære virkningsbesøg i måned 3 var procentdelen af patienter med en IOP på mindre end 18 mmHg 68,8 % i brinzolamid + brimonidin-gruppen og 42,3 % i brinzolamid-gruppen og 44,0 % i brimonidin-gruppen.

I et 6-måneders kontrolleret klinisk non-inferioritetsstudie omfattende 890 patienter med åbenvinklet glaukom (herunder pseudoeksfoliation eller pigmentdispersionselement) og/eller okulær hypertension, der ifølge investigator var utilstrækkeligt kontrolleret med monoterapi eller allerede i behandling med flere IOP-sænkende lægemidler, og som havde en gennemsnitlig *baseline* døgn-IOP på 26-27 mmHg, blev der påvist non-inferioritet for brinzolamid/brimonidin 10 mg/l + 2 mg/ml, sammenlignet med brinzolamid 10 mg/ml + brimonidin 2 mg/ml givet ved en samtidig dosis, ved alle besøg igennem hele studiet, hvad angik gennemsnitlig døgn-reduktion i IOP fra *baseline* (tabel 1).

**Tabel 1 Non-inferioritetsstudie af ændring fra *baseline* ved sammenligning af gennemsnitligt døgn-IOP (mmHg)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Besøg | Brinzolamid/brimonidin 10 mg/l + 2 mg/mlGennemsnita | Brinzolamid + brimonidin Gennemsnita | ForskelGennemsnita (95 % CI) |
| Uge 2 | -8,4 (n = 394) | -8,4 (n = 384) | -0,0 (-0,4: 0,3) |
| Uge 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) |
| aMindste kvadraters metode udledt fra en statistisk model, som tager højde for studiestedet, *baseline*-IOP-stratum kl. 9.00 og korrelerede IOP-målinger inden for samme patient. |

Gennemsnitlige IOP-reduktioner fra *baseline* ved hvert tidspunkt ved hvert besøg, hvor brinzolamid + brimonidin eller de enkelte komponenter blev administreret samtidig var tilsvarende (7 til 10 mmHg). Gennemsnitlige IOP-reduktioner i procent fra *baseline* med brinzolamid + brimonidin lå i området fra 25 til 37 %. Procentdelene af patienter med en IOP-måling på mindre end 18 mmHg var tilsvarende på tværs af studiebesøg for det samme tidspunkt i måned 6 i brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml- og brinzolamid + brimonidin-grupperne. Ved +2 timers tidspunktet (tiden, der svarer til morgen-peak-værdien for virkning) for det primære virkningsbesøg i måned 3 var procentdelen af patienter med en IOP på mindre end 18 mmHg 71,6 % i begge studiegrupper.

*Kombinationsbehandling*

Kliniske data for brugen af brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml i kombination med prostaglandin analoger (PGA) viste også en bedre IOP-sænkende virkning for 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 (f.eks. travoprost, latanoprost eller bimatoprost) bedre IOP-sænkende virkning fra *baseline* sammenlignet med vehikel + PGA efter 6 ugers behandling med en forskel mellem behandlingerne i den model-tilrettede gennemsnitlige ændring fra *baseline* for den gennemsnitlige daglige IOP på -3,44 mmHg (95 % CI, -4,2; -2,7; p-værdi < 0,001).

Kliniske data for brugen af brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml i kombination med travoprost-timololmaleat kombinationsøjendråber (opløsning) med fast dosis, viste også en bedre IOP‑sænkende virkning for brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml + travoprost-timololmaleat øjendråber sammenlignet med travopost-timololmaleat øjendråberne alene. I studie CQVJ499A2402 viste brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml + travoprost-timololmaleat øjendråber bedre IOP-sænkende virkning fra *baseline* sammenlignet med vehikel + travopost-timololmaleat øjendråber efter 6 ugers behandling med en forskel mellem behandlingerne i den model-tilrettede gennemsnitlige ændring fra *baseline* for den gennemsnitlige daglige IOP på -2,15 mmHg (95 % CI, -2,8; -1,5; p-værdi < 0,001).

Sikkerhedsprofilen observeret for brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml i kombinationsbehandling svarede til det observerede for brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml monoterapi.

Der er ingen virknings- og sikkerhedsdata for kombinationsbehandling efter 6 ugers behandling.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, der indeholder brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml, i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af glaukom og okulær hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter topikal okulær administration absorberes brinzolamid gennem cornea. Stoffet absorberes også i det systemiske kredsløb, hvor det bindes kraftigt til karboanhydrase i de røde blodlegemer (RBC). Plasmakoncentrationerne er meget lave. Eliminationshalveringstiden i fuldblod er forlænget (> 100 dage) hos mennesker som følge af RBC-karboanhydrase-bindingen.

Brimonidin absorberes hurtigt i øjet efter topikal administration. Hos kaniner blev de maksimale okulære koncentrationer opnået på mindre end en time i de fleste tilfælde. De maksimale humane plasmakoncentrationer er < 1 ng/ml og opnås inden for < 1 time. Plasmaniveauerne falder med en halveringstid på ca. 2-3 timer. Der opstår ingen akkumulation under kronisk administration.

I kliniske studier med topikal okulær administration, hvor den systemiske farmakokinetik for brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml administreret to eller tre gange dagligt blev sammenlignet med brinzolamid og brimonidin, der blev administreret individuelt ved de samme to doser, var farmakokinetikken ved *steady-state* i fuldblod for brinzolamid og N-desethylbrinzolamid den samme for kombinationsproduktet og brinzolamid givet alene.

Ligeledes svarede *steady-state*-farmakokinetikken i plasma for brimonidin fra denne kombination til den, som blev observeret for brimonidin givet alene med undtagelse af behandlingsgruppen med brinzolamid + brimonidin 2 gange dagligt, for hvilken middel-AUC for 0-12 timer var omkring 25 % lavere end for brimonidin alene, når det blev administreret to gange dagligt.

Fordeling

Studier i kaniner viste, at de maksimale, okulære brinzolamid-koncentrationer efter topikal administration forekommer i det anteriore væv, såsom cornea, konjunktiva, kammervæsken og corpus ciliare. Retention i okulært væv er forlænget som følge af bindingen til karboanhydrase. Brinzolamid har en moderat (ca. 60 %) binding til humane plasmaproteiner.

Brimonidin udviser affinitet for okulært pigmentvæv, især corpus ciliare, som er kendt for sine melaninbindende egenskaber. Imidlertid viser de kliniske og non-kliniske sikkerhedsdata, at det er veltolereret og sikkert ved kronisk administration.

Biotransformation

Brinzolamid metaboliseres af cytokrom P450-isozymer i leveren, især CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Den primære metabolit er N-desethylbrinzolamid efterfulgt af N-desmethoxypropyl og O-desmethyl-metabolitterne samt N-propionsyre­analogen, som dannes ved oxidering af N-propylsidekæden til O-desmethyl-brinzolamid. Brinzolamid og N-desethylbrinzolamid hæmmer ikke cytokrom P450-isozymer ved koncentrationer på mindst 100 gange over de maksimale systemiske niveauer.

Brimonidin metaboliseres i udtalt grad af den hepatiske aldehydoxidase med dannelse af 2‑oxobrimonidin, 3‑oxobrimonidin og 2,3‑dioxobrimonidin, som er hovedmetabolitterne. Oxidativ kløvning af imidazolin-ringen til 5-bromo-6-guanidinoquinoxalin observeres også.

Elimination

Brinzolamid udskilles primært som uændret stof gennem urinen. Hos mennesker udgjorde brinzolamid og N-desethylbrinzolamid udskilt gennem urinen hhv. ca. 60 og 6 % af dosen. Data i rotter viste nogen grad af udskillelse via galdevejene (ca. 30 %), primært som metabolitter.

Brimonidin udskilles primært som metabolitter gennem urinen. I rotter og aber udgjorde urinvejsmetabolitter 60 til 75 % af de orale eller intravenøse doser.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken for brinzolamid er grundlæggende non-lineær på grund af den mættede binding til karboanhydrase i fuldblod og forskelligt væv. *Steady-state*-eksponering øges ikke proportionelt med dosis.

Tværtimod udviser brimonidin lineær farmakokinetik over det kliniske terapeutiske dosisområde.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Brinzolamid/Brimonidin "Medical Valley" er beregnet til at virke lokalt indeni øjet. Evaluering af human okulær eksponering ved virksomme doser er ikke muligt. Den farmakokinetiske/farmakodynamiske sammenhæng ved IOP- sænkning hos mennesker er ikke klarlagt.

Andre særlige populationer

Studier til at fastslå virkningerne af alder, race og nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke blevet udført med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml. Et studie med brinzolamid hos japanske *versus* ikke-japanske forsøgspersoner viste lignende systemisk farmakokinetik mellem de to grupper. I et studie med brinzolamid hos patienter med nedsat nyrefunktion, blev der påvist en 1,6 til 2,8 gange forøgelse i den systemiske eksponering over for brinzolamid og N-desethylbrinzolamid mellem patienter med normal og moderat nedsat nyrefunktion.

Stigningen i *steady-state*-RBC-koncentrationerne fra stofrelateret materiale hæmmede ikke aktiviteten fra RBC-karboanhydrase til niveauer, som var forbundne med systemiske bivirkninger. Kombinationsproduktet frarådes imidlertid til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/minut).

Cmax, AUC og eliminationshalveringstiden for brimonidin hos ældre (> 65 år) forsøgspersoner er sammenlignelig med unge voksne. Indvirkningen fra nedsat nyre- og leverfunktion på systemisk farmakokinetik for brimonidin er ikke blevet evalueret. Idet der tages højde for den lave systemiske eksponering for brimonidin efter topikal okulær administration, forventes det, at ændringer i plasmaeksponeringen ikke vil være af klinisk relevans.

Pædiatrisk population

Den systemiske farmakokinetik for brinzolamid og brimonidin, alene eller i kombination, hos pædiatriske patienter er ikke blevet undersøgt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Brinzolamid

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkeltdoser, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

I non-kliniske studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans. I kaniner havde orale, maternelle toksiske doser af brinzolamid på op til 6 mg/kg/dag (261 gange den daglige anbefalede kliniske dosis på 23 µg/kg/dag) ingen effekt på fosterudviklingen. I rotter resulterede doser på 18 mg/kg/dag (783 gange den daglige anbefalede kliniske dosis), men ikke 6 mg/kg/dag, i en svagt nedsat ossifikation af kraniet og sternebrae på fostre. Disse fund var associeret til metabolisk acidose med nedsat kropsvægtøgning hos hunnerne og vægttab hos fostrene. Dosisrelateret vægttab hos fostrene blev observeret hos hunnernes unger ved 2 til 18 mg/kg/dag. Nuleffektniveauet (NOAEL, *no observed adverse effect level*) var 5 mg/kg/dag hos afkommet i dieperioden.

Brimonidin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzalkoniumchlorid (50 % opløsning)

Propylenglycol (E1520)

Carbomer 974P

Borsyre (E284)

Natriumchlorid

Tyloxapol

Saltsyre og/eller natriumhydroxid (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

4 uger efter første åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml hvid DLPE-flaske med en forseglet hvid LDPE-dråbespids med en hvid HDPE/LDPE-hætte med anbrudssikret forsegling indeholdende 5 ml hvid til råhvid homogen suspension.

Æske indeholdende 1 flaske eller 3 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68185

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. maj 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-