

 5. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32695

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml suspension indeholder 10 mg brinzolamid og 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml suspension indeholder 0,1 mg benzalkoniumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, suspension

Hvid, homogen suspension, pH ca. 7,2.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nedsættelse af det intraokulære tryk (IOP) hos voksne patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, som ikke responderer tilstrækkeligt på monoterapi (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Anvendelse til voksne herunder ældre*

Dosis er 1 dråbe Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" i konjunktivalsækken i det/de pågældende øje/øjne 2 gange dagligt.

Den systemiske absorption kan reduceres ved nasolakrimal okklusion eller ved at lukke øjet. Dette kan medvirke til færre systemiske bivirkninger og øget virkning lokalt (se pkt. 4.4).

Hvis patienten har glemt at tage en dosis, skal han/hun fortsætte efter den sædvanlige doseringsplan. Dosis må ikke overstige 1 dråbe i det/de pågældende øje/øjne 2 gange dagligt.

Hvis Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" erstatter andre oftalmologiske lægemidler mod glaukom, skal disse seponeres, og behandling med Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" påbegyndes den efterfølgende dag.

*Særlige populationer*

*Pædiatrisk population*

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley"s sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Nedsat lever- og nyrefunktion*

Der er ikke udført studier med Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" eller timolol 5 mg/ml øjendråber hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion eller hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Brinzolamid + timolol er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (creatininclearance < 30 ml/min) eller hos patienter med hyperkloræmisk acidose (se pkt. 4.3). Brinzolamid og hovedmetabolitten udskilles overvejende renalt, hvorfor Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" skal anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Administration

Til okulær anvendelse.

Patienterne skal instrueres i at ryste flasken grundigt inden brug. Hvis sikkerhedsringen omkring hætten sidder løst, efter hætten er taget af, skal den fjernes, inden præparatet tages i brug.

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.

Hvis der bruges mere end ét topikalt øjenlægemiddel, skal der gå mindst 5 minutter imellem administration af de forskellige lægemidler. Øjensalver skal gives sidst.

**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 andre betablokkere.
		- Overfølsomhed over for sulfonamider (se pkt. 4.4).
		- Reaktive luftvejssygdomme, herunder bronkial astma, bronkial astma i anamnesen eller svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).
		- Sinusbradykardi, sygt sinussyndrom, sino-atrialt blok, 2. eller 3. grads AV-blok, der ikke kontrolleres med pacemaker. Åbenlys hjerteinsufficiens, kardiogent shock.
		- Svær allergisk rhinitis.
		- Hyperkloræmisk acidose (se pkt. 4.2.).
		- Svært nedsat nyrefunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Systemiske virkninger

* Brinzolamid og timolol absorberes systemisk. På grund af det beta-adrenerge blokerende indholdsstof, timolol, kan der optræde de samme typer kardiovaskulære, pulmonale og øvrige bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end efter systemisk administration. Se pkt. 4.2 for reducering af systemisk absorption.
* Overfølsomhedsreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) rapporteret med sulfonamidderivater kan opstå hos patienter, der behandles med Brinzolamid/Timolol "Medical Valley", da det absorberes systemisk. Ved ordineringen bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Såfremt der opstår tegn på eller tilfælde af alvorlige bivirkninger eller overfølsomhedsreaktioner, skal Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" straks seponeres.

Hjertesygdomme

Hos patienter med hjertekarsygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetal angina og hjerteinsufficiens) og hypotension bør behandling med betablokkere vurderes omhyggeligt, og behandling med andre aktive stoffer bør overvejes. Patienter med hjertekarsygdomme bør overvåges for tegn på forværring af disse sygdomme og for bivirkninger.

På grund af den negative effekt på overledningstiden må betablokkere kun gives med forsigtighed til patienter med 1. grads hjerteblok.

Vaskulære sygdomme

Patienter med svære forstyrrelser/lidelser i det perifere kredsløb (f.eks. svære former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsigtighed.

Hyperthyreoidisme

Betablokkere kan også maskere tegn på hyperthyreoidisme.

Muskelsvaghed

Beta-adrenerge blokerende lægemidler er blevet rapporteret til at forstærke muskelsvaghed i overensstemmelse med visse symptomer på myasteni (f.eks. dobbeltsyn, ptose og generel svaghed).

Respirationsforstyrrelser

Luftvejsreaktioner, herunder dødsfald som følge af bronkospasme hos patienter med astma, er indberettet efter administration af nogle oftalmologiske betablokkere. Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let/moderat KOL, og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Hypoglykæmi/diabetes

Betablokkere skal administreres med forsigtighed hos patienter, som er disponeret for spontan hypoglykæmi og patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere symptomer på akut hypoglykæmi.

Syre/base-forstyrrelser

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" indeholder brinzolamid, et sulfonamid. Samme type bivirkninger, som tilskrives sulfonamider, kan ligeledes opstå ved topikal administration. Syre-base-forstyrrelser er rapporteret ved orale karboanhydrase-hæmmere. Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for nedsat nyrefunkion pga. den potentielle risiko for metabolsk acidose. Såfremt der opstår tegn på alvorlige bivirkninger eller overfølsomhedsreaktioner, skal behandlingen afbrydes.

Mental årvågenhed

Orale karboanhydrase-hæmmere kan forringe evnen til at udføre opgaver, der kræver mental årvågenhed og/eller fysisk koordination. Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" absorberes systemisk og derfor kan det også forekomme ved topikal administration.

Anafylaktiske reaktioner

Under behandling med betablokkere kan patienter med en anamnese med atopi eller svære anafylaktiske reaktioner over for en række allergener være mere reaktive over for gentagen udsættelse for sådanne allergener og risikere ikke at respondere på normale doser af adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

Choroidealøsning

Choroidealøsning efter filtreringsprocedurer er indberettet ved samtidig administration af præparater, der nedsætter produktionen af kammervæske (f.eks. timolol, acetazolamid).

Anæstesi i forbindelse med operation

Oftalmologiske betablokkere kan blokere effekten af systemiske beta-agonister, f.eks. adrenalin. Anæstesiologen skal informeres, hvis patienten får timolol.

Kombinationsbehandling

Virkningen på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger af systemisk betablokade kan potenseres, når timolol gives til patienter, der allerede får en systemisk betablokker. Disse patienters reaktioner bør observeres tæt. Samtidig brug af to topikale betablokkere eller to lokale karboanhydrase-hæmmere frarådes (se pkt. 4.5). Der er risiko for en additiv virkning til de kendte systemiske virkninger af karboanhydrase-hæmning hos patienter i behandling med en oral karboanhydrasehæmmer og Brinzolamid/Timolol "Medical Valley". Samtig administration af Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" og orale karboanhydrase-hæmmere er ikke undersøgt og frarådes (se pkt. 4.5).

Okulære virkninger

Der er begrænset erfaring med brinzolamid + timolol til patienter med pseudoexfoliativ glaukom eller pigmentglaukom. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter, og det anbefales, at IOP overvåges tæt.

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" er ikke undersøgt hos patienter med snævervinklet glaukom, hvorfor det frarådes til disse patienter.

Oftalmologiske betablokkere kan medføre øjentørhed. Patienter med sygdomme i kornea skal behandles med forsigtighed.

Brinzolamids mulige påvirkning af den korneale endotelfunktion er ikke undersøgt hos patienter med skadet kornea (især hos patienter med lavt endotelcelletal). Patienter med kontaktlinser er ikke blevet undersøgt, og forsigtighed med brinzolamid anbefales, da karboanhydrase-hæmmere kan påvirke væsketilførslen til kornea. Dette kan medføre korneal dekompensation og ødem, og kontaktlinsebærere kan derfor have en øget risiko for skader på kornea. Det anbefales, at patienter med skadet kornea, herunder patienter med diabetes mellitus eller korneadystrofi, overvåges nøje.

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" kan bruges, mens der bæres kontaktlinser, dog under omhyggelig overvågning (se nedenfor under ‘Benzalkoniumchlorid’).

Benzalkoniumchlorid

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" indeholder benzalkoniumchlorid, der kan medføre øjenirritation og misfarvning af bløde kontaktlinser. Kontakt med bløde kontaktlinser bør undgås. Patienterne skal instrueres i at fjerne kontaktlinser før applikation af Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" og vente 15 minutter efter instillation af dosis, før linserne sættes i igen.

Det er også blevet rapporteret, at benzalkoniumchlorid kan medføre punktformet keratopati og/eller toksisk ulcerøs keratopati. Tæt overvågning er påkrævet ved hyppig eller langvarig anvendelse.

Nedsat leverfunktion

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat leverfunktion.

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

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med Brinzolamid/Timolol "Medical Valley".

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" indeholder brinzolamid, en karboanhydrase-hæmmer som absorberes systemisk på trods af topikal administration. Syre-base-forstyrrelser er rapporteret ved orale karboanhydrase-hæmmere. Potentialet for interaktioner skal overvejes hos patienter, der får Brinzolamid/Timolol "Medical Valley".

Der er en mulig additiv effekt af den kendte systemiske effekt af karboanhydrase-hæmmere hos patienter, som både behandles med en oral karboanhydrase-hæmmer og brinzolamid-øjendråber. Samtidig administration af øjendråber, der indeholder brinzolamid, og orale karboanhydrase-hæmmere frarådes.

De cytochrom P-450-isozymer, der er ansvarlige for metaboliseringen af brinzolamid, indbefatter CYP3A4 (dominerende), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Det forventes, at CYP3A4-hæmmere, såsom ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir og troleandomycin, vil hæmme metaboliseringen af brinzolamid via CYP3A4. Der bør udvises forsigtighed, hvis CYP3A4-hæmmere gives samtidig med brinzolamid. Akkumulering af brinzolamid er usandsynlig, da det hovedsagelig elimineres renalt. Brinzolamid hæmmer ikke cytokrom P-450 -isozymer.

Der er risiko for additive virkninger, der kan resultere i hypotension og/eller udtalt bradykardi, når en oftalmologisk betablokker-opløsning administreres samtidig med orale calciumantagonister, betablokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanethidin.

Betablokkere kan mindske responset over for adrenalin, som bruges til at behandle anafylaktiske reaktioner. Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft atopi eller anafylaksi (se pkt. 4.4).

Den hypertensive reaktion på pludselig seponering af clonidin kan potenseres af betablokkere. Det anbefales at udvise forsigtighed ved samtidig brug af dette lægemiddel og clonidin.

Der er rapporteret om potenseret systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjerterytme, depression) ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. kinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol. Det anbefales at udvise forsigtighed.

Betablokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika. Betablokkere kan sløre tegn og symptomer på hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret tilfælde af mydriasis efter samtidig anvendelse af oftalmologiske betablokkere og adrenalin (epinephrin).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af oftalmisk brinzolamid eller timolol til gravide kvinder. Dyrestudier med brinzolamid har påvist reproduktionstoksicitet efter systemisk administration (se pkt. 5.3). Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt. Se pkt. 4.2 for reducering af systemisk absorption.

Epidemiologiske studier har ikke vist forekomst af misdannelser, men der er påvist en risiko for intrauterin væksthæmning ved oral administration af betablokkere. Derudover er der observeret tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, respirationsbesvær og hypoglykæmi) hos nyfødte, når betablokkere er blevet administreret frem til fødslen. Hvis Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" anvendes frem til fødslen, skal det nyfødte barn overvåges nøje de første døgn efter fødslen.

Amning

Det er ukendt, om oftalmologisk brinzolamid udskilles i human brystmælk, Dyrestudier har påvist, at brinzolamid udskilles i brystmælk efter oral administration (se pkt. 5.3).

Betablokkere udskilles i brystmælk. Ved terapeutiske doser af timolol i øjendråber er det dog ikke sandsynligt, at mængden i brystmælken er tilstrækkelig til at give kliniske symptomer på betablokade hos spædbørn. Se pkt. 4.2 for reducering af systemisk absorption.

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført studier, der har undersøgt effekten af topikal okulær administration af Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" på human fertilitet.

Non-kliniske data viser ingen effekt af hverken brinzolamid eller timolol på fertiliteten hos hanner eller hunner efter oral dosering. Anvendelse af Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" forventes ikke at have nogen effekt på fertiliteten hos mænd eller kvinder.

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

Ikke mærkning.

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

Forbigående sløret syn eller andre synsforstyrrelser, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis der opstår sløret syn ved instillation, bør patienten vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, til synet er klart igen.

Karboanhydrase-hæmmere kan forringe evnen til at udføre opgaver, der kræver mental årvågenhed og/eller fysisk koordination (se pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske studier var de mest almindelige bivirkninger sløret syn, øjenirritation og øjensmerter, som opstod hos ca. 2 til 7 % af patienterne.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er blevet rapporteret under kliniske studier og overvågning af brinzolamid + timolol samt brinzolamid og timolol som enkeltstoffer efter markedsføring. 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 hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **MedDRA foretrukken term (v. 18.0)** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke kendt: nasopharyngitis3, pharyngitis3, sinusitis3, rhinitis3 |
| Blod og lymfesystem | Ikke almindelig: nedsat antal hvide blodlegemer1Ikke kendt: nedsat antal røde blodlegemer3, forhøjet koncentration af chlorid i blodet3 |
| Immunsystemet | Ikke kendt: anafylaksi2, anafylaktisk chok1, systemiske allergiske reaktioner, herunder angioødem2, lokaliseret og generaliseret udslæt2, overfølsomhed1, urticaria2, pruritus2 |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt: hypoglykæmi2 |
| Psykiske forstyrrelser | Sjælden: insomni1Ikke kendt: hallucinationer2, depression1, amnesi2, apati3, nedtrykthed3, nedsat libido3, mareridt2,3, nervøsitet3 |
| Nervesystemet | Almindelig: dysgeusi1Ikke kendt: cerebral iskæmi2, cerebrovaskulær hændelse2, synkope2, intensivering af tegn og symptomer på myasthenia gravis2, døsighed3, motorisk dysfunktion3, amnesi3, hukommelsessvækkelse3, paræstesi2,3, tremor3, hypæstesi3, ageusi3, svimmelhed1, hovedpine1 |
| Øjne | Almindelig: punktat keratitis1, sløret syn1, øjensmerte1, øjenirritation1Ikke almindelig: keratitis1,2,3, øjentørhed1, farvning af hornhinden1, udflåd fra øjet1, øjenkløe1, fornemmelse af at have noget i øjet1, okulær hyperæmi1, konjunktival hyperæmi1Sjælden: korneaerosion1, lysglimt i forreste kammer1, fotofobi1, øget tåredannelse1, skleral hyperæmi1, øjenlågserytem1, skorpedannelse på øjenlågsranden1Ikke kendt: øget optisk nerve cup/disc-ratio3, choroidealøsning efter filtrationskirurgi2 (se pkt. 4.4), keratopati3, defekt i korneaepitelet3, lidelse i korneaepitelet3, forhøjet intraokulært tryk3, aflejringer på øjets overflade3, korneal farvning3, korneaødem3, nedsat følsomhed i kornea2, konjunktivitis3, meibomitis3, diplopi2,3, blænding3, fotopsi3, nedsat skarpsyn3, nedsat syn1, pterygium3, okulært ubehag3, keratokonjunktivitis sicca3, hypoæstesi i øjet3, skleral pigmentering3, subkonjunktival cyste3, synsforstyrrelse3, hævelse af øjet3, øjenallergi3, madarose3, øjenlågslidelse3, øjenlågsødem1, ptose2 |
| Øre og labyrint | Ikke kendt: vertigo3, tinnitus3 |
| Hjerte | Almindelig: nedsat hjerterytme1Ikke kendt: hjertestop2, hjertesvigt2, kongestiv hjerteinsufficiens2, atrioventrikulært blok2, hjerte- og respirationsbesvær3, angina pectoris3, bradykardi2,3, uregelmæssig hjerterytme3, arytmi2,3, palpitationer2,3, takykardi3, øget hjerterytme3, brystsmerter2, ødem2 |
| Vaskulære sygdomme | Ikke almindelig: nedsat blodtryk1Ikke kendt: hypotension2, hypertension3, øget blodtryk1, Raynauds fænomen2, kolde hænder og fødder2 |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindelig: hoste1Sjælden: orofaryngeale smerter1, næseflåd1Ikke kendt: bronkospasme2 (fortrinsvis hos patienter med eksisterende bronkospastisk sygdom), dyspnø1, astma3, epistaxis1, bronkial hyperaktivitet3, halsirritation3, nasal kongestion3, kongestion af de øvre luftveje3, post nasal drip3, nysen3, nasal tørhed3 |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke kendt: opkastning2,3, øvre abdominalsmerter1, abdominalsmerter2, diarré1, mundtørhed1, kvalme1, øsofagitis3, dyspepsi2,3, abdominalt ubehag3, ubehag i maven3, hyppig afføring3, gastrointestinale lidelser3, oral hypoæstesi3, oral paræstesi3, flatulens3 |
| Lever og galdeveje | Ikke kendt: abnorm leverfunktionstest3 |
| Hud og subkutane væv | Ikke kendt: Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4), urticaria3, makulopapuløst udslæt3, generaliseret pruritus3, stramhed i huden3, dermatitis3, alopeci1, psoriasiformt udslæt eller forværring af psoriasis2, udslæt1, erytem1 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke kendt: myalgi1 muskelkramper3, artralgi3, rygsmerter3, smerter i ekstremitet3 |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig: blod i urinen1Ikke kendt: nyresmerter3, pollakisuri3 |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke kendt: erektil dysfunktion3, seksuel dysfunktion2, nedsat libido2 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke almindelig: malaise1,3Ikke kendt: brystsmerter1, smerter3, træthed1, asteni2,3, ubehag i brystet3, anspændthed3, irritabilitet3, perifert ødem3, lægemiddeloverskud3 |
| Undersøgelser | Ikke almindelig: forhøjet kalium i blodet1, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet1 |

1 bivirkninger, der blev observeret med brinzolamid + timolol

2 yderligere bivirkninger, der blev observeret med timolol givet som monoterapi

3 yderligere bivirkninger, der blev observeret med brinzolamid givet som monoterapi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dysgeusi (bitter eller unormal smag i munden efter drypning) var en hyppigt rapporteret systemisk bivirkning forbundet med behandling med anvendelse af brinzolamid + timolol i de kliniske studier. Dysgeusi er sandsynligvis forårsaget af passage af øjendråberne til nasopharynx via den nasolakrimale kanal og skyldes brinzolamid. Nasolakrimal okklusion eller forsigtig lukning af øjnene efter drypning kan reducere forekomsten af denne bivirkning (se pkt. 4.2).

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" indeholder brinzolamid, som er et sulfonamid, en karboanhydrase*-*hæmmer, der absorberes systemisk. De gastrointestinale, nervesystemiske, hæmatologiske, renale og metaboliske virkninger er normalt associeret med brug af systemiske karboanhydrase*-*hæmmere. De samme typer bivirkninger, som skyldes orale karboanhydrase-hæmmere, kan opstå efter topikal administration.

Timolol absorberes i det systemiske kredsløb. Det kan forårsage de samme bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. De anførte bivirkninger inkluderer reaktioner, der er set inden for gruppen af oftalmologiske betablokkere. Øvrige bivirkninger forbundet med brugen af stofferne individuelt, og som muligvis kan forekomme ved anvendelse af Brinzolamid/Timolol "Medical Valley", er anført i tabellen ovenfor. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end efter systemisk administration. Se pkt. 4.2 for reducering af systemisk absorption.

Pædiatrisk population

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" frarådes til børn og unge under 18 år på grund af utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og virkning.

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 utilsigtet indtagelse, kan symptomerne på overdosering fra beta-blokade omfatte bradykardi, hypotension, hjertesvigt og bronkospasme.

I tilfælde af overdosering med Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" øjendråber, bør behandlingen være symptomatisk og understøttende. Elektrolyt ubalance, udvikling af en acidotisk tilstand og muligvis påvirkning af centralnervesystemet kan forekomme på grund af brinzolamid. Serumelektrolytniveauet (specielt kalium) og blodets pH-niveau bør overvåges. Studier har vist, at timolol ikke dialyseres umiddelbart.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologica, Antiglaucom-midler og miotica, ATC‑kode: S01ED51

Virkningsmekanisme

Brinzolamid/Timolol "Medical Valley" indeholder 2 aktive stoffer: brinzolamid og timololmaleat. Disse 2 stoffer nedsætter forhøjet IOP primært ved at reducere kammervæskesekretionen, men ved hjælp af forskellige virkningsmekanismer. Den kombinerede effekt af disse 2 aktive stoffer resulterer i en yderligere nedsættelse af IOP sammenlignet med det enkelte stofs effekt.

Brinzolamid er en stærk hæmmer af human karboanhydrase II (CA-II), det fremherskende isoenzym i øjet. Ved at hæmme karboanhydrase i øjets ciliære processer nedsættes kammervæskesekretionen, formodentlig ved en langsommere dannelse af hydrogencarbonationer, hvilket medfører en reduktion i natrium og væsketransport.

Timolol er en ikke*-*selektiv adrenerg blokker uden intrinsic sympatomimetisk, direkte myokardieldeprimerende eller membranstabiliserende aktivitet. Tonografiske og fluorofotometriske studier hos mennesker tyder på, at dets dominerende virkning er relateret til reduceret dannelse af kammervæske og en let forøgelse af outflowet.

Farmakodynamisk virkning

*Klinisk virkning:*

I et 12*-*måneders kontrolleret klinisk studie med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, som efter investigatorens mening ville kunne drage nytte af kombineret behandling, og som havde et gennemsnitligt IOP ved *baseline* på 25 til 27 mmHg, var den gennemsnitlige IOP*-*sænkende effekt af brinzolamid 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml 7 til 9 mmHg ved dosering 2 gange dagligt. Der blev vist non*-*inferioritetfor brinzolamid 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml sammenlignet med dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml i den gennemsnitlige IOP*-*reduktion på alle tidspunkter ved alle besøg.

I et 6*-*måneders kontrolleret klinisk studie med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og et gennemsnitligt IOP ved *baseline* på 25 til 27 mmHg var den gennemsnitlige IOP*-*sænkende virkning af brinzolamid 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml doseret 2 gange dagligt 8 til 9 mmHg, og den var op til 3 mmHg større end det, der blev opnået med brinzolamid 10 mg/ml doseret 2 gange dagligt, og op til 2 mmHg større end det, der blev opnået med timolol 5 mg/ml doseret 2 gange dagligt. Der blev observeret en statistisk højere reduktion i det gennemsnitlige IOP sammenlignet med både brinzolamid og timolol på alle tidspunkter og ved alle besøg under hele studiet.

I 3 kontrollerede kliniske studier var det okulære ubehag efter instillation af brinzolamid 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml signifikant lavere end med dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter topikal okulær administration absorberes brinzolamid og timolol gennem kornea og over i det systemiske kredsløb. I et farmakokinetisk studie fik raske personer oralt administreret brinzolamid (1 mg) 2 gange dagligt i 2 uger for at forkorte tiden til *steady state*, inden administration af Brinzolamid/Timolol "Medical Valley". Efter doseringen af brinzolamid 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml 2 gange dagligt i 13 uger var den gennemsnitlige koncentration af brinzolamid i de røde blodlegemer (RBC) 18,8 ± 3,29 µM, 18,1 ± 2,68 µM og 18,4 ± 3,01 µM i henholdsvis uge 4, 10 og 15, hvilket viser, at *steady state* RBC*-*koncentrationer af brinzolamid blev opretholdt.

Ved *steady state*, efter administration af brinzolamid + timolol, var det gennemsnitlige plasma Cmax og AUC0*-*12t for timolol henholdsvis 27 % og 28 % lavere (Cmax: 0,824 ± 0,453 ng/ml; AUC0-12t: 4,71 ± 4,29 ng t/ml) sammenlignet med administration af timolol 5 mg/ml (Cmax: 1,13 ± 0,494 ng/ml; AUC0-12t: 6,58 ± 3,18 ng t/ml). Den lavere systemiske eksponering for timolol efter administration af brinzolamid + timolol er ikke klinisk relevant. Efter administration af brinzolamid 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml var det gennemsnitlige Cmax for timolol nået ved 0,79 ± 0,45 timer.

Fordeling

Brinzolamids proteinbinding er moderat (ca. 60 %). På grund af den høje affinitet for CA-II, og i mindre grad for CA-I, ophobes brinzolamid i de røde blodlegemer (RBC). Dets aktive N-desethyl-metabolit akkumuleres i RBC, hvor det primært bindes til CA-I. Affiniteten af brinzolamid og dets metabolit til RBC og vævs-CA resulterer i lave plasmakoncentrationer. Data vedrørende fordelingen af okulært væv i kaniner viste, at timolol kan måles i kammervæske op til 48 timer efter administration af brinzolamid 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml. Ved *steady state* detekteres timolol i humant plasma i op til 12 timer efter administration af brinzolamid 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

Biotransformation

Metaboliseringsveje for metaboliseringen af brinzolamid inkluderer N*-*dealkylation, O-dealkylation og oxydation af dets N*-*propyl-sidekæde. N*-*desethyl*-*brinzolamid er brinzolamids primære metabolit, der dannes i mennesker, og som ligeledes bindes til CA*-*I i brinzolamids tilstedeværelse og akkumuleres i RBC. *In vitro-*studier viser, at metaboliseringen af brinzolamid hovedsageligt inkluderer CYP3A4 såvel som mindst fire andre isozymer (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9).

Timolol metaboliseres ad to veje. Den ene vej giver en ethanolamin*-*sidekæde på thiadiazolringen, og den anden giver en ethanol*-*sidekæde på morfolin-nitrogen og en anden tilsvarende sidekæde med en carbonyl*-*gruppe tæt op ad nitrogenet. Metaboliseringen af timolol medieres primært ved CYP2D6.

Elimination

Brinzolamid elimineres primært ved renal udskillelse (ca. 60 %). Omkring 20 % af en dosis blev fundet i urin som metabolit. Brinzolamid og N*-*desethyl*-*brinzolamid er de prædominante komponenter, der blev fundet i urinen sammen med mindre koncentrationer (< 1 %) af N‑desmethoxypropyl og O*-*desmethyl metabolitter.

Timolol og dens metabolitter udskilles hovedsageligt via nyrerne. Cirka 20 % af en dosis timolol udskilles uændret via urinen, og resten udskilles i urinen som metabolitter. Timolols plasma t1/2 er 4,8 timer efter administration af brinzolamid 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Brinzolamid

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker med brinzolamid vurderet ud fra enkeltdosis-toksicitet, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale og topikale øjenirritationsstudier.

Toksiske udviklingsstudier i kaniner med oral dosering af brinzolamid på op til 6 mg/kg/dag (214 gange den anbefalede daglige kliniske dosis på 28 μg/kg/dag) viste ingen effekt på fosterudvikling, trods signifikant maternel toksicitet. Tilsvarende studier i rotter resulterede i en svagt nedsat ossifikation af kraniet og sternebrae hos fostre af rottemødre, der fik brinzolamid i doser på 18 mg/kg/dag (642 gange den anbefalede daglige kliniske dosis), men ikke ved 6 mg/kg/dag. Disse fund viste sig ved doser, som forårsagede metabolisk acidose med nedsat kropsvægtøgning hos rottemødrene og faldende kropsvægt hos fostrene. Dosisrelateret nedsættelse i fostrenes kropsvægt blev observeret hos unger af rottemødre, der modtog oral brinzolamid og var fra et svagt fald (ca. 5‑6 %) ved 2 mg/kg/dag til næsten 14 % ved 18 mg/kg/dag. Nul-effekt-niveauet (NOAEL: *No Observed Adverse Effect Level*) viste 5 mg/kg/dag hos afkommet under diegivning.

Timolol

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker med timolol vurderet ud fra enkeltdosis-toksicitet, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale og topikale øjenirritationsstudier. Reproduktionstoksicitetsstudier med timolol viste forsinket ossifikation hos rottefostre uden bivirkninger på den postnatale udvikling (ved 50 mg/kg/dag eller 3.500 gange den daglige kliniske dosis på 14 μg/kg/dag) og øget fosterresorption hos kaniner (ved 90 mg/kg/dag eller 6.400 gange den daglige kliniske dosis).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzalkoniumchlorid (50 % opløsning)

Mannitol (E421)

Carbomer

Poloxamer

Dinatriumedetat

Natriumchlorid

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, uigennemsigtig oftalmisk flaske af lavdensitets polyethylen med en hvid, forseglet dråbespids af lavdensitets polyethylen og en hvid hætte af høj/lav densitets polyethylen med sikkerhedsforsegling indeholdende 5 ml hvid, homogen suspension.

Æske indeholdende 1 eller 3 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66833

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. oktober 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-