

 11. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Brinzolamide "Accord", øjendråber, suspension**

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

31666

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brinzolamide "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml suspension indeholder 10 mg brinzolamid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml suspension indeholder 0,15 mg benzalkoniumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, suspension

En hvid til råhvid homogen suspension med en pH på 7,3-7,7 og osmolalitet på 250-300 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Brinzolamide "Accord" 10 mg/ml øjendråber, suspension, er indiceret til at nedsætte et forhøjet intraokulært tryk hos patienter med:

* okulær hypertension
* åbenvinklet glaukom

som monoterapi til voksne patienter, der ikke har haft effekt af betablokkere, eller til voksne, hvor betablokkere er kontraindiceret, eller som supplerende terapi til betablokkere eller prostaglandinanaloger (se også pkt. 5.1).

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

Når Brinzolamide "Accord" anvendes som monoterapi eller som supplerende terapi, er dosis 1 dråbe 2 gange dagligt, appliceret i den konjunktivale sæk i det pågældende øje/de pågældende øjne. Nogle patienter kan have større effekt af 1 dråbe 3 gange daglig.

*Særlige populationer*

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Brinzolamid er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion og anbefales derfor ikke til denne patientgruppe.

Brinzolamid er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eller hos patienter med hyperkloræmisk acidose. Brinzolamid og hovedmetabolitten udskilles overvejende renalt, hvorfor Brinzolamide "Accord" er kontraindiceret hos denne patientgruppe (se også pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Brinzolamids sikkerhed og virkning hos spædbørn, børn og unge i alderen 0 til 17 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1. Brinzolamid anbefales ikke til spædbørn, børn og unge.

Administration

Til okulær anvendelse.

Nasolakrimal okklusion eller rolig lukning af øjet efter drypning anbefales. Dette kan reducere den systemiske absorption af lægemidler administreret okulært og resultere i færre systemiske bivirkninger.

Patienten skal instrueres i at ryste flasken grundigt inden brug. Hvis sikkerhedsringen omkring hætten sidder løst, når flasken åbnes, skal den fjernes, inden præparatet tages i brug.

For at undgå kontaminering af dråbespidsen og suspensionen skal man være opmærksom på ikke at berøre øjenlåg, øjenomgivelser og andre overflader med spidsen af flasken. Patienten skal instrueres i at lukke flasken tæt efter brug.

Hvis brinzolamid erstatter andre øjendråber mod glaukom, seponeres disse, og behandling med brinzolamid påbegyndes den efterfølgende dag.

Ved anvendelse sammen med andre øjenpræparater skal der gå mindst 5 minutter mellem instillation af de enkelte præparater. Øjensalve skal administreres sidst.

Hvis patienten har glemt at tage en dosis, skal han/hun fortsætte med den sædvanlige doseringsplan. Dosis må ikke overstige 1 dråbe i de(t) afficerede øje/øjne 3 gange daglig.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for sulfonamider (se også pkt. 4.4).
* Svær nyreinsufficiens.
* Hyperkloræmisk acidose.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Systemiske virkninger

Brinzolamide "Accord" er en sulfonamidhæmmer af karboanhydrase og absorberes systemisk på trods af lokal administration. 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 straks seponeres.

Der er indberettet syre-baseforstyrrelser ved brug af orale karboanhydrasehæmmere. Bør anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for nedsat nyrefunktion pga. risiko for metabolisk acidose (se pkt. 4.2).

Brinzolamid er ikke undersøgt hos for tidligt fødte børn (med en gestationsalder på under 36 uger) eller hos børn, der er under 1 uge. Patienter med signifikant immature eller abnorme tubuli renalis bør kun få brinzolamid efter nøje afvejning af risici og fordele på grund af den mulige risiko for metabolisk acidose.

Orale karboanhydrasehæmmere kan forringe evnen til at udføre opgaver, der kræver mental årvågenhed og/eller fysisk koordination. Dette kan også forekomme ved brug af Brinzolamide "Accord" på grund af den systemiske absorption.

Kombinationsbehandling

Der er en mulig additiv effekt af den kendte systemiske effekt af karboanhydrasehæmmere hos patienter, som både behandles med en oral karboanhydrasehæmmer og brinzolamid-øjendråber. Samtidig behandling med Brinzolamide "Accord" og orale karboanhydrase­hæmmere er ikke undersøgt og kan derfor ikke anbefales (se også pkt. 4.5).

Brinzolamid er primært vurderet som kombinationsbehandling af glaukom sammen med timolol. Desuden er brinzolamids evne til at sænke det intraokulære tryk (IOP) som supplerende terapi til prostaglandinanalogen travoprost blevet undersøgt. Der er ingen langtidsdata om anvendelsen af brinzolamid som supplerende behandling til travoprost (se også pkt. 5.1).

Der er begrænset erfaring med brinzolamid til behandling af patienter med pseudoeksfoliativt glaukom eller pigmentglaukom. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter, og tæt monitorering af det intraokulære tryk anbefales. Brinzolamid er ikke vurderet hos patienter med snævervinklet glaukom, og det bør ikke anvendes til disse patienter.

Brinzolamids mulige påvirkning af den korneale endotelfunktion er ikke vurderet hos patienter med kompromitteret cornea (især hos patienter med lavt endotelcelletal). Patienter med kontaktlinser er ikke blevet undersøgt, og forsigtighed med brinzolamid anbefales, da karboanhydrasehæmmere kan påvirke væsketilførslen til cornea. Derfor har kontaktlinsebærere en øget risiko for skader på cornea. Omhyggelig monitorering anbefales hos patienter med kompromitteret cornea eller corneadystrofi, som f.eks. diabetikere.

Benzalkoniumchlorid, som ofte anvendes som konserveringsmiddel i øjenpræparater, kan ifølge indberetninger forårsage punktformet keratopati og/eller toksisk ulcerøs keratopati. Da Brinzolamide "Accord" indeholder benzalkoniumchlorid, er tæt opfølgning nødvendig ved hyppig eller langvarig brug hos patienter med tørre øjne eller ved tilfælde, hvor cornea er kompromitteret.

Brinzolamide "Accord" er ikke afprøvet hos patienter med kontaktlinser. Brinzolamide "Accord" indeholder benzalkoniumchlorid, der kan medføre øjenirritation og misfarvning af bløde kontaktlinser. Kontakt med bløde kontaktlinser skal undgås. Patienterne skal instrueres i at fjerne kontaktlinserne før applikation af Brinzolamide "Accord" og vente mindst 15 minutter efter instillation af dosis, før linserne sættes i.

Potentiel rebound-effekt efter seponering af behandling med brinzolamid er ikke studeret. Den IOP-sænkende effekt forventes at holde 5-7 dage.

Pædiatrisk population

Brinzolamids sikkerhed og virkning hos spædbørn, børn og unge i alderen 0 til 17 år er ikke klarlagt, og det frarådes at bruge brinzolamid hos spædbørn, børn og unge under 18 år.

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

Specifikke interaktionsstudier med andre lægemidler er ikke lavet med Brinzolamide "Accord".

I kliniske studier, hvor brinzolamid gives i kombination med prostaglandinanaloger og timolol-øjendråber, er der ikke set interaktioner. Sammenhæng mellem brinzolamid og miotika eller adrenerge antagonister er ikke evalueret under samtidig glaukom-terapi.

Brinzolamide "Accord" er en karboanhydrasehæmmer, som absorberes systemisk trods lokal administration. Der er indberettet syre-baseforstyrrelser ved brug af orale karboanhydrasehæmmere. Potentialet for sådanne medikamentelle interaktioner skal overvejes ved brug af Brinzolamide "Accord".

De cytokrom p-450 isozymer, der er ansvarlige for metaboliseringen af brinzolamid, indbefatter CYP3A4 (hovedsagelig), CYP2A6, CYP2C8 og CYP2C9. Man kan forvente, at CYP3A4-inhibitorer som ketokonazol, itrakonazol, 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 hovedsageligt elimineres renalt. Brinzolamid hæmmer ikke cytokrom P-450-isozymer.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af oftalmologisk brinzolamid hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet efter systemisk administration (se pkt. 5.3).

Brinzolamide "Accord" bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker prævention.

Amning

Det er ukendt, om brinzolamid/metabolitter udskilles i human mælk efter topikal okulær administration. Dyreforsøg har vist, at brinzolamid udskilles i mælk i minimale koncentrationer efter oral administration.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med brinzolamid seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyreforsøg med brinzolamid viste ingen påvirkning af fertiliteten. Der er ikke udført undersøgelser til evaluering af virkningen af topikal okulær administration af brinzolamid på fertiliteten hos mennesker.

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

Ikke mærkning.

Brinzolamid påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Forbigående sløret syn og andre synsforstyrrelser kan påvirke evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner (se også pkt. 4.8). Hvis der opstår sløret syn efter drypning, skal patienten vente med at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil synet er klart igen.

Orale karboanhydrasehæmmere kan forringe evnen til at udføre opgaver, der kræver mental årvågenhed og/eller fysisk koordination (se også pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske undersøgelser med 2.732 patienter, der blev behandlet med brinzolamid som monoterapi eller som tillægsterapi til timololmaleat 5 mg/ml, var de hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger dysgeusi (6,0 %) (bitter eller unormal smag, se nedenstående beskrivelse) og forbigående sløret syn (5,4 %), der varede fra få sekunder til få minutter (se også pkt. 4.7) efter applikation.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Nedenstående bivirkninger er indberettet for brinzolamid-øjendråber, suspension. 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 opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Bivirkningerne er indhentet fra kliniske forsøg og spontane indberetninger efter markedsføring.

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasse | I henhold til MedDRA v. 15.1 |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig: Nasopharyngitis, pharyngitis, sinusitis Ikke kendt: Rhinitis |
| Blod og lymfesystem | Ikke almindelig: Nedsat antal røde blodlegemer, øget koncentration af chlorid i blodet |
| Immunsystemet | Ikke kendt: Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt: Nedsat appetit |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig: Apati, depression, depressiv sindsstemning, nedsat libido, mareridt, nervøsitet Sjælden: Søvnløshed |
| Nervesystemet | Ikke almindelig: Motorisk dysfunktion, amnesi, svimmelhed, paræstesi, hovedpineSjælden: Hukommelsessvækkelse, døsighed Ikke kendt: Tremor, hypæstesi, ageusi |
| Øjne | Almindelig: Sløret syn, øjenirritation, øjensmerter, følelse af fremmedlegeme i øjet, okulær hyperæmi Ikke almindelig: Corneaerosion, keratitis, punktformet keratitis, keratopati, aflejring i øjet, korneal staining, defekt i corneaepitelet, lidelse i corneaepitelet, blefaritis, øjenkløe, konjunktivitis, hævelse i øjet, meibomitis, blænding, fotofobi, allergisk konjunktivitis, pterygium, pigmentering af sclera, astenopi, okulært ubehag, abnorm følelse i øjet, keratokonjunktivitis sicca, subkonjunktival cyste, konjunktival hyperæmi, øjenlågskløe, sekret fra øjet, skorpedannelse på øjenlåget, øget tåreflådSjælden: Corneaødem, diplopi, nedsat skarpsyn, fotopsi, hypæstesi, periorbitalt ødem, øget intraokulært tryk, øget cup/disc-ratio Ikke kendt: Cornealidelse, synsforstyrrelse, øjenallergi, madarosis, øjenlågslidelse, øjenlågserytem |
| Øre og labyrint | Sjælden: Tinnitus Ikke kendt: Svimmelhed |
| Hjerte | Ikke almindelig: Hjerte- og respirationsbesvær, bradykardi, palpitationer Sjælden: Angina pectoris, uregelmæssig hjerterytme Ikke kendt: Arytmi, takykardi, hypertension, forhøjet blodtryk, nedsat blodtryk, øget hjerterytme |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindelig: Dyspnø, epistaxis, orofaryngeale smerter, faryngolaryngeal smerte, halsirritation, øvre luftvej-hoste-syndrom, næseflåd, nysenSjælden: Bronkial hyperreaktivitet, kongestion i de øvre luftveje, sinuskongestion, nasal tilstopning, hoste, nasal tørhedIkke kendt: Astma |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig: DysgeusiIkke almindelig: Oesophagitis, diarré, kvalme, opkastning, dyspepsi, øvre abdominalsmerter, abdominalgener, abdominalt ubehag, flatulens, hyppig afføring, gastrointestinale lidelser, oral hypæstesi, oral paræstesi, tør mund |
| Lever og galdeveje | Ikke kendt: Abnorm leverfunktionstest |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig: Udslæt, makulopapuløst udslæt, stramhed i huden Sjælden: Urticaria, alopeci, generaliseret kløe Ikke kendt: Dermatitis, erytem, Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig: Rygsmerter, muskelkramper, myalgi Ikke kendt: Artralgi, smerter i ekstremiteterne |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig: Nyresmerter Ikke kendt: Pollakisuri |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke almindelig: Erektil dysfunktion |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke almindelig: Smerter, ubehag i brystet, træthed, abnorm følelseSjælden: Brystsmerter, nervøsitet, asteni, irritabilitet Ikke kendt: Perifert ødem, utilpashed |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Ikke almindelig: Følelse af fremmedlegeme i øjet |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dysgeusi (bitter eller unormal smag i munden efter drypning) var den hyppigst forekommende uønskede virkning forbundet med behandling med brinzolamid under de kliniske undersøgelser. Forandringen forårsages sandsynligvis af passage af øjendråberne til naso-pharynx via den nasolacrimale kanal. Nasolacrimal okklusion eller forsigtig lukning af øjnene efter instillation kan mindske incidensen af denne bivirkning (se også pkt. 4.2).

Brinzolamide "Accord" er et sulfonamid, en karboanhydrasehæmmer, som absorberes systemisk. De gastrointestinale, centralnervesystemiske, hæmatologiske, renale og metaboliske virkninger er normalt associeret med brug af systemiske karboanhydrasehæmmere. De samme typer uønskede virkninger, der kan skyldes orale karboanhydrasehæmmere, kan opstå efter topikal administration.

Der er ikke observeret nogen uventede bivirkninger med brinzolamid, når det anvendes som supplerende terapi til travoprost. Bivirkninger, der er påvist ved supplerende terapi, er observeret med hvert af de aktive stoffer brugt alene.

Pædiatrisk population

I små kortvarige kliniske forsøg blev der observeret bivirkninger hos ca. 12,5 % af de pædiatriske patienter, hvoraf størstedelen var lokale, ikke-alvorlige reaktioner i øjet såsom konjunktival hyperæmi, øjenirritation, udflåd fra øjet og øget tåreproduktion (se også pkt. 5.1).

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**

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering.

Behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Der kan forekomme elektrolyt-ubalance, udvikling af en acidotisk tilstand og mulig påvirkning af nervesystemet. Serum-elektrolyt-niveauet (specielt kalium) og blod-pH-niveauet skal monitoreres.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-glaukom præparater og miotika, karboanhydrasehæmmere. ATC-kode: S 01 EC 04.

Virkningsmekanisme

Karboanhydrase (CA) er et enzym, som findes i mange væv i kroppen, deriblandt i øjet. Karboanhydrase katalyserer den reversible reaktion, der involverer hydreringen af kuldioxid samt dehydreringen af kulsyre.

Ved at hæmme karboanhydrase i øjets ciliære processer nedsættes kammervand­sekretionen, formodentlig ved sinkelse af dannelsen af bikarbonationer, hvilket medfører reduktion i natrium og væsketransport. Resultatet heraf er et nedsat intraokulært tryk (IOP), som er en stor risikofaktor i patogenesen for beskadigelse af synsnerven og glaukomatøs synsfeltstab. Brinzolamid er en hæmmer af karboanhydrase II (CA-II), det fremherskende isozym i øjet med et *in vitro* IC50 på 3,2 nM og et Ki på 0,13 nM imod CA-II.

Klinisk virkning og sikkerhed

Brinzolamids IOP-sænkende effekt som supplerende terapi til prostaglandinanalogen travoprost er blevet undersøgt. Efter en 4-ugers indkøringsperiode med travoprost blev patienter med et intraokulært tryk på ≥19 mmHg randomiseret til at modtage tillægsbehandling med brinzolamid eller timolol. Der blev observeret en yderligere reduktion i det gennemsnitlige diurnale intraokulære tryk på 3,2 til 3,4 mmHg for brinzolamid-gruppen og 3,2 til 4,2 mmHg for timolol-gruppen. Der var generelt en hyppigere forekomst af ikke-alvorlige okulære bivirkninger, hovedsageligt relateret til tegn på lokal irritation hos brinzolamid/travoprost-grupperne. Bivirkningerne var milde og påvirkede ikke den totale andel af patienter, der afbrød behandling (se også pkt. 4.8).

Der blev gennemført et klinisk forsøg med brinzolamid hos 32 børn på under 6 år med glaukom eller okulær hypertension. Nogle af patienterne havde aldrig fået glaukombehandling før, mens andre allerede blev behandlet med andre typer IOP-sænkende lægemidler. Patienterne blev ikke bedt om at seponere eventuelt IOP-sænkende medicin, før monobehandlingen med brinzolamid blev påbegyndt.

Blandt patienterne, som i forvejen ikke fik IOP-sænkende behandling (10 patienter), var virkningen af brinzolamid den samme, som er set hos voksne med gennemsnitlige IOP-reduktioner i forhold til baseline på op til 5 mmHg. Blandt de patienter, som i forvejen fik topikal IOP-sænkende behandling (22 patienter), steg den gennemsnitlige IOP en smule i forhold til baseline i brinzolamid-gruppen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Ved topikal okulær administration absorberes brinzolamid over i det systemiske kredsløb.

Fordeling

På grund af den høje affinitet for CA-II distribueres brinzolamid udpræget ind i de røde blodlegemer (RBC) og frembyder en lang halveringstid i fuldblod (ca. 24 uger).

Biotransformation

I den menneskelige organisme dannes metabolitten N-desethyl-brinzolamid, som ligeledes bindes til kulsyre-anhydrasen (CA) og akkumuleres i RBC. Under tilstedeværelse af brinzolamid bindes denne metabolit hovedsagelig til CA-I. I plasma er både brinzolamid og N-desethyl-brinzolamid-koncentrationerne lave og ofte under grænseniveauet for bestemmelse for mængden (<7,5 ng/ml).

Plasma-protein-bindingen er ikke udpræget (ca. 60 %).

Elimination

Brinzolamid elimineres primært ved renal udskillelse (ca. 60 %). Ca. 20 % af dosis genfindes i urinen som metabolitter. Brinzolamid og N-desethyl-brinzolamid er den prædominante komponent fundet i urinen sammen med mindre koncentrationer af N-desmethoxypropyl og O-desmethyl metabolitter.

Farmakokinetiske forhold

I et oralt farmakokinetisk studie fik raske frivillige 1-mg kapsler med brinzolamid 2 gange dagligt i op til 32 uger, og RBC-kulsyre-anhydrase (CA) aktivitet blev målt for at vurdere graden af systemisk CA-hæmning.

Mætningen med brinzolamid af RBC-CA-II blev opnået indenfor 4 uger (RBC-koncentrationer på ca. 20 μM). N-desethyl-brinzolamid akkumuleredes i RBC til steady-state i løbet af 20-28 uger med koncentrationer fra 6-30 μM. Hæmningen af RBC-CA-aktivitet ved steady-state var ca. 70-75 %.

Individer med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 30-60 ml/minut) modtog 1-mg brinzolamid 2 gange dagligt oralt i op til 54 uger. Brinzolamid-RBC-koncentrationen var fra omkring 20 til 40 μM efter 4 ugers behandling. Ved steady-state varierede brinzolamids og dens metabolits RBC-koncentrationer fra hhv. 22,0 til 46,1 og 17,1 til 88,6 μM.

N-desethyl-brinzolamid RBC-koncentrationerne voksede, og total RBC-CA-aktivitet aftog med faldende kreatininclearance, mens brinzolamid-RBC-koncentrationerne og CA-II forblev uforandrede. Ved patienter med den højeste grad af nedsat nyrefunktion var hæmningen af total CA-aktivitet større, selvom den var mindre end 90 % ved steady-state.

I en topikal undersøgelse var steady-state for brinzolamid-RBC-koncentrationerne identisk med koncentrationerne fundet i det orale studie, men niveauet for N-desethyl-brinzolamid var lavere. Karboanhydrase-aktiviteten var ca. 40-70 % af niveauet før medicinering.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Toksiske udviklingsundersøgelser med kaniner med oral dosering af brinzolamid op til 6 mg/kg/dag (125 gange den anbefalede humane oftalmiske dosis) viste ingen effekt på foster-udvikling trods signifikant maternel toksicitet. Tilsvarende undersøgelser med rotter resulterede i en svagt nedsat ossifikation af kraniet og sternebrae på fostre af mødre, der fik brinzolamid i doser på 18 mg/dag (375 gange den anbefalede humane oftalmiske dosis), men ikke ved 6 mg/kg/dag. Disse fund viste sig ved doser, som forårsagede metabolsk acidose med nedsat kropsvægtsøgning hos mødrene og faldende kropsvægt hos fostrene. Dosisrelateret nedsættelse i fostrenes kropsvægt blev observeret hos unger af mødre, der fik 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 amning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzalkoniumchlorid

Mannitol (E421)

Carbomer

Dinatriumedetat

Natriumchlorid

Renset vand

Saltsyre/natriumhydroxid (til at justere pH)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

Efter anbrud: 4 uger

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Den primære beholder er en 10 ml LDPE-flaske med LDPE-dråbetæller og HDPE-låg med en manipulationssikret forsegling med 5 ml suspension.

Pakningsstørrelser:

Karton med 1 eller 3 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62822

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. august 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. november 2024