

9. december 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Brinzolamide ”Sandoz”, øjendråber, suspension**

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

28719

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brinzolamide ”Sandoz”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml suspension indeholder 10 mg brinzolamid (0,33 mg brinzolamid per dråbe).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml suspension indeholder 0,10 mg benzalkoniumchlorid

Alle hjælpestofferne er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, suspension.

Hvid til råhvid suspension, pH 7,1-7,9 og osmolalitet 270-230 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Brinzolamide ”Sandoz” er indiceret til at nedsætte et forhøjet intraokulært tryk (IOP )hos patienter med:

* okulær hypertension
* åbenvinklet glaukom

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Når Brinzolamide ”Sandoz” anvendes som monoterapi eller som supplerende terapi, er dosis 1 dråbe 2 gange daglig 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 patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Brinzolamide ”Sandoz” øjendråber er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion og anbefales derfor ikke til denne patientgruppe.

Brinzolamide ”Sandoz” øjendråber 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 ”Sandoz” øjendråber er kontraindiceret hos denne patientgruppe (se også pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Brinzolamide ”Sandoz” hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1. Brinzolamide ”Sandoz” anbefales ikke til denne patientgruppe

Administration

Til okulær brug.

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 Brinzolamide ”Sandoz” erstatter andre øjendråber mod glaukom, seponeres disse, og behandling med Brinzolamide ”Sandoz” 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 bør 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 mod sulfonamider (se også pkt. 4.4).
* Svær nyreinsufficiens
* Hyperkloræmisk acidose

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Systemiske virkninger

Brinzolamide ”Sandoz” øjendråber 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 rapporteret 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 tidlig fødte børn (med en gestationsalder på under 36 uger) eller hos børn, der er under 1 uge gamle. 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 ”Sandoz” på grund af den systemiske absorption.

Kombinationsbehandling

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 Brinzolamide ”Sandoz” øjendråber. Den samtidige behandling med Brinzolamide ”Sandoz” øjendråber og orale karboanhydrase-hæmmere er ikke undersøgt og kan derfor ikke anbefales (se også pkt. 4.5).

Brinzolamid er primært vurderet som kombinationsterapi af glaukom sammen med timolol. Desuden er den IOP-sænkende virkning af Brinzolamide ”Sandoz” som supplerende terapi til prostaglandinanalogen travoprost blevet undersøgt. Der er ingen langtidsdata om anvendelsen af Brinzolamide ”Sandoz” 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. Brinzolamide ”Sandoz” 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 endotel celletal). Patienter med kontaktlinser er ikke blevet undersøgt, og forsigtighed med brinzolamid anbefales, da karboanhydrase-hæmmere 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.

Brinzolamide ”Sandoz” indeholder 0,10 mg benzalkoniumchlorid pr. ml. Benzalkoniumchlorid kan absorberes af bløde kontaktlinser og kan ændre farven af kontaktlinserne. Patienter skal tage kontaktlinserne ud, inden lægemidlet bruges, og vente mindst 15 minutter, før de sætter kontaktlinserne i igen.

Rapporteringer har vist, at benzalkoniumchlorid kan medføre øjenirritation, symptomer på tørre øjne, og det kan påvirke tårefilmen og hornhindeoverfladen. Skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tørre øjne og hos patienter, hvor hornhinden kan være kompromitteret.

Patienter bør monitoreres under langvarig anvendelse.

Potentiel rebound effekt efter seponering af behandling med Brinzolamide ”Sandoz” er ikke studeret; den IOP sænkende effekt forventes at holde 5-7 dage.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Brinzolamide ”Sandoz” hos børn og unge i alderen 0 til 17 år er ikke klarlagt. Brinzolamide ”Sandoz” bør ikke anvendes til spædbørn, børn eller unge.

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

Specifikke interaktionsstudier med andre lægemidler er ikke lavet med Brinzolamide ”Sandoz”.

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 ”Sandoz” er en karboanhydrase-hæmmer som absorberes systemisk trods lokal administration. Syre-base forstyrrelser er rapporteret ved orale karboanhydrase-hæmmere. Potentialet for sådanne medikamentelle interaktioner skal overvejes ved brug af Brinzolamide ”Sandoz”.

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 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 elimineres renalt. Brinzolamid hæmmer ikke cytokromP-450 isozymer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

Brinzolamide ”Sandoz” bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om brinzolamid/metabolitter udskilles i human mælk efter topikal okulær administration. Dyrestudier 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 Brinzolamide ”Sandoz” seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

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

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

Brinzolamide ”Sandoz” påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Forbigående sløret syn og andre synsforstyrrelser kan påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner (se også pkt. 4.8). Hvis der opstår sløret syn efter drypning, skal man vente med at køre bil eller betjene maskiner, til synet er klart igen.

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

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

Skematisk oversigt over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er indberettet for brinzolamid 10 mg/ml 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 er anført først. Bivirkningerne er indhentet fra kliniske forsøg og spontane indberetninger efter markedsføring.

| **Systemorganklasser** | **I henhold til MedDRA** |
| --- | --- |
| 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, hovedpine  Sjælden: 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, tørre øjne, 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 tåreflåd  Sjælden: 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 | Ikke almindelig: 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, hoste, epistaxis, orofaryngeale smerter, faryngolaryngeal smerte, halsirritation, øvre luftvej-hoste-syndrom, næseflåd, nysen  Sjælden: bronkial hyperreaktivitet, kongestion i de øvre luftveje, sinuskongestion, nasal tilstopning, hoste, nasal tørhed  Ikke kendt: astma |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig: dysgeusi  Ikke 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 følelse  Sjælden: 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 ”Sandoz” er et sulfonamid, en karboanhydrase-hæmmer, som absorberes systemisk. De gastrointestinale, centralnervesystemiske, hæmatologiske, renale og metaboliske virkninger er normalt associeret med brug af systemiske karboanhydrase-hæmmere. De samme typer uønskede virkninger, der kan skyldes orale karboanhydrase-hæmmere, 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 mistænkte 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 tilfælde af overdosering.

Behandling bør være symptomatisk og understøttende. Elektrolyt ubalance, udvikling af en acidotisk tilstand og mulig påvirkning af nervesystemet kan forekomme. 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, karboanhydrase-hæmmere, ATC-kode: S01EC04.

Virkningsmekanisme

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

Ved at hæmme karboanhydrase i øjets ciliære processer nedsættes kammervandsekretionen, formodentlig ved at sinke dannelsen af bikarbonationer medførende reduktion i natrium og væske transport. Resultatet heraf er et nedsat intraokulært tryk (IOP), som er en stor risikofaktor in 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 glaukommedicin før, mens andre allerede blev behandlet med andre typer IOP-sænkende medicin. 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 medicin (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 medicin (22 patienter), steg den gennemsnitlige IOP en smule i forhold til baseline i brinzolamid-gruppen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ved topikal okulær administration absorberes brinzolamid over i det systemiske kredsløb. 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). I den menneskelige organisme dannes metabolitten N-desethyl-brinzolamid som ligeledes bindes til kulsyre-anhydrasen (CA) og akkumuleres i deRBC. -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%). Brinzolamid elimineres primært ved renal udskillelse (ca.60%). Ca. 20% af dosis genfindes i urinen som metaboliter. Brinzolamid og N-Desethyl-brinzolamid er den prædominante komponent fundet i urinen sammen med mindre koncentrationer af N-desmethoxypropyl og O-desmethyl metabolitter.

I et oralt farmakokinetisk studie, fik raske frivillige 1-mg kapsler med brinzolamid 2 gange dagligt i op til 32 uger, og de RBCs kulsyre-anhydrase (CA) aktivitet blev målt til at opnå samme niveau som systemisk CA-hæmning.

Mætningen med brinzolamid af RBCs CA-II blev opnået indenfor 4 uger (RBC koncentrationen 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 de RBCs CA aktivitet ved steady-state var ca. 70-75%.

Individer med moderat nedsat nyre funktion (kreatinin clearance 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 var brinzolamid og dens metabolit, i koncentrationer på henholdsvis fra 22,0 til 46,1 og 17,1 til 88.6 µM, respektivt.

N-desethyl-brinzolamid RBC-koncentrationerne voksede, og total RBC CA aktivitet aftog med faldende kreatinin clearance, 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 et topikalt okulært studie 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**

Ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Toksiske udviklingsstudier med kaniner med oral dosering af brinzolamid op til 6 mg/kg/dag (125 gange den anbefalede humane dosis i øjnene) viste ingen effekt på foster-udvikling, trods signifikant maternal toksicitet. Tilsvarende studier 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 human dosering i øjet), men ikke ved 6 mg/kg/dag. Disse fund viste sig ved doser, som forårsagede metabolsk acidose med nedsat kropsvægt øgning hos mødrene og faldende kropsvægt hos fostrene. Dosis-relaterede nedsættelse i fostrenes kropsvægt blev observeret hos hvalpe af mødre, 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 amning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzalkoniumchlorid

Dinatriumedetat

Mannitol (E421)

Carbomer 974P

Tyloxapol

Natriumchlorid

Saltsyre/natriumhydroxid (for at justere pH)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter første åbning: 4 uger.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 og 10 ml LDPE flasker med LDPE dråbe-pipette med PP-sikkerhedsskruelåg (droptainer).

Fås i pakninger, der indeholder: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml og 1 x 10 ml flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

52172

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. juni 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. december 2022