

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brinzolamide/Brimonidine STADA 10 mg/ml + 2 mg/ml ögondroppar, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml suspension innehåller 10 mg brinzolamid och 2 mg brimonidintartrat motsvarande 1,3 mg brimonidin.

En droppe innehåller cirka 0,36 mg brinzolamid och 0,07 mg brimonidintartrat.

Hjälpämnen med känd effekt

En ml suspension innehåller 0,03 mg bensalkoniumklorid.

En ml suspension innehåller 3 mg borsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, suspension (ögondroppar).

Vit till benvit homogen suspension, pH cirka 6,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos vuxna patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertoni då monoterapi inte gett en tillräcklig sänkning av det intraokulära trycket (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Användning för vuxna, inklusive äldre

Rekommenderad dos är en droppe Brinzolamide/Brimonidine Stada i det (de) påverkade ögat (ögonen) två gånger dagligen.

Glömd dos

Om en dos glöms bort, ska behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat.

Nedsatt lever- och/eller njurfunktion

Brinzolamid + brimonidin har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion och försiktighet rekommenderas därför i denna population (se avsnitt 4.4).

Brinzolamid + brimonidin har inte studerats på patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eller på patienter med hyperkloremisk acidosis. Eftersom brinzolamidkomponenten i Brinzolamide/Brimonidine Stada och dess metabolit främst utsöndras av njurarna är Brinzolamide/Brimonidine Stada kontraindicerat för sådana patienter (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för brinzolamid + brimonidin för barn och ungdomar i åldern 2 till 17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Brinzolamide/Brimonidine Stada är av säkerhetsskäl kontraindicerat hos nyfödda och barn under 2 år för sänkning av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) vid öppenvinkelglaukom eller okulär hypertoni då monoterapi inte gett en tillräcklig sänkning av det intraokulära trycket (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

För okulär användning.

Patienter ska instrueras att skaka flaskan väl före användning.

Då nasolakrimal ocklusion används och ögonen sluts under 2 minuter reduceras det systemiska upptaget. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka den lokala verknigen (se avsnitt 4.4).

För att förhindra att droppspetsen och lösningen kontamineras måste man vara noga med att inte vidröra ögonlocken, omgivande områden eller andra ytor med flaskans droppspets. Patienter ska instrueras att hålla flaskan ordentligt stängd när den inte används.

Brinzolamide/Brimonidine Stada kan användas samtidigt med andra topikala ögonläkemedel för att sänka intraokulärt tryck. Om mer än ett topikalt ögonläkemedel används måste de administreras med minst fem minuters mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot sulfonamider (se avsnitt 4.4).

Patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med antidepressiva medel som påverkar noradrenerg transmission (t.ex. tricykliska antidepressiva medel och mianserin) (se avsnitt 4.5).

Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med hyperkloremisk acidosis.

Nyfödda och barn under 2 år (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Läkemedlet ska inte injiceras. Patienter ska instrueras att inte svälja Brinzolamide/Brimonidine Stada.

Ögoneffekter

Brinzolamid + brimonidin har inte studerats på patienter med trångvinkelglaukom och rekommenderas inte för användning för dessa patienter.

Den eventuella effekten av brinzolamid på korneal endotelfunktion har inte studerats på patienter med skadad kornea (speciellt patienter med lågt antal endotelceller).

Patienter som använder kontaktlinser har inte studerats specifikt, och dessa patienter ska därför följas noggrant under behandling med brinzolamid eftersom karbanhydrashämmare kan påverka korneal hydrering och användning av kontaktlinser kan öka risken för skada på kornea (för ytterligare instruktioner angående användning av kontaktlinser, se nedan under "Bensalkoniumklorid"). Patienter med skadad kornea, som t. ex. patienter med diabetes mellitus eller korneal dystrofi, ska följas noga.

Brimonidintartrat kan ge upphov till allergiska reaktioner i ögonen. Om allergiska reaktioner observeras ska behandlingen upphöra. Fördröjda överkänslighetsreaktioner i ögonen har rapporterats med brimonidintartrat, av vilka vissa har rapporterats ha samband med en ökning av IOP.

Potentiella effekter efter avslutad behandling med brinzolamid + brimonidin har inte studerats. Varaktigheten av den IOP-sänkande effekten av brinzolamid + brimonidin har inte studerats, men den IOP-sänkande effekten av brinzolamid förväntas kvarstå i 5–7 dagar. Den IOP-sänkande effekten av brimonidin kan vara längre.

Systemiska effekter

Brinzolamide/Brimonidine Stada innehåller brinzolamid, en karbanhydrashämmare av sulfonamidtyp, som även vid lokal tillförsel absorberas systemiskt. Samma typer av läkemedelsbiverkningar som gäller för sulfonamider kan uppkomma vid lokal administrering, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Vid förskrivningstillfället bör patienterna informeras om tecken och symtom samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppkommer ska Brinzolamide/Brimonidine Stada omedelbart sättas ut.

Hjärtat

Efter administrering av brinzolamid + brimonidin observerades små sänkningar av blodtrycket hos vissa patienter. Försiktighet rekommenderas vid användning av läkemedel som t.ex. blodtryckssänkande medel och/eller hjärtglykosider samtidigt med Brinzolamide/Brimonidine Stada eller för patienter med svår eller instabil och okontrollerad kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.5).

Brinzolamide/Brimonidine Stada ska användas med försiktighet av patienter med depression, cerebral eller koronar insufficiens, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotoni eller thromboangiitis obliterans.

Syra-/basstörningar

Syra-basstörningar har rapporterats med orala karbanhydrashämmare. Brinzolamide/Brimonidine Stada innehåller brinzolamid, en karbanhydrashämmare, som även vid lokal tillförsel absorberas systemiskt. Samma typ av biverkningar som hänförs till perorala karbanhydrashämmare (dvs. syra-basstörningar) kan förekomma även vid topikal tillförsel (se avsnitt 4.5).

Brinzolamide/Brimonidine Stada ska användas med försiktighet till patienter med risk för nedsatt njurfunktion på grund av den möjliga risken för metabolisk acidosis. Brinzolamide/Brimonidine Stada är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Brinzolamid + brimonidin har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iaktas vid behandling av sådana patienter (se avsnitt 4.2).

Mental vakenhet

Perorala karbanhydrashämmare kan försämra förmågan hos äldre patienter att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination. Brinzolamide/Brimonidine Stada absorberas systemiskt och därför kan dessa effekter uppstå vid topikal administrering (se avsnitt 4.7).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för brinzolamid + brimonidin för barn och ungdomar i åldern 2 till 17 år har inte fastställts. Symtom på överdosering av brimonidin (inklusive förlust av medvetandet, hypotension, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanos och apné) har rapporterats hos nyfödda och spädbarn som fått brimonidin som ögondroppar som en del av läkemedelsbehandling av kongenitalt glaukom. Brinzolamide/Brimonidine Stada är därför kontraindicerat för barn under 2 år (se avsnitt 4.3).

Behandling av barn som är 2 år och äldre (särskilt barn som är 2–7 år och/eller väger <20 kg) rekommenderas inte på grund av risken för CNS-relaterade biverkningar (se avsnitt 4.9).

Hjälpämnen

Bensalkoniumklorid

Brinzolamide/Brimonidine Stada innehåller bensalkoniumklorid som kan orsaka ögonirritation och missfärga mjuka kontaktlinser. Kontakt med mjuka kontaktlinser ska undvikas. Patienter ska instrueras att ta ut kontaktlinserna innan Brinzolamide/Brimonidine Stada appliceras och att vänta minst 15 minuter innan linserna sätts in igen.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation och ge symptom på torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnans yta. Det ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter vars hornhinna kan riskera att skadas. Patienterna bör följas upp vid frekvent eller långvarigt bruk.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med brinzolamid + brimonidin.

Brinzolamide/Brimonidine Stada är kontraindicerat för patienter som behandlas MAO-hämmare och patienter som står på antidepressiva medel som påverkar noradrenerg transmission (t.ex. tricykliska antidepressiva medel och mianserin), (se avsnitt 4.3). Tricykliska antidepressiva medel kan avtrubba det okulära hypotensiva svaret på Brinzolamide/Brimonidine Stada.

Försiktighet rekommenderas på grund av risken för en additiv eller förstärkande effekt med CNS-depressiva medel (t.ex. alkohol, barbiturater, opiater, sedativa eller anestetika).

Inga data är tillgängliga om nivån av cirkulerande katekolaminer efter administrering av brinzolamid + brimonidin.

Försiktighet rekommenderas emellertid för patienter som tar läkemedel som kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer (t.ex. klorpromazin, metylfenidat, reserpin, serotonin-norepinefrin-återupptagshämmare).

Alfaadrenerga agonister (t.ex. brimonidintartrat), som klass, kan reducera puls och blodtryck. Efter administrering av brinzolamid + brimonidin observerades små sänkningar av blodtrycket hos vissa patienter. Försiktighet rekommenderas vid användning av läkemedel som t.ex. blodtryckssänkande medel och/eller hjärtglykosider samtidigt med Brinzolamide/Brimonidine Stada.

Försiktighet rekommenderas vid insättning (eller ändring av dosen) av konkomitanta systemiska läkemedel (oavsett läkemedelsform) som kan interagera med α -adrenerga agonister eller störa deras aktivitet, dvs. agonister eller antagonister av den adrenerga receptorn (t.ex. isoprenalin, prazosin).

Brinzolamid är en karbanhydrashämmare som absorberas systemiskt även om den tillförs lokalt. Syrabasstörningar har rapporterats med orala karbanhydrashämmare. Risken för interaktioner ska beaktas hos patienter som får Brinzolamide/Brimonidine Stada.

Det finns risk för en additiv effekt till de kända systemeffekterna av karbanhydrashämmare hos patienter som får perorala karbanhydrashämmare och topiskt brinzolamid. Samtidig administrering av Brinzolamide/Brimonidine Stada och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Följande cytokrom P450-isoenzymer ansvarar för metabolismen av brinzolamid: CYP3A4 (primär), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9. Man kan förvänta sig att CYP3A4-hämmare som ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir och troleandomycin hämmar metabolismen av brinzolamid via CYP3A4. Om CYP3A4-hämmare ges samtidigt som brinzolamid ska försiktighet iakttas. Ackumulation av brinzolamid är dock osannolik då brinzolamid huvudsakligen utsöndras renalt. Brinzolamid hämmar inte cytokrom P450-isoenzymer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml ögondroppar, suspension hos gravida kvinnor.

Efter systemisk administrering (givet oralt via sond), var brinzolamid inte teratogent hos råttor och kaniner. Djurstudier med peroralt brimonidin visar inga direkta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. I djurstudier passerade brimonidin placentan och kom in i fostercirkulationen i begränsad omfattning (se avsnitt 5.3). Brinzolamide/Brimonidine Stada rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om topikalt brinzolamid + brimonidin utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att minimala nivåer av brinzolamid utsöndras i modersmjolk efter oral administrering. Brimonidin som administreras oralt utsöndras i bröstmjolk. Brinzolamide/Brimonidine Stada ska inte användas av kvinnor som ammar.

Fertilitet

Icke-kliniska data visar inga effekter av brinzolamid eller brimonidin på fertilitet. Det finns inga data om effekten av topikal okulär administrering av brinzolamid + brimonidin på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Brinzolamide/Brimonidine Stada har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Brinzolamide/Brimonidine Stada kan orsaka yrsel, trötthet och/eller dåsighet, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Tillfällig dimsyn eller andra synstörningar kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om dimsyn uppträder vid instillationen ska patienten vänta med att framföra fordon eller använda maskiner tills synen klarnat.

Orala karbanhydrashämmare kan hos äldre försämra förmågan att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

I kliniska provningar med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml ögondroppar, suspension doserat två gånger dagligen var de vanligaste biverkningarna okulär hyperemi och okulära reaktioner av allergisk typ vilka uppkom hos cirka 6–7 % av patienterna, och dysgeusi (bitter eller ovanlig smak i munnen efter instillation) vilket uppkom hos cirka 3 % av patienterna.

Biverkningslista i tabellform

Nedanstående biverkningar har rapporterats under kliniska studier med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml ögondroppar, suspension doserat två gånger dagligen samt under kliniska studier och övervakning efter godkännandet för försäljning med de enskilda komponenterna brinzolamid och brimonidin. Biverkningarna klassificeras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga: nasofaryngit ² , faryngit ² , sinuit ² Ingen känd frekvens: rinit ²
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: minskat antal röda blodkroppar ² , ökad halt klorid i blod ²
Immunsystemet	Mindre vanliga: överkänslighet ³
Psykiska störningar	Mindre vanliga: apati ² , depression ^{2,3} , sänkt stämningsläge ² , insomni ¹ , minskad sexualdrift ² , mardrömmar ² , nervositet ²
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: somnolens ¹ , yrsel ³ , dysgeusi ¹ Mindre vanliga: huvudvärk ¹ , motorisk dysfunktion ² , amnesi ² , nedsatt minne ² , parestesi ² Mycket sällsynta: synkope ³ Ingen känd frekvens: tremor ² , hypoestesi ² , ageusi ²
Ögon	Vanliga: ögonallergi ¹ , keratit ¹ , ögonsmärta ¹ , obehag i ögonen ¹ , dimsyn ¹ , onormal syn ³ , okulär hyperemi ¹ , konjunktival blekning ³ Mindre vanliga: korneal erosion ¹ , kornealt ödem ² , blefarit ¹ , korneala fällningar (keratitprecipitat) ¹ , konjunktival störning (papiller) ¹ , fotofobi ¹ , fotopsi ² , ögonsvullnad ² , ögonlocksödem ¹ , konjunktivalt ödem ¹ , ögontorrhet ¹ , utsöndring från ögat ¹ , nedsatt synskärpa ² , ökat tårflöde ¹ , pterygium ² , erytem på ögonlocket ¹ , meibomianit ² , diplopi ² , bländning ² , hypoestesi i ögat ² , skleral pigmentering ² , subkonjunktival cysta ² , onormal känsel i ögat ¹ , astenopi ¹ Mycket sällsynta: uveit ³ , mios ³ Ingen känd frekvens: synstörningar ² , madaros ²
Öron och balansorgan	Mindre vanliga: vertigo ¹ , tinnitus ²
Hjärtat	Mindre vanliga: hjärt-lungproblem ² , angina pectoris ² , arytm ³ , palpitationer ^{2,3} , oregelbundna hjärtslag ² , bradykardi ^{2,3} , takykardi ³
Blodkärl	Mindre vanliga: hypotoni ¹ Mycket sällsynta: hypertoni ³
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga: dyspné ² , bronkial hyperaktivitet ² , faryngolaryngeal smärta ² , svalgtorrhet ¹ , hosta ² , epistaxis ² , tilltäppning i övre luftvägarna ² , nästäppa ¹ , rinorré ² , svalgirritation ² , nästorrhet ¹ , postnasalt dropp ¹ , nysning ² Ingen känd frekvens: astma ²
Magtarmkanalen	Vanliga: muntorrhet ¹ Mindre vanliga: dyspepsi ¹ , esofagit ² , bukobehag ¹ , diarré ² , kräkning ² , illamående ² , frekventa tarmtömningar ² , flatulens ² , oral hypoestesi ² , oral parestesi ¹
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens: onormala resultat på leverfunktionstest ²
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga: kontaktdermatit ¹ , urtikaria ² , utslag ² , makulopapulära utslag ² , generaliserad klåda ² , alopeci ² , stram hud ² Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4), ansiktsödem ³ , dermatit ^{2,3} , erytem ^{2,3}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga: ryggsmärta ² , muskelspasmer ² , myalgi ² Ingen känd frekvens: artralgi ² , smärta i extremitet ²
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga: njursmärta ² Ingen känd frekvens: pollakiuri ²
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga: erektil dysfunktion ²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga: smärta ² , obehag i bröstet ² , onormal känsla ² , nervositet ² , irritabilitet ² , läkemedelsrester ¹ Ingen känd frekvens: bröstsmärta ² , perifera ödem ^{2,3}

¹ biverkning som observerats med brinzolamid/brimonidin

² ytterligare biverkning som observerats vid monoterapi med brinzolamid

³ ytterligare biverkning som observerats vid monoterapi med brimonidin

Beskrivning av utvalda biverkningar

Dysgeusi var den vanligast förekommande systemiska biverkningen förknippad med behandling med brinzolamid + brimonidin (3,4 %). Den orsakas troligen av passage av ögondropparna till nasofarynx via den nasolakrimala kanalen och anses främst bero på brinzolamidkomponenten i Brinzolamide/Brimonidine Stada. Nasolakrimal ocklusion eller försiktigt slutande av ögonlocket efter instillationen kan minska förekomsten av denna biverkan (se avsnitt 4.2).

Brinzolamide/Brimonidine Stada innehåller brinzolamid, som är en karbanhydrashämmare av sulfonamidtyp, vilken absorberas systemiskt. Gastrointestinala, centralnervösa, hematologiska, renala och metabola effekter förknippas vanligen med systemiska karbanhydrashämmare. Samma typ av biverkningar som hänförs till perorala karbanhydrashämmare kan förekomma även vid topikal tillförsel.

Biverkningar som brukar associeras med brimonidinkomponenten i Brinzolamide/Brimonidine Stada inkluderar utvecklingen av ögonreaktioner av allergisk typ, trötthet och/eller dåsighet och muntorrhet. Användningen av brimonidin har associerats med minimala blodtryckssänkningar. Vissa patienter som doserades med brinzolamid + brimonidin fick blodtryckssänkningar liknande de som sågs vid användningen av brimonidin som monoterapi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid en överdos av Brinzolamide/Brimonidine Stada bör behandlingen inriktas på symtomen och vara stödjande. Fria luftvägar ska upprätthållas hos patienten.

På grund av brinzolamidkomponenten i Brinzolamide/ Brimonidine Stada kan elektrolytobalans, utveckling av acidosis och möjligen effekter på nervsystemet uppkomma. Serumelektrolytnivåer (särskilt kalium) och pH-nivån i blodet ska mätas.

Det finns mycket begränsad information om oavsiktligt intag av brimonidinkomponenten i Brinzolamide/Brimonidine Stada för vuxna. Hittills är den enda rapporterade biverkningen hypotoni. Det rapporterades att den hypotensiva episoden följdes av hypertoni som en rebound-effekt.

Perorala överdoser av andra alfa-2-agonister har rapporterats ge symtom som hypotoni, asteni, kräkning, letargi, sederig, bradykardi, arytmier, mios, apné, hypotoni, hypotermi, andningsdepression och krampanfall.

Pediatrisk population

Allvarliga biverkningar hos barn efter oavsiktligt intag av brimonidinkomponenten i brinzolamid + brimonidin har rapporterats. Patienterna fick symtom på CNS-depression, i typfallet tillfällig koma eller låg medvetandegrad, letargi, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, blekhet,

andningsdepression och apné, och måste läggas in för intensivvård med intubation när det var indicerat. Alla patienter rapporterades ha tillfrisknat helt, oftast inom 6–24 timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, medel vid glaukom samt miotika.
ATC-kod: S01EC54

Verkningsmekanism

Brinzolamid/Brimonidine Stada innehåller två aktiva substanser: brinzolamid och brimonidintartrat. Dessa två komponenter sänker det intraokulära trycket (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom (OAG) och okulär hypertoni (OHT) genom att undertrycka bildandet av kammarvatten från strålkroppen i ögat. Även om både brinzolamid och brimonidin sänker IOP genom att undertrycka bildandet av kammarvatten, är deras verkningsmekanismer olika.

Brinzolamid verkar genom att hämma enzymet karbanhydras (CA-II) i det ciliära epitelet, vilket minskar bildandet av bikarbonatjoner med följd att transporten av natrium och vätska genom det ciliära epitelet minskar. Detta leder i sin tur till att bildandet av kammarvatten minskar. Brimonidin, en alfa-2-adrenerg agonist, hämmar enzymet adenylatcyklas och undertrycker det cAMP-beroende bildandet av kammarvatten. Dessutom leder administrering av brimonidin till en ökning av det uveosklerala utflödet.

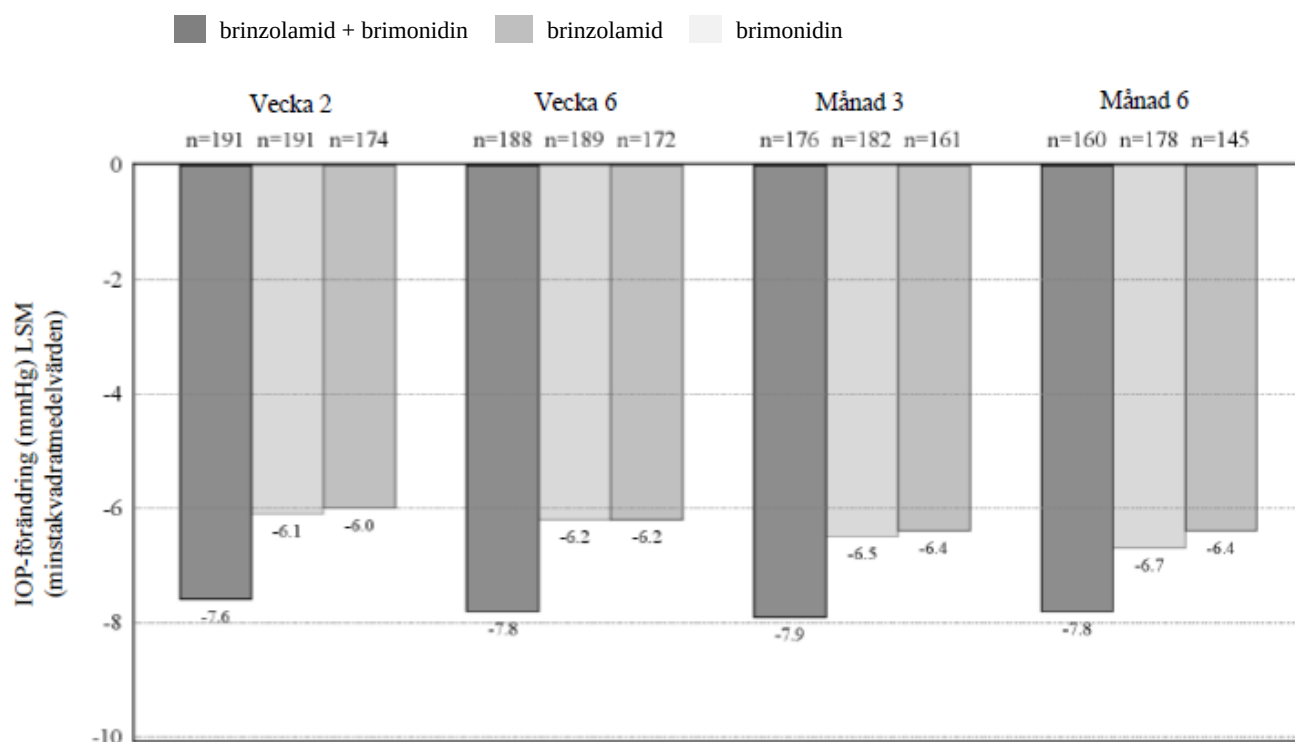
Farmakodynamisk effekt

Klinisk effekt och säkerhet

Monoterapi

I en 6-månaders, kontrollerad klinisk studie med bidrag av olika element, på 560 patienter med öppenvinkelglaukom (inklusive pseudoexfoliation eller pigmentspridningskomponent) och/eller okulär hypertoni vilka, enligt prövarens åsikt, var otillräckligt kontrollerade med monoterapi eller redan stod på flera IOP-sänkande läkemedel, och vilka hade ett vid baslinjen genomsnittligt diurnalt IOP på 26 mmHg, var den genomsnittliga diurnala IOP-sänkande effekten av brinzolamid + brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml doserat två gånger dagligen cirka 8 mmHg. Statistiskt överlägsna sänkningar av genomsnittligt diurnalt IOP observerades med brinzolamid + brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml jämfört med brinzolamid 10 mg/ml eller brimonidin 2 mg/ml som doserades två gånger dagligen vid alla besök under hela studien (bild 1).

Bild 1 Genomsnittliga diurnal (9.00, +2 timmar, +7 timmar) IOP-förändring från baslinjen (mmHg) – Studie med bidrag av olika element



^aMinstakvadratmedelvärden är erhållna från en statistisk modell som gäller för studiekliniken, skiktet för baslinje-IOP kl. 9.00, och korrelerade IOP-mätningar för en och samma patient. Alla behandlingsdifferenser (brinzolamid + brimonidin mot enskilda komponenter) var statistiskt signifikanta med $p=0,0001$ eller lägre.

Genomsnittliga IOP-sänkningar från baslinjen vid varje tidpunkt vid varje besök var större med brinzolamid + brimonidin (6 till 9 mmHg) än monoterapi med antingen brinzolamid (5 till 7 mmHg) eller brimonidin (4 till 7 mmHg). Genomsnittliga procentuella IOP-sänkningar från baslinjen med brinzolamid + brimonidin varierade mellan 23 och 34 %. Procentandelarna av patienter med ett IOP-värde under 18 mmHg var större i brinzolamid + brimonidin-gruppen än i brinzolamidgruppen vid 11 av 12 mätningar till och med månad 6 och större i brinzolamid + brimonidin-gruppen än i brimonidingruppen vid alla 12 mätningar till och med månad 6. Vid tidpunkten + 2 timmar (tidpunkten som motsvarade effektmaxvärdet på morgonen) för det primära effektbesöket vid månad 3, var procentandelen patienter med ett IOP under 18 mmHg 68,8 % i brinzolamid + brimonidin-gruppen, 42,3 % i brinzolamid-gruppen och 44,0 % i brimonidin-gruppen.

I en 6-månaders, kontrollerad, klinisk non-inferiority-studie på 890 patienter med öppenvinkelglaukom (inklusive pseudoexfoliation eller pigmentspridningskomponent) och/eller okulär hypertoni vilka, enligt prövarens åsikt, var otillräckligt kontrollerade med monoterapi eller redan stod på flera IOP-sänkande läkemedel, och vilka hade ett vid baslinjen genomsnittligt diurnalt IOP på 26 till 27 mmHg, påvisades non-inferiority för brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml jämfört med samtidig dosering av brinzolamid 10 mg/ml + brimonidin 2 mg/ml vid alla besök under hela studien med hänsyn till den genomsnittliga diurnala IOP-sänkningen från baslinjen (tabell 1).

Tabell 1 Jämförelse av förändring av genomsnittligt diurnalt IOP (mmHg) från baslinjen – non-inferiority-studie

Besök	brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml Genomsnitt ^a	brinzolamid/brimonidin Genomsnitt ^a	Differens Genomsnitt ^a (95 % CI)
Vecka 2	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4; 0,3)

Vecka 6	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4; 0,2)
Månad 3	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Månad 6	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3; 0,4)
^a Minstakvadratmedelvärden är erhållna från en statistisk modell som gäller för studiekliniken, skiktet för baslinje-IOP kl. 9.00, och korrelerade IOP-mätningar för en och samma patient			

Genomsnittliga IOP-sänkningar från baslinjen vid varje tidpunkt vid varje besök med brinzolamid/brimonidin eller de enskilda komponenterna som administrerades samtidigt var likartade (7 till 10 mmHg). Genomsnittliga procentuella IOP-sänkningar från baslinjen med brinzolamid/brimonidin varierade mellan 25 och 37 %. Procentandelarna patienter med ett IOP-värde under 18 mmHg var likartade mellan studiebesöken för samma tidpunkt till och med månad 6 i grupperna med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml och brinzolamid + brimonidin. Vid tidpunkten + 2 timmar (tidpunkten som motsvarade effektmaxvärdet på morgonen) för det primära effektbesöket vid månad 3, var procentandelen patienter med ett IOP under 18 mmHg 71,6 % i båda studiegrupperna.

Tilläggsterapi

Kliniska data för brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml som tillägg till prostaglandinanaloger (PGA) visade överlägsen IOP-sänkande effekt av brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml + PGA jämfört med enbart PGA. I studien CQVJ499A2401 visade brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml + PGA (dvs travoprost, latanoprost eller bimatoprost) överlägsen IOP-sänkande effekt från baslinjen jämfört med placebo + PGA efter 6 veckors behandling, där skillnaden i modelljusterad genomsnittlig förändring från baslinjen i diurnalt IOP var -3,44 mmHg (95% CI, -4,2, -2,7; p-värde <0,001).

Kliniska data för brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml som tillägg till travoprost-timolol maleat ögondroppar med fast doskombination visade också överlägsen IOP-sänkande effekt av brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml + travoprost-timolol maleat jämfört med enbart travoprost-timolol maleat. I studien CQVJ499A2402 visade brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml + travoprost-timololmaleat ögondroppar överlägsen IOP-sänkande effekt från baslinjen jämfört med placebo + travoprost-timolol maleat efter 6 veckors behandling, där skillnaden i modelljusterad genomsnittlig förändring från baslinjen i diurnalt IOP var -2,15 mmHg (95% CI, -2,8, -1,5; p-värde <0,001).

Säkerhetsprofilen för brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml i tilläggsterapi var liknande den som observerades med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml monoterapi.

Det finns inga effekt- och säkerhetsdata för tilläggsterapi längre än 6 veckor.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av glaukom och okulär hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Brinzolamid absorberas genom hornhinnan efter topikal okulär administrering. Substansen absorberas även i den systemiska cirkulationen där den binds starkt till karbanhydras i röda blodceller (RBC). Plasmakoncentrationerna är mycket låga. Elimineringshalveringstiden i helblod är förlängd (>100 dagar) hos människor på grund av bindningen till karbanhydras i RBC.

Brimonidin absorberas snabbt i ögat efter topikal administrering. Hos kaniner nåddes maximala okulära koncentrationer på mindre än en timme i de flesta fall. Maximala plasmakoncentrationer hos

människa är <1 ng/ml vilket uppnås inom <1 timme. Plasmakoncentrationerna minskar med en halveringstid på cirka 2–3 timmar. Det sker ingen ackumulering under kronisk administrering.

I en topikal okulär klinisk studie där man jämförde den systemiska farmakokinetiken för brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml administrerat två eller tre gånger dagligen, med brinzolamid och brimonidin, administrerat individuellt med användning av samma två doseringar, var farmakokinetiken för brinzolamid och N-desetylbrinzolamid vid steady state i helblod likartad mellan kombinationsprodukten och brinzolamid som administrerades ensamt.

På samma sätt var farmakokinetiken för brimonidin från kombinationsprodukten i plasma vid steady state likartad med den som observerades för brimonidin administrerat ensamt med undantag av gruppen som behandlades med brinzolamid/brimonidin två gånger dagligen. För denna grupp var genomsnittlig $AUC_{0-12 \text{ timmar}}$ cirka 25 % lägre än den för brimonidin ensamt som administrerades två gånger dagligen.

Distribution

Studier på kaniner visade att maximala okulära koncentrationer av brinzolamid efter topikal administrering finns i de främre vävnaderna som hornhinnan, konjunktivan, kammarvattnet och irisstrålkroppen. Retention i ögonvävnader är förlängd på grund av bindning till karbanhydras. Brinzolamid binds måttligt (cirka 60 %) till humana plasmaproteiner.

Brimonidin uppvisar affinitet för pigmenterade ögonvävnader, särskilt iris-strålkroppen, på grund av dess kända melaninbindande egenskaper. Kliniska och icke-kliniska säkerhetsdata visar emellertid att det är väl tolererat och säkert under kronisk administrering.

Metabolism

Brinzolamid metaboliseras av hepatiska cytokrom P450-isozymer, specifikt CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9. Den primära metaboliten är N-desetylbrinzolamid följt av metaboliterna N-desmetoxypropyl och O-desmetyl liksom en N-propionsyraanalog som bildas genom oxidering av N-propylsidokedjan av O-desmetylbrinzolamid. Brinzolamid och N-desetylbrinzolamid hämmar inte cytokrom P450-isoenzymen vid koncentrationer som är minst 100 gånger större än maximala systemiska nivåer.

Brimonidin metaboliseras i stor omfattning av hepatiskt aldehydoxidaser med bildande av 2-oxobrimonidin, 3-oxobrimonidin och 2,3-dioxobrimonidin som de främsta metaboliterna. Oxidativ klyvning av imidazolinringen till 5-brom-6-guanidinkinoxalin har också observerats.

Eliminering

Brinzolamid elimineras främst oförändrat i urin. Hos människor stod urinärt brinzolamid och N-desetylbrinzolamid för cirka 60 respektive 6 % av dosen. Data från råttor visade viss biliär utsöndring (cirka 30 %), främst som metaboliter.

Brimonidin elimineras främst i urinen som metaboliter. Hos råttor och apor stod urinära metaboliter för 60 till 75 % av perorala eller intravenösa doser.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för brinzolamid är till sin natur icke-linjär på grund av mättnadsbar bindning till karbanhydras i helblod och olika vävnader. Steady state-exponering ökar inte på dosproportionellt sätt.

Däremot uppvisar brimonidin linjär farmakokinetik över det kliniskt terapeutiska dosintervallet.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Brinzolamide/Brimonidine Stada är avsett för lokal verkan i ögat. Bedömning av human okulär exponering vid effektiva doser är inte genomförbar. Det farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållandet hos människor för IOP-sänkning har inte fastställts.

Övriga särskilda populationer

Studier för att fastställa effekter av ålder, etnisk tillhörighet samt nedsatt njur- eller leverfunktion har inte utförts med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml. En studie av brinzolamid på japanska jämfört med icke-japanska försökspersoner visade likartad systemisk farmakokinetik mellan de två grupperna. I en studie av brinzolamid på patienter med nedsatt njurfunktion påvisades en ökning på 1,6 till 2,8 gånger i den systemiska exponeringen för brinzolamid och N-desetylbrinzolamid mellan personer med normal respektive måttligt nedsatt njurfunktion.

Denna ökning i RBC-koncentrationerna av substansrelaterade material vid steady state hämmade inte aktiviteten hos RBC-karbanhydras till nivåer som associeras med systemiska biverkningar.

Kombinationsprodukten rekommenderas emellertid inte för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

C_{max} , AUC och elimineringshalveringstiden för brimonidin är likartade hos äldre (> 65 år) personer jämfört med unga vuxna. Effekterna av nedsatt njur- och leverfunktion på den systemiska farmakokinetiken för brimonidin har inte utvärderats. Med tanke på den låga systemiska exponeringen för brimonidin efter topikal okulär administrering, förväntas inte ändringar i plasmaexponering vara kliniskt relevanta.

Pediatrik population

Den systemiska farmakokinetiken för brinzolamid och brimonidin, var för sig eller i kombination, har inte studerats på barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Brinzolamid

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid engångsdos, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Effekter i icke-kliniska studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala exponeringen för människa, vilket indikerar föga relevans för klinisk användning. Studier av utvecklingstoxicitet på kanin med orala doser av brinzolamid upp till 6 mg/kg/dag (261 gånger den rekommenderade dagliga kliniska dosen 23 mikrog/kg/dag) visade inga effekter på fosterutveckling trots toxiska effekter på mödrarna. Hos råttor medförde doser på 18 mg/kg/dag (783 gånger den rekommenderade dagliga kliniska dosen), men inte 6 mg/kg/dag, en lätt försämrad benbildning i skalle och bröstbenssegment hos foster. Dessa fynd associerades med metabolisk acidosis med reducerad viktökning hos honorna och en viktnedgång hos fostren. Dosrelaterade minskningar av fosterviktarna sågs hos ungar till mödrar som gavs 2 till 18 mg/kg/dag. Under laktation var den biverkningsfria nivån hos avkomman 5 mg/kg/dag.

Brimonidin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid (50 % lösning)
Propylenglykol (E1520)
Karbomer 974P
Borsyra (E284)
Natriumklorid
Tyloxapol
Saltsyra och/eller natriumhydroxid (för att justera pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.
I öppnad flaska: 4 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml vit flaska av LDPE (polyeten med låg densitet) med en vit droppspets av LDPE och ett vitt lock av HDPE (polyeten med hög densitet)/LDPE med säkerhetsförsegling. Flaskan innehåller 5 ml vit till benvit homogen suspension.

Kartong innehållande 1 flaska eller 3 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63650

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-11-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-23