

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml suspensiota sisältää 10 mg brintsolamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 ml suspensiota sisältää 0,15 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, suspensio.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen homogeeninen suspensio, pH 7,3-7,7 ja osmolaliteetti 250-300 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Brinzolamide Accord on tarkoitettu alentamaan aikuispotilaiden kohonnutta silmänsisäistä painetta:

- okulaarihypertensiossa
- avokulmaglaukoomassa

joko yksinään, elleivät beetasalpaajat tehoa tai niitä ei voida käyttää, tai yhdessä beetasalpaajien tai prostaglandiiniainalogien kanssa (ks. myös kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksinään käytettynä tai muuhun lääkkeeseen yhdistettynä Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspension annostus on yksi tippa sairaan silmän (silmien) silmäluomipussiin kahdesti päivässä. Joillekin potilaille on enemmän hyötyä yhdestä tipasta kolmesti päivässä.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen iäkkäille potilaille.

Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Brintsolamidia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eikä niitä siksi suositella tällaisille potilaille.

Brintsolamidia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), tai potilailla, joilla on hyperkloreeminen asidoosi. Koska

brintsolamidi ja sen pääasiallinen metaboliitti erittyvät ensisijaisesti munuaisteitse. Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio. on vasta-aiheinen tällaisille potilaille (ks. myös kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio -silmatippojen turvallisuutta ja tehoa 0–17-vuotiaiden imeväisten, lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1. Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio -silmatippoja ei suositella käytettäväksi imeväisille, lapsille ja nuorille.

Antotapa

Silmän pinnalle.

Nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomen kevyttä sulkemista tipan tipputtamisen jälkeen suositellaan. Tämä voi vähentää silmän kautta annosteltavan lääkityksen systeemistä imeytymistä ja vähentää systeemisiä haittavaikutuksia.

Potilaita on neuvottava ravistamaan pulloa hyvin ennen käyttöä. Jos avaamisen yhteydessä irtoava sinettirengas on löysällä korkin poistamisen jälkeen, se on irrotettava ennen valmisteen käyttämistä.

Tippapullon kärjen ja suspensio kontaminoitumisen estämiseksi lääkettä annosteltaessa on varottava koskettamasta silmäluomia, silmäluomia ympäröiviä alueita ja muita pintoja lääkepullon tippakärjellä. Potilasta on opastettava pitämään pullo hyvin suljettuna, kun pulloa ei käytetä.

Siirryttäessä toisesta paikallisesti annettavasta glaukoomalääkkeestä brintsolamidisilmätippoihin toinen lääkitys lopetetaan ja brintsolamidi-hoito aloitetaan seuraavana päivänä.

Jos samanaikaisesti käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti annettavaa silmälääkettä, eri lääkkeiden antamisen välillä on pidettävä vähintään 5 minuutin tauko. Silmävoiteet on annosteltava viimeiseksi.

Jos annos unohdetaan ottaa, hoitoa tulee jatkaa tipputtamalla seuraava annos suunnitelman mukaisesti. Annos ei saa ylittää yhtä tippaa 3 kertaa vuorokaudessa hoidettavaa silmää kohti.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu yliherkkyys sulfonamideille (ks. myös kohta 4.4).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Hyperkloreeminen asidoosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemiset vaikutukset

Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio on hiilihappoanhydraasin sulfonamidistäjä ja se imeytyy systeemisesti myös paikallisesti annosteltaessa. Sulfonamideille tyypillisiä haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (**SJS**) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (**TEN**), voi esiintyä myös paikallisessa käytössä. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista ja ihoreaktioita on seurattava tarkasti. Valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos vakavia reaktioita tai yliherkkyyttä ilmenee.

Happo-emästasyyrimien häiriöitä on raportoitu oraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käytön yhteydessä. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla munuaisten vajaatoiminnan riski mahdollisen metabolisen asidoosin vuoksi (ks. kohta 4.2).

Brintsolamidia ei ole tutkittu ennenaikaisesti syntyneillä (ennen 36. raskausviikkoa syntyneillä) tai alle yhden viikon ikäisillä vauvoilla. Potilaille, joilla on kypsytön munuaistiehyt tai munuaistiehyen poikkeavuuksia, brintsolamidia saa mahdollisen metabolisen asidoosin riskin vuoksi antaa vasta sitten, kun hyöty-haittasuhde on arvioitu huolellisesti.

Oraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät voivat huonontaa potilaiden kykyä suoriutua valppautta ja/tai fyysistä koordinaatiota vaativista tehtävistä. Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio imeytyy systeemisesti, minkä vuoksi tämä vaikutus voi ilmetä paikallisen annostelun yhteydessä.

Muiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö

Suun kautta otettavan hiilihappoanhydraasin estäjän ja brinzolamidisilmätippojen samanaikainen käyttö saattaa voimistaa hiilihappoanhydraasin eston tunnettuja systeemivaikutuksia. Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio -silmitippojen ja suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasin estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, eikä sitä suositella (ks. myös kohta 4.5).

Brintsolamidia arvioitiin alkujaan yhteiskäytössä timololin kanssa glaukooman lisähoitona. Lisäksi brinzolamidin silmänpainetta alentavaa vaikutusta on tutkittu lisähoitona prostaglandiiniainalogi travoprostin kanssa. Brintsolamidin käytöstä yhdessä travoprostin kanssa ei ole saatavana pitkän aikavälin tutkimustietoja (ks. myös kohta 5.1).

Kokemukset ovat vähäisiä brintsolamidin käytöstä pseudoekfoliatiivista glaukoomaa tai pigmentaariglaukoomaa sairastavilla potilailla. Näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta ja silmänpainetta (IOP) on seurattava huolella. Brintsolamidisilmätippoja ei ole tutkittu ahdaskulmaglaukoomaa sairastavilla potilailla eikä sen käyttöä suositella näillä potilailla.

Brintsolamidin mahdollista osuutta sarveiskalvon endoteelin toimintaan ei ole tutkittu potilailla, joiden sarveiskalvot eivät ole normaalit (erityisesti potilailla, joiden endoteelisolumäärä on matala). Erityisesti piilolinsejä käyttäviä potilaita ei ole tutkittu ja näiden potilaiden huolellista seurantaan suositellaan brintsolamidia käytettäessä, koska hiilihappoanhydraasin estäjät voivat vaikuttaa sarveiskalvon hydraatioon ja piilolinssien käyttö saattaa vahingoittaa sarveiskalvoa. Suositellaan tarkkaan seuranta, jos potilaalla on heikentynyt sarveiskalvo, esimerkiksi diabeteksen tai sarveiskalvodystrofian vuoksi.

Silmätipoissa säilytysaineena yleisesti käytetyn bentsalkoniumkloridin on ilmoitettu aiheuttavan punktuaalista keratopatiaa ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Koska Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio sisältää bentsalkoniumkloridia, huolellinen seuranta on tarpeen käytettäessä tippoja usein tai pitkään kuivasilmäisillä potilailla tai tiloissa, joissa sarveiskalvo ei ole normaali.

Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio -silmitippojen käyttöä ei ole tutkittu piilolinsejä käyttävillä potilailla. Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio sisältää bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja jonka tiedetään värjäävän pehmeitä piilolinsejä. Kosketusta pehmeisiin piilolinseihin tulisi välttää. Potilaita on neuvottava poistamaan piilolinssit ennen Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio annostelua ja odottamaan vähintään 15 minuuttia silmitippojen tiputtamisen jälkeen, ennen kuin piilolinssit asetetaan takaisin silmiin.

Brintsolamidihoidon keskeyttämistä seuraavia mahdollisia kimmovastevaikutuksia ei ole tutkittu; silmänpainetta alentavan vaikutuksen odotetaan kestävän 5-7 päivää.

Pediatriset potilaat

Brintsolamidisilmätippojen turvallisuutta ja tehoa 0-17-vuotiaiden imeväisten, lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, eikä niitä suositella käytettäväksi vauvoille, lapsille ja nuorille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio -valmisteella ei ole tehty spesifisiä interaktiotutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa brintsolamidia käytettiin samanaikaisesti prostaglandiini-analogien ja timololisilmätippojen kanssa, eikä todettu merkkejä haitallisista yhteisvaikutuksista. Brintsolamidivalmisteen ja mioottien tai adrenergisten agonistien yhteyttä glaukooman yhdistelmähoidossa ei ole selvitetty.

Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio on hiilihappoanhydraasin estäjä ja imeytyy systeemisesti myös paikallisesti käytettäessä. Happo-emästasapainon häiriöitä on raportoitu oraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käytön yhteydessä. Yhteisvaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, jotka saavat Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio -silmitippoja.

Brintsolamidin metaboloitumisesta vastaavia sytokromi P-450-isoentsyymejä ovat mm. CYP3A4 (pääasiallinen), CYP2A6, CYP2C8 ja CYP2C9. CYP3A4:n estäjät, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, klotrimatsoli, ritonaviiri ja troleandomysiini, estävät todennäköisesti CYP3A4-isoentsyymin välityksellä tapahtuvaa brintsolamidin metaboloitumista. Varovaisuutta on syytä noudattaa, mikäli potilaalle annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiä. Brintsolamidin kumuloituminen on kuitenkin epätodennäköistä, koska eliminoituminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Brintsolamidi ei ole sytokromi-P450-isoentsyymien estäjä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa tai on vain vähän tietoa silmään annettavan brintsolamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta systeemisen antamisen jälkeen (ks. myös kohta 5.3).

Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio -silmitippojen käyttöä ei suositella raskauden aikana, eikä niitä pidä antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö brintsolamidi/ metaboliitit ihmisen rintamaitoon silmään annon jälkeen. Eläinkokeissa on havaittu, että hyvin pieniä määriä brintsolamidia erittyy rintamaitoon suun kautta annon jälkeen.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Brintsolamidilla tehdyissä eläinkokeissa ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen. Brintsolamidin paikallisen silmään antamisen vaikutuksia ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio -silmitipoilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tilapäinen näön hämärtyminen tai muut näköaistin häiriöt voivat heikentää potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita (ks. myös kohta 4.8). Jos näkö hämärtyy tippoja silmään tiputettaessa, potilaan tulee odottaa näön kirkastumista, ennen kuin ajaa autoa tai käyttää koneita.

Oraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät voivat huonontaa potilaiden kykyä suoriutua valppautta ja/tai fyysistä koordinaatiota vaativista tehtävistä (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa yli 2 732 potilasta sai Brinzolamide Accord 10 mg/ml silmätipat, suspensio -silmätippoja joko yksinään tai yhdessä 5 mg/ml timololimaleaatin kanssa, yleisimmät raportoidut hoitoon liittyneet haittavaikutukset olivat makuhäiriö (kitkerä tai epätavallinen maku, ks. kuvaus tuonnempana) (6,0 %) sekä muutamia sekunteja tai minuutteja kestävä ohimenevä näön hämärtyminen tippojen tiputtamisen jälkeen (5,4 %) (ks. myös kohta 4.7).

Haittavaikutustaulukko

Brinzolamidin 10 mg/ml -silmätippasuspension käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia, ja niiden esiintyvyys luokitellaan seuraavalla, yleisesti sovitulla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Tiedot haittavaikutuksista on kerätty kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

Elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus (MedDRA-termi, v.15.1)
Infektiot	<u>Melko harvinainen</u> : nenänielun tulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus <u>Tuntematon</u> : nuha
Veri ja imukudos	<u>Melko harvinainen</u> : pienentynyt punasolumäärä, suurentunut veren kloridipitoisuus
Immuunijärjestelmä	<u>Tuntematon</u> : yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Tuntematon</u> : heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	<u>Melko harvinainen</u> : apatia, masennus, masentunut mieliala, libido vähentynyt, painajaiset, hermostuneisuus <u>Harvinainen</u> : unettomuus
Hermosto	<u>Melko harvinainen</u> : liikehäiriö, amnesia, huimaus, parestesia, päänsärky <u>Harvinainen</u> : muistin heikkeneminen, uneliaisuus <u>Tuntematon</u> : vapina, alentunut tuntoaistimus-herkkyys, makuaistin puute
Silmät	<u>Yleinen</u> : näön hämärtyminen, silmä-ärsytys, silmäkipu, rikan tunne silmässä, silmien verestys <u>Melko harvinainen</u> : sarveiskalvon eroosio, sarveiskalvotulehdus, keratitis punctata, keratopatia, hiukkaskerrostumat silmässä, sarveiskalvon värjäytyminen, sarveiskalvoepiteelin puutos, sarveiskalvoepiteelin häiriö, luomitulehdus, silmän kutina, sidekalvotulehdus, silmän turvotus, Meibomin rauhasen tulehdus, häikäisy, valonarkuus, silmän kuivuminen, allerginen sidekalvotulehdus, siipikalvo, kovakalvon pigmentaatio, astenopia, epämiellyttävä tunne silmässä, epänormaali tunne silmässä, keratoconjunctivitis sicca,

	<p>sidekalvonalainen rakkula, sidekalvon verestys, silmäluomen kutina, silmän vuotaminen, silmäluomen reunan karstoittuminen, lisääntynyt kyyneleritys</p> <p><u>Harvinainen</u>: sarveiskalvon turvotus, kahtena näkeminen, heikentynyt näöntarkkuus, fotopsia, silmän hypoestesia, periorbitaalinen turvotus, silmänpaineen nousu, suurentunut näköhermon nystyn kuopan ja näköhermon nystyn välinen suhde</p> <p><u>Tuntematon</u>: sarveiskalvon häiriö, näköhäiriö, silmäallergia, silmäripsien menetys, silmäluomen häiriö, silmäluomen punoitus</p>
Kuulo ja tasapainoelin	<p><u>Harvinainen</u>: tinnitus</p> <p><u>Tuntematon</u>: tasapainohäiriö</p>
Sydän	<p><u>Melko harvinainen</u>: kardiorespiratorinen vajuus, bradykardia, sydämentykytys</p> <p><u>Harvinainen</u>: rasitusrintakipu, epäsäännöllinen syke</p> <p><u>Tuntematon</u>: rytmihäiriö, tiheälyöntisyys, hypertensio, verenpaineen nousu, verenpaineen lasku, nopeutunut syke</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><u>Melko harvinainen</u>: hengenahdistus, nenäverenvuoto, suunielun kipu, nielun ja kurkunpään kipu, kurkun ärsytys, takaniehän limaisuus, erite nenästä, aivastelu</p> <p><u>Harvinainen</u>: keuhkoputkien hyperreaktiivisuus, ylähengitysteiden tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus, yskä, nenän kuivuminen</p> <p><u>Tuntematon</u>: astma</p>
Ruoansulatuselimistö	<p><u>Yleinen</u>: makuhäiriö</p> <p><u>Melko harvinainen</u>: ruokatorvitulehdus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, ylävatsan kipu, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, epämiellyttävä tunne mahassa, ilmavaivat, tiheää suolen toimintaa, maha-suolikanavan häiriö, alentunut tuntoaistimus suussa, aistimuksen vääristymä suussa, suun kuivuminen</p>
Maksa ja sappi	<p><u>Tuntematon</u>: poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset</p>
Iho ja ihonalainen kudokset	<p><u>Melko harvinainen</u>: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihon kireyden tunne</p> <p><u>Harvinainen</u>: nokkosrokko, hiustenlähtö, yleistynyt kutina</p> <p><u>Tuntematon</u>: ihotulehdus, punoitus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (ks. kohta 4.4)</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p><u>Melko harvinainen</u>: selkäkipu, lihaskouristus, lihaskipu</p> <p><u>Tuntematon</u>: nivelkipu, raajakipu</p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><u>Melko harvinainen</u>: munuaiskipu</p> <p><u>Tuntematon</u>: tiheä virtsaamisen tarve</p>
Sukupuolielimet ja rinnat	<p><u>Melko harvinainen</u>: erektiohäiriö</p>

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Melko harvinainen</u> : kipu, rintakipu, uupumus, poikkeava olo <u>Harvinainen</u> : rintakipu, rauhaton olo, heikkous, ärtyneisyys <u>Tuntematon</u> : perifeerinen turvotus, huonovointisuus
Vammat ja myrkytykset sekä toimenpidekomplikaatiot	<u>Melko harvinainen</u> : vierasesine silmässä

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Makuhäiriö (kitkerä tai epätavallinen maku suussa tippojen annostelun jälkeen) oli yleisin brintsolamidin käyttöön liittynyt systeeminen haittavaikutus kliinisissä tutkimuksissa. Sen aiheuttaa todennäköisesti silmatippojen pääsy kyynelkanavan kautta nenänieluun. Kyynelkanavan sulkeminen tai silmäluomien kevyt sulkeminen tiputuksen jälkeen saattaa vähentää tämän haittavaikutuksen esiintymistä (ks. myös kohta 4.2).

Brinzolamide Accord on sulfonamidi ja hiilihappoanhydraasin estäjä, joka imeytyy systeemisesti. Ruoansulatuskanavaan ja hermostoon kohdistuvat vaikutukset, hematologiset vaikutukset sekä munuais- ja aineenvaihduntavaikutukset liittyvät yleisesti systeemisiin hiilihappoanhydraasin estäjiin. Samanlaisia haittavaikutuksia, jotka johtuvat oraalista hiilihappoanhydraasin estäjistä, voi ilmetä paikallisen annostelun yhteydessä.

Brintsolamidivalmisteen ja travoprostin yhdistelmähoidossa ei ole havaittu odottamattomia haittavaikutuksia. Yhdistelmähoidossa ilmenneet havaitut haittavaikutukset on havaittu kullakin aktiivisella aineella annetun hoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Pienissä, lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa noin 12,5 %:lla pediatriasta potilaista havaittiin ilmenevän haittavaikutuksia, joista suurin osa oli paikallisia, ei-vaikkeitä silmään kohdistuvia haittavaikutuksia, joita olivat muun muassa sidekalvon verekkyy, silmän ärsytys, silmän vuotaminen ja lisääntynyt kyynelvuoto (ks. myös kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Hoito on oireenmukaista ja tukihoidoa. Elektrolyyttitasapainon häiriöitä, asidoosia ja mahdollisesti hermostollisia vaikutuksia voi esiintyä. Seerumin elektrolyyttipitoisuuksia (erityisesti kalium) ja veren pH-arvoa on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja miootit, hiilihappoanhydraasin estäjät.
ATC-koodi: S01EC04

Vaikutusmekanismi

Hiilihappoanhydraasi (CA) on monissa elimistön kudoksissa, mm. silmässä, esiintyvä entsyymi. Hiilihappoanhydraasi katalysoi palautuvan reaktion, jossa tapahtuu hiilidioksidin hydraatio ja hiilihapon dehydraatio.

Hiilihappoanhydraasin esto silmän processus ciliariksissa vähentää kammionesteen eritystä, todennäköisesti hidastamalla bikarbonaatti-ionien muodostumista, jolloin natriumin ja nesteen kuljetus vähenee. Tämän seurauksena silmänpaine laskee. Kohonnut silmänpaine on suuri riskitekijä näköhermovaurion ja glaukooman aiheuttaman näkökenttäpuutoksen patogeneesissa. Brintsolamidi on hiilihappoanhydraasi II:n (CA-II), silmässä esiintyvän vallitsevan iso-entsyymin, estäjä. Sen IC_{50} *in vitro* on 3,2 nM ja K_i 0,13 nM CA-II:ta vastaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Brintsolamidin silmänpainetta alentavaa vaikutusta tutkittiin yhdistelmähoitona prostaglandiini-analogi travoprostin kanssa. 4 viikon mittaisen travoprosti-hoidon jälkeen potilaat, joiden silmänpaine oli ≥ 19 mmHg, jaettiin sattumanvaraisesti kahteen ryhmään, joille annettiin lisälääkityksenä brintsolamidia tai timololia. Brintsolamidia saaneella ryhmällä keskimääräinen silmänpaine laski 3,2-3,4 mmHg ja timololia saaneella ryhmällä 3,2-4,2 mmHg. Brintsolamidi/travoprosti-ryhmissä esiintyi keskimääräistä enemmän lieviä silmän haittavaikutuksia, pääasiassa paikalliseen ärsytykseen liittyviä. Vaikutukset olivat vähäisiä eivätkä ne vaikuttaneet tutkimusten kokonaiskeskeytymäärään (ks. myös kohta 4.8).

Brintsolamidivalmisteella tehtiin kliininen tutkimus 32 alle 6-vuotiaalla lapsipotilaalla, joilla oli diagnosoitu glaukooma tai kohonnut silmänpaine. Osa potilaista sai silmänpainelääkitystä ensimmäistä kertaa, osa sai jo jotain muuta silmänpainetta alentavaa lääkitystä. Potilaiden, jotka jo olivat saaneet silmänpainelääkitystä, tuli keskeyttää kyseinen lääkitys vasta sitten, kun brintsolamidi aloitettiin ainoana lääkityksenä.

Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet silmänpainetta alentavaa lääkitystä (10 potilasta), havaittiin vastaavanlainen brintsolamidivalmisteen teho kuin aikuisilla eli silmänpaineen keskimääräinen lasku lähtöarvosta oli jopa 5 mmHg. Silmänpainetta alentavaa lääkitystä saavilla potilailla (22 potilasta) havaittiin silmänpaineen vähäistä keskimääräistä nousua lähtötilanteesta brintsolamidiryhmässä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Paikallisesti annettu brintsolamidi imeytyy systeemiseen verenkiertoon.

Jakautuminen

Koska brintsolamidi on voimakkaasti CA-II-hakuinen, se jakautuu laajasti punasoluihin, ja sen puoliintumisaika veressä on pitkä (keskimäärin 24 viikkoa).

Biotransformaatio

Ihmisillä muodostuu metaboliittina N-desetyylibrintsolamidia, joka niin ikään sitoutuu CA:han ja kumuloituu punasoluihin. Tämä metaboliitti sitoutuu pääasiassa CA-I:een brintsolamidin läsnäollessa. Plasmassa sekä brintsolamidin että N-desetyylibrintsolamidin pitoisuudet ovat pienet ja yleensä alle määritysrajan ($< 7,5$ ng/ml).

Aine ei sitoudu kovin laajasti plasman proteiineihin (n. 60 %).

Eliminaatio

Brintsolamidi eliminoituu pääasiallisesti erittymällä munuaisten kautta (noin 60 %). Noin 20 % annoksesta on todettu virtsassa metaboliittina. Brintsolamidi ja N-desetyylibrintsolamidi ovat pääasialliset komponentit virtsassa, ja lisäksi esiintyy hyvin pieniä määriä N-desmetoksypropyyli- ja O-desmetyylimetaboliitteja.

Farmakokineettinen tutkimus

Terveet vapaaehtoiset koehenkilöt saivat oraalista farmakokinetiikkaa koskevassa tutkimuksessa 1 mg:n brintsolamidikapseleita kahdesti päivässä 32 viikon ajan ja punasolujen CA-aktiivisuus mitattiin systeemisen CA:n eston asteen arvioimiseksi.

Punasolujen CA-II:n brintsolamidisaturaatio saavutettiin 4 viikossa (pitoisuus punasoluissa n. 20 µM). N-desetyylibrintsolamidi kumuloitui punasoluihin vakiintuen 20-28 viikossa tasolle 6-30 µM. Punasolujen kokonais-CA-aktiivisuuden esto vakaassa tilassa oli n. 70-75 %.

Koehenkilöt, joilla oli keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-60 ml/min), saivat 1 mg brintsolamidia kahdesti päivässä oraalisesti 54 viikon ajan. Brintsolamidin pitoisuus punasoluissa oli n. 20-40 µM neljänteen hoitoviikkoon mennessä. Vakaassa tilassa brintsolamidin ja sen metaboliitin pitoisuudet punasoluissa olivat 22,0-46,1 ja 17,1-88,6 µM.

N-desetyylibrintsolamidipitoisuudet punasoluissa kohosivat ja punasolujen kokonais-CA-aktiivisuus väheni kreatiinipuhdistuman vähentyessä, mutta brintsolamidipitoisuudet punasoluissa ja CA-II aktiivisuus pysyivät ennallaan. Koehenkilöillä, joilla oli vaikein munuaisten vajaatoiminta, kokonais-CA-aktiivisuuden esto oli suurempi, vaikka se oli vähäisempi kuin 90 % vakaassa tilassa.

Paikallista annostelua koskevassa tutkimuksessa vakaassa tilassa brintsolamidin pitoisuudet punasoluissa olivat samanlaiset kuin oraalista annostelua koskevassa tutkimuksessa, mutta N-desetyylibrintsolamidin pitoisuudet olivat pienemmät. Hiilihappoanhydraasin aktiivisuus oli n. 40-70 % ennen annostelua mitatusta aktiivisuudesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kehitystoksisuustutkimukset kaniineilla, jotka saivat oraalisesti brintsolamidia aina 6 mg/kg/vrk saakka (125-kertainen annos verrattuna ihmiselle suositeltuun oftalmiseen annokseen), eivät tuoneet esiin vaikutusta sikiön kehitykseen huolimatta merkittävästä emoon kohdistuvasta toksisuudesta. Samanlaiset tutkimukset rotilla aiheuttivat lievää kallon luutumisen heikkenemistä ja sikiön rintalastan kehityshäiriöitä emoilla, jotka saivat brintsolamidia 18 mg/kg/vrk (375-kertainen annos verrattuna ihmiselle suositeltuun oftalmiseen annokseen). Annos 6 mg/kg/vrk ei aiheuttanut vastaavaa. Nämä tulokset saatiin annoksilla, jotka aiheuttivat metabolista asidoosia, johon liittyi emojen ruumiinpainon lisääntymisen vähenemistä ja sikiön painon vähenemistä. Annokseen liittyvää sikiön painon vähenemistä havaittiin kantavilla emoilla, jotka saivat brintsolamidia oraalisesti, alkaen lievästi painon vähenemisestä (noin 5-6 %) annoksella 2 mg/kg/vrk lähes 14 %:iin annoksella 18 mg/kg/vrk. Jälkeläisille imetyksen aikana haitaton annostus (NAEL) oli 5 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi,
Mannitoli (E421),

Karbomeeri,
Dinatriumedetaatti,
Natriumkloridi,
Puhdistettu vesi,
Kloorivetyhappo/natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen),

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.
4 viikkoa pakkauksen avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko (pakkausko)

Primääripakkaus on 10 ml:n pienitiheyksisestä polyeteenistä (LDPE) valmistettu pullo, jossa on 5 ml suspensiota, LDPE-tiputin ja korkeatiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu turvasuljettu kierrekorkki.

Pakkausko:
Pahvipakkaus, jossa on 1 tai 3 pulloa.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37128

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.12.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.08.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brinzolamide Accord 10 mg/ml ögondroppar, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml suspension innehåller 10 mg brinzolamid.

Hjälpämne med känd effekt

En ml suspension innehåller 0,15 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, suspension.

En vit till benvit homogen suspension, med pH 7,3-7,7 och osmolalitet 250-300 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Brinzolamide Accord är avsett för sänkning av förhöjt intraokulärt tryck vid:

- okulär hypertension
- öppenvinkelglaukom

som monoterapi till vuxna patienter som inte svarat på betablockerare eller till vuxna patienter för vilka betablockerare är kontraindicerade, eller som tilläggsterapi till betablockerare eller prostaglandinanaloger (se även avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

När Brinzolamide Accord används som monoterapi eller tilläggsterapi är dosen en droppe i konjunktivalsäcken i det/de påverkade ögat/ögonen två gånger dagligen. Vissa patienter kan svara bättre på en droppe tre gånger dagligen.

Särskilda populationer

Äldre

Någon dosjustering är inte nödvändig till äldre patienter.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Brinzolamid har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte till sådana patienter.

Brinzolamid har inte studerats på patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eller på patienter med hyperkloremisk acidosis. Eftersom brinzolamid och dess huvudmetabolit främst utsöndras av njurarna är Brinzolamid Accord kontraindicerat till dessa patienter (se även avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för brinzolamid hos spädbarn, barn och ungdomar i åldern 0 till 17 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1. Brinzolamid rekommenderas inte till spädbarn, barn eller ungdomar.

Administreringssätt

Okulär användning.

Nasolakrimal ocklusion eller försiktig slutning av ögonlocken efter instillation rekommenderas. Detta kan minska den systemiska absorptionen av läkemedel som tillförs som ögondroppar och medför en minskning av de systemiska biverkningarna.

Instruera patienten att skaka flaskan väl före användning. Om säkerhetsförslutningen är lös när locket har öppnats ska det tas bort innan produkten används.

För att förhindra förorening av droppspetsen och suspensionen måste försiktighet iakttagas, så att inte flaskans droppspets kommer i kontakt med ögonlocken, omgivande områden eller andra ytor. Instruera patienten att hålla flaskan ordentligt stängd när den inte används.

När brinzolamid ersätter ett annat lokalt administrerat glaukommedel, ska det andra medlet utsättas varefter behandlingen med brinzolamid påbörjas dagen efter.

Om mer än ett lokalt administrerat ögonläkemedel används, ska läkemedlen ges med minst 5 minuter mellan doseringarna. Ögonsalvor ska användas sist.

Om en dos missas ska behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat. Dosen ska inte överskrida en droppe i de(t) sjuka ögat (ögonen) tre gånger dagligen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd överkänslighet mot sulfonamider (se även avsnitt 4.4).
- Gravt nedsatt njurfunktion.
- Hyperkloremisk acidosis.

4.4 Varningar och försiktighet

Systemiska effekter

Brinzolamid Accord är en karbanhydrashämmare av sulfonamidtyp, som även vid lokal tillförelse 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 brinzolamid omedelbart sättas ut.

Syra-basrubbingar har rapporterats med orala karbanhydrashämmare. Använd med försiktighet till patienter med risk för nedsatt njurfunktion på grund av den möjliga risken för metabolisk acidosis (se avsnitt 4.2).

Brinzolamid har inte studerats på för tidigt födda barn (före graviditetsvecka 36) eller barn yngre än 1 vecka. Patienter med signifikant renal tubulär omognad eller avvikelse bör endast erhålla brinzolamid efter noggrann avvägning av risk kontra nytta på grund av risken för metabolisk acidosis.

Perorala karbanhydrashämmare kan försämra förmågan att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination. Brinzolamide Accord absorberas systemiskt och därför kan denna effekt uppstå vid topikal administrering.

Samtidig behandling

Det finns risk för en additiv effekt till de kända systemiska effekterna av karbanhydrashämmare hos patienter som erhåller perorala karbanhydrashämmare och brinzolamid. Samtidig tillförsel av Brinzolamide Accord och perorala karbanhydrashämmare har inte studerats och rekommenderas inte (se även avsnitt 4.5).

Brinzolamid utvärderades primärt vid samtidig behandling med timolol som tilläggsterapi vid glaukom. Den trycksänkande effekten av brinzolamid har dessutom studerats vid samtidig tillförsel av prostaglandinanalogen travoprost. Det föreligger inga uppgifter om långtidstillförsel av brinzolamid tillsammans med travoprost (se avsnitt 5.1).

Erfarenheten av behandling med brinzolamid till patienter med pseudoexfoliativt glaukom och pigmentglaukom är begränsad. Försiktighet bör iakttas vid behandling av dessa patienter och noggrann övervakning av det intraokulära trycket (IOP) rekommenderas. Brinzolamid har inte studerats på patienter med trångvinkelglaukom och rekommenderas inte för användning till dessa patienter.

Den eventuella påverkan 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 bör därför följas noggrant under behandling med brinzolamid eftersom karbanhydrashämmare kan påverka korneal hydrering, och användning av kontaktlinser kan öka risken med avseende på kornea. Noggrann övervakning av patienter med skadad kornea, såsom patienter med diabetes mellitus eller korneala dystrofier, rekommenderas.

Bensalkoniumklorid, som ofta används som konserveringsmedel i ögonpreparat, har rapporterats orsaka punktuell keratopati och/eller toxisk ulcerös keratopati. Eftersom Brinzolamide Accord innehåller bensalkoniumklorid krävs noggranna kontroller vid frekvent eller långvarigt bruk hos patienter med torra ögon eller vid tillstånd där kornea kan påverkas.

Brinzolamide Accord har inte studerats på patienter som använder kontaktlinser. Brinzolamide Accord innehåller bensalkoniumklorid som kan orsaka ögonirritation och missfärga mjuka kontaktlinser. Kontakt med mjuka kontaktlinser måste undvikas. Patienterna ska därför instrueras att ta ut eventuella kontaktlinser innan Brinzolamide Accord instilleras samt vänta minst 15 minuter efter instillationen innan kontaktlinserna sätts in igen.

Möjliga rebound-effekter efter avslutad behandling med brinzolamid har inte studerats; den trycksänkande effekten förväntas kvarstå i 5-7 dagar.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för brinzolamid för spädbarn, barn och ungdomar i åldern 0 till 17 år har inte fastställts och användning rekommenderas inte till spädbarn, barn eller ungdomar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Särskilda interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts med Brinzolamide Accord.

I kliniska studier användes brinzolamid tillsammans med ögonpreparat innehållande prostaglandinanaloger och timolol utan att några interaktioner sågs. Kombination av brinzolamid med miotika eller adrenergika har inte utvärderats som tilläggsterapi vid glaukom.

Brinzolamide Accord är en karbanhydrashämmare som absorberas systemiskt även om den tillförs lokalt. Syra-basförändringar har rapporterats efter behandling med perorala karbanhydrashämmare. Risken för interaktioner ska beaktas hos patienter som erhåller Brinzolamide Accord.

De cytokrom P-450-isoenzymer som ansvarar för metabolismen av brinzolamid innefattar CYP3A4 (huvudsakligen), CYP2A6, CYP2C8 och CYP2C9. CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir och troleandomycin kan förväntas hämma metabolismen av brinzolamid via CYP3A4. Om CYP3A4-hämmare ges samtidigt som brinzolamid bör försiktighet iakttas. Ackumulering av brinzolamid är dock osannolik då brinzolamid huvudsakligen utsöndras renalt. Brinzolamid hämmar inte cytokrom P-450-isoenzymer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av oftalmiskt brinzolamid i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk administrering (se även avsnitt 5.3).

Brinzolamide Accord rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om brinzolamid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk efter lokal administrering i ögonen. Djurstudier har visat utsöndring av minimala nivåer av brinzolamid i bröstmjolk efter oral administrering.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Brinzolamide Accord efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier med brinzolamid visade ingen effekt på fertilitet. Inga studier har utförts för att utvärdera effekten på human fertilitet av lokal administrering av brinzolamid i ögonen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Brinzolamid har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Övergående dimsyn eller andra synstörningar kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se även avsnitt 4.8). Om dimsyn uppträder vid instillationen måste patienten vänta med att framföra fordon och använda maskiner tills synen klarnat.

Perorala karbanhydrashämmare kan försämra förmågan att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination (se även avsnitt 4.4 och avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier omfattande mer än 2 732 patienter behandlade med brinzolamid som monoterapi eller som tilläggsterapi till timololmaleat 5 mg/ml var de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna: dysgeusi (6,0 %) (bitter eller ovanlig smak; se beskrivning nedan) och övergående dimsyn (5,4 %) i samband med tillförseln. Dimsynen varade från några sekunder till några minuter (se även avsnitt 4.7).

Biverkningslista i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats med brinzolamid ögon droppar, suspension och klassificeras i enlighet med 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). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningarna har hämtats från kliniska prövningar och spontana rapporter efter godkännandet.

Organsystemklass	MedDRA-term (version 15.1)
Infektioner och infestationer	<u>Mindre vanliga</u> : nasofaryngit, faryngit, sinusit <u>Ingen känd frekvens</u> : rinit
Blodet och lymfsystemet	<u>Mindre vanliga</u> : minskat antal röda blodkroppar, förhöjd halt klorid i blod
Immunsystemet	<u>Ingen känd frekvens</u> : överkänslighet
Metabolism och nutrition	<u>Ingen känd frekvens</u> : nedsatt aptit
Psykiska störningar	<u>Mindre vanliga</u> : apati, depression, nedstämdhet, minskad libido, mardrömmar, nervositet <u>Sällsynta</u> : insomni
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mindre vanliga</u> : motorisk dysfunktion, amnesi, yrsel, parestesi, huvudvärk <u>Sällsynta</u> : minnesförsämring, somnolens <u>Ingen känd frekvens</u> : tremor, hypoestesi, ageusi
Ögon	<u>Vanliga</u> : dimsyn, ögonirritation, ögonsmärta, känsla av främmande kropp i ögat, ögonhyperemi <u>Mindre vanliga</u> : korneal erosion, keratit, punktuell keratit, keratopati, precipitat, korneal missfärgning, kornealepiteldefekt, kornealepitelrubbing, blefarit, ögonklåda, konjunktivit, ögonsvullnad, meibomianit, bländning, fotofobi, torra ögon, allergisk konjunktivit, pterygium, skleral pigmentering, astenopi, ögonbesvär, onormal känsla i ögat, keratoconjunctivitis sicca, subkonjunktival cista, konjunktival hyperemi, ögonlocksklåda, avsöndring från ögat, krustor på ögonlocken, ökad tårbildning <u>Sällsynta</u> : kornealödem, diplopi, nedsatt synskärpa, fotopsi, ögonhypoestesi, periorbitala ödem, förhöjt intraokulärt tryck, ökat cup/disk-förhållande i synnerven <u>Ingen känd frekvens</u> : korneal sjukdom, synstörning, ögonallergi, madaros, ögonlockssjukdom, ögonlockserytem
Öron och balansorgan	<u>Sällsynta</u> : tinnitus <u>Ingen känd frekvens</u> : vertigo

Hjärtat	<u>Mindre vanliga:</u> hjärt-lungproblem, bradykardi, hjärtklappning <u>Sällsynta:</u> angina pectoris, oregelbunden hjärtfrekvens <u>Ingen känd frekvens:</u> arytm, takykardi, hypertoni, förhöjt blodtryck, sänkt blodtryck, ökad hjärtfrekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mindre vanliga:</u> dyspné, epistaxis, orofaryngeal smärta, faryngolaryngeal smärta, irritation i halsen, övre luftvägssyndrom med hosta, rinorré, nysning <u>Sällsynta:</u> bronkial hyperreaktivitet, obstruktion i övre luftvägarna, täppta bihål, nästäppa, hosta, nasal torrhet <u>Ingen känd frekvens:</u> astma
Magtarmkanalen	<u>Vanliga:</u> dysgeusi <u>Mindre vanliga:</u> esofagit, diarré, illamående, kräkningar, dyspepsi, smärta i övre delen av buken, bukobehag, magobehag, flatulens, ökad tarmtömningsfrekvens, gastrointestinala besvär, oral hypoestesi, oral parestesi, muntorrhet
Lever och gallvägar	<u>Ingen känd frekvens:</u> onormala resultat på leverfunktionstest
Hud och subkutan vävnad	<u>Mindre vanliga:</u> utslag, makulopapulära utslag, stramande hud <u>Sällsynta:</u> urtikaria, alopeci, generaliserad klåda <u>Ingen känd frekvens:</u> dermatit, erytem, Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletal systemet och bindväv	<u>Mindre vanliga:</u> ryggsmärta, muskelspasm, myalgi <u>Ingen känd frekvens:</u> artralgi, smärta i extremitet
Njurar och urinvägar	<u>Mindre vanliga:</u> njursmärta <u>Ingen känd frekvens:</u> pollakiuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<u>Mindre vanliga:</u> erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mindre vanliga:</u> smärta, obehag i bröstkorgen, trötthet, onormal känsla <u>Sällsynta:</u> bröstsmärta, känsla av nervositet, asteni, irritabilitet <u>Ingen känd frekvens:</u> perifert ödem, sjukdomskänsla
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	<u>Mindre vanliga:</u> främmande kropp i öga

Beskrivning av selekterade biverkningar

Dysgeusi (bitter eller ovanlig smak i munnen efter tillförelse) var den vanligast förekommande systemiska biverkningen i samband med behandling med brinzolamid under de kliniska studierna. Förändringen orsakas troligen av passage av ögondropparna till nasofarynx via den nasolakrimala kanalen. Nasolakrimal ocklusion eller försiktigt slutande av ögonen efter instillationen kan minska incidensen av denna biverkan (se även avsnitt 4.2).

Brinzolamid Accord är en karbanhydrashämmare av sulfonamidtyp, som 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.

Inga oväntade biverkningar har observerats med brinzolamid använt i kombination med travoprost. Biverkningarna vid kombinationsterapi har förekommit med de aktiva substanserna var för sig.

Pediatrisk population

I små kortvariga kliniska prövningar fick ungefär 12,5 % av de pediatrika patienterna biverkningar. Huvuddelen av dessa var lokala, icke allvarliga ögonreaktioner såsom konjunktival hyperemi, ögonirritation, ögonavsöndring och ökad lakrimation (se även avsnitt 5.1).

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 till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Behandling av överdosering bör vara symptomatisk och understödande. Elektrolytobalans, utveckling av acidosis och möjligen effekter på nervsystemet kan förekomma. Serumelektrolytnivåer (särskilt kalium) och pH-nivån i blod ska mätas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom samt miotika, karbanhydrashämmare. ATC-kod: S01EC04.

Verkningsmekanism

Karbanhydras (CA) är ett enzym som återfinns i många vävnader i kroppen, inklusive ögat. Karbanhydras katalyserar den reversibla reaktionen där koldioxid hydreras och karbonsyra dehydreras.

Hämning av karbanhydras i de ciliära processerna i ögat minskar utflödet av kammarvatten, troligen genom att försena bildningen av bikarbonatjoner med följd att transporten av natrium och vätska minskar. Effekten av detta blir en minskning av det intraokulära trycket (IOP), som är en viktig riskfaktor för skador på synnerven och synfältsbortfall orsakat av glaukom. Brinzolamid är en hämmare av karbanhydras II (CA-II), det dominerande isoenzymet i ögat, med en IC₅₀ på 3,2 nM in vitro och en K_i på 0,13 nM mot CA-II.

Klinisk effekt och säkerhet

Den IOP-sänkande effekten av brinzolamid vid tilläggsterapi med prostaglandinanalogen travoprost har studerats. Efter en 4 veckors initial terapi med travoprost randomiserades patienter med IOP \geq 19 mmHg till att erhålla tilläggsterapi med brinzolamid eller timolol. För brinzolamid erhöles en

ytterligare sänkning av dygnsmedeltrycket på 3,2 till 3,4 mmHg och motsvarande sänkning med timolol var 3,2 till 4,2 mmHg. En högre incidens av icke allvarliga ögonbiverkningar, huvudsakligen lokalirritation, sågs i grupperna som erhöll brinzolamid/travoprost. Biverkningarna var lindriga och påverkade inte andelen patienter som avbröt studien (se även avsnitt 4.8).

En klinisk prövning utfördes med brinzolamid på 32 pediatrika patienter under 6 år diagnostiserade med glaukom eller okulär hypertension. Några patienter erhöll trycksänkande behandling för första gången, medan andra stod på annan trycksänkande behandling. De som tidigare behandlats med trycksänkande läkemedel behövde inte avbryta denna behandling förrän monoterapi med brinzolamid satts in.

Bland de patienter som erhöll trycksänkande läkemedel för första gången (10 patienter) liknade effekten av brinzolamid den som setts hos vuxna, med intraokulära trycksänkningar på upp till 5 mmHg från utgångsvärdet. Bland de patienter som stod på behandling med topikala trycksänkande läkemedel sedan tidigare (22 patienter), ökade genomsnittligt IOP något jämfört med utgångsvärdet i brinzolamidgruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter lokal tillförsel i ögat absorberas brinzolamid systemiskt.

Distribution

Beroende på sin höga affinitet till CA-II distribueras brinzolamid i hög grad till de röda blodkropparna (RBK) och uppvisar lång halveringstid i helblod (medelvärde cirka 24 veckor).

Metabolism

Hos människa bildas metaboliten N-desetylbrinzolamid; även denna binds till CA och ackumuleras i RBK. Denna metabolit binds i huvudsak till CA-I i närvaro av brinzolamid. I plasma återfinns både brinzolamid och N-desetylbrinzolamid i låga koncentrationer, ofta under detektionsgränsen (<7,5 ng/ml).

Bindningen till plasmaproteiner är inte stor (ungefär 60 %).

Eliminering

Brinzolamid elimineras huvudsakligen genom renal utsöndring (ungefär 60 %). Cirka 20 % av dosen återfinns i urinen i form av metaboliter. Brinzolamid och N-desetylbrinzolamid är de huvudsakliga substanserna som återfinns i urin tillsammans med spårmängder (<1 %) av N-desmetoxipropyl- och O-desmetylmeteroliter.

Farmakokinetisk studie

I en oral farmakokinetisk studie erhöll friska frivilliga kapslar med 1 mg brinzolamid två gånger dagligen i upp till 32 veckor, och CA-aktiviteten i RBK mättes för att utvärdera graden av systemisk CA-hämning.

Mättnad av CA-II med brinzolamid i RBK uppnåddes efter 4 veckor (koncentrationen i RBK var då cirka 20 μM). N-desetylbrinzolamid ackumulerades i RBK och nådde steady-state inom 20-28 veckor; koncentrationen varierade då mellan 6 och 30 μM . Hämmningen av total CA-aktivitet i RBK vid steady-state var cirka 70-75 %.

Personer med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30-60 ml/min) erhöll 1 mg brinzolamid två gånger dagligen oralt i upp till 54 veckor. Efter 4 veckors behandling var koncentrationen av brinzolamid i RBK cirka 20-40 μM . Vid steady-state var koncentrationerna av brinzolamid och dess metabolit i RBK 22,0-46,1 μM respektive 17,1-88,6 μM .

Koncentrationerna av N-desetylbrinzolamid ökade och den totala CA-aktiviteten i RBK sjönk med minskande kreatininclearance, men koncentrationerna av brinzolamid i RBK och CA-II-aktiviteten förblev oförändrade. Hos personerna med den största njurfunktionsnedsättningen var hämningen av den totala CA-aktiviteten större även om den var lägre än 90 % vid steady-state.

I en topikal ögonstudie liknade brinzolamidkoncentrationerna i RBK vid steady-state de som uppmätts i den orala studien, medan nivåerna av N-desetylbrinzolamid var lägre. Karbanhydrasaktiviteten var cirka 40-70 % av nivåerna före tillförseln.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Toxikologiska utvecklingsstudier på kanin med perorala doser av brinzolamid upp till 6 mg/kg/dag (125 gånger den rekommenderade dosen i ögat till människa) gav inte någon effekt på fosterutvecklingen trots signifikant toxicitet för moderdjuret. Liknande studier på råttor resulterade i en något reducerad benbildning av skalle och bröstben hos foster till honor som erhållit en brinzolamiddos på 18 mg/kg/dag (375 gånger den rekommenderade dosen i ögat till människa) men inte vid 6 mg/kg/dag. Dessa fynd förekom vid doser som orsakade metabolisk acidosis med reducerad viktökning hos honorna och minskad fostervikt. Dosrelaterad minskning av fostervikten observerades på ungar till honor som erhållit brinzolamid oralt, från en liten reduktion (ca 5-6 %) vid 2 mg/kg/dag till nästan 14 % vid 18 mg/kg/dag. Under laktation var NOAEL (no adverse effect level) hos avkomman 5 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Mannitol (E421)
Karbomer
Dinatriumedetat
Natriumklorid
Renat vatten
Saltsyra/natriumhydroxid (för att justera pH)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.
4 veckor efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Primärförpackningen är en 10 ml flaska av lågdensitetspolyeten (LDPE) med LDPE-droppinsats och säkerhetsförseglat skruvlock av högdensitetspolyeten (HDPE) innehållande 5 ml suspension.

Förpackningsstorlekar:
kartong innehållande 1 eller 3 flaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37128

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.12.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.08.2023