

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brinzolamide/Brimonidine STADA 10 mg/ml + 2 mg/ml silmätipat, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml suspensiota sisältää 10 mg brinzolamidia ja 2 mg brimonidiinitartraattia, joka vastaa 1,3 mg:aa brimonidiinia.

Yksi tippa sisältää noin 0,36 mg brinzolamidia ja 0,07 mg brimonidiinitartraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml suspensiota sisältää 0,03 mg bentsalkoniumkloridia.

Yksi ml suspensiota sisältää 3 mg boorihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, suspensio (silmatipat).

Valkoinen tai lähes valkoinen homogeeninen suspensio, pH noin 6,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänsisäisen paineen alentaminen aikuispotilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio ja joilla monoterapia ei alenna silmänsisäistä painetta riittävästi (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttö aikuisille, iäkkäät mukaan lukien

Suosittelun annos on yksi tippa Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmatippoja kaksi kertaa vuorokaudessa hoidettavaan silmään.

Annoksen unohtuminen

Jos annos unohtuu, jatketaan hoitoa seuraavalla hoitosuunnitelman mukaisella annoksella.

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

Brinzolamidi/brimonidiini -yhdistelmää ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten varovaisuutta suositellaan tällaisten potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.4).

Brinzolamidi/brimonidiini -yhdistelmää ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), tai potilailla, joilla on hyperkloreminen asidoosi. Koska Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmatippojen brinzolamidi ja sen metaboliitti erittyvät ensisijaisesti munuaisteitse, Brinzolamide/Brimonidine Stada on vasta-aiheinen tällaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa 2–17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippojen käyttö on turvallisuussyistä vasta-aiheista kohonneen silmänsisäisen paineen alentamiseen vastasyntyneille ja alle 2-vuotiaille lapsille, joilla on avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio, eikä monoterapia alenna silmänsisäistä painetta riittävästi (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Silmän pinnalle.

Potilaita on opastettava ravistamaan pulloa hyvin ennen käyttöä.

Systeeminen imeytyminen vähenee käyttämällä nasolakrimaalista okklusiota ja pitämällä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Tippapullon kärjen ja pullossa olevan nesteen kontaminoitumisen estämiseksi on lääkettä annosteltaessa varottava koskettamasta silmäluomia, silmäluomia ympäröiviä alueita ja muita pintoja lääkepulleden tippakärjellä. Potilaita on kehoitettava sulkemaan pullo tiiviisti käytön jälkeen.

Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippoja voidaan käyttää samanaikaisesti muiden paikallisten silmlääkevalmisteiden kanssa silmänsisäisen paineen alentamiseksi. Jos käytössä on useita paikallisesti silmään annosteltavia lääkevalmisteita, valmisteiden annon välillä on oltava vähintään 5 minuutin aikaväli.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys sulfonamideille (ks. kohta 4.4).

Monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjähoitoa saavat potilaat (ks. kohta 4.5).

Noradrenergiseen transmissioon vaikuttavia masennuslääkkeitä (esim. trisyklisiä antidepressantteja ja mianseriinia) saavat potilaat (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on hyperkloreminen asidoosi.

Vastasyntyneet ja alle 2-vuotiaat lapset (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa injektiona. Potilaita on opastettava, että Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippoja ei saa niellä.

Silmään kohdistuvat vaikutukset

Brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmää ei ole tutkittu ahdaskulmaglaukoomaa sairastavilla potilailla, eikä sen käyttöä suositella näille potilaille.

Brintsolamidin mahdollista vaikutusta 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 seuranta suositellaan brintsolamidia käytettäessä, koska hiilihappoanhydraasin estäjät voivat vaikuttaa sarveiskalvon hydraatioon ja piilolinssien käyttö saattaa lisätä sarveiskalvon vahingoittumisen riskiä (ks. jäljempänä kohdasta ”Bentsalkoniumkloridi” lisää ohjeita piilolinssien käyttöön). Potilasta suositellaan seuraamaan tarkoin, jos potilaan sarveiskalvo on heikentynyt, esimerkiksi diabeteksen tai sarveiskalvodystrofian vuoksi.

Brimonidiinitartraatti voi aiheuttaa allergisia reaktioita silmissä. Jos allergisia reaktioita ilmenee, hoito on keskeytettävä. Brimonidiinitartraatin käytön yhteydessä on ilmoitettu ilmenneen viivästynyttä silmän yliherkkyyksireaktioita, ja joihinkin näistä on ilmoitettu liittyvän silmänpaineen nousua.

Brintsolamidi/brimonidiini -hoidon keskeyttämistä seuraavia mahdollisia vaikutuksia ei ole tutkittu. Vaikka brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmän silmänsisäistä painetta alentavan vaikutuksen kesto ei ole tutkittu, brintsolamidin silmänpainetta alentavan vaikutuksen uskotaan kestävänsä 5–7 vuorokautta. Brimonidiinin silmänsisäistä painetta alentava vaikutus voi kestää pidempään.

Systeemiset vaikutukset

Brinzolamide/Brimonidine Stada sisältää brintsolamidia, joka on hiilihappoanhydraasin sulfonamidestäjä, ja se imeytyy systeemisesti myös paikallisesti annosteltaessa. Sulfonamideille tyypillisiä haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, voi esiintyä myös paikallisessa käytössä. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista ja ihoreaktioita on seurattava tarkasti. Jos potilaalla ilmenee vakavia reaktioita tai yliherkkyyttä, Brinzolamide/Brimonidine Stada -valmisteen käyttö on lopetettava heti.

Sydän

Verenpaineen pienoista laskua havaittiin joillakin potilailla brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmän annostelun jälkeen. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmatippoja käytetään samanaikaisesti eräiden lääkevalmisteiden, kuten verenpainelääkkeiden ja/tai sydänglykosidien, kanssa tai potilaille, joilla on vaikea tai epävakaa ja hallitsematon sydän- ja verisuonisairaus (ks. kohta 4.5).

Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmatippoja on käytettävä varoen potilaille, joilla on masennus, aivoverisuonten tai sepelvaltimoiden vajaatoiminta, Raynaud'n oireyhtymä, ortostaattinen hypotensio tai verisuonten tukkotulehdus (thromboangiitis obliterans).

Happo-emästasyapainon häiriöt

Happo-emästasyapainon häiriöitä on ilmoitettu suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasin estäjien käytön yhteydessä. Brinzolamide/Brimonidine Stada sisältää brintsolamidia, joka on hiilihappoanhydraasin estäjä, ja se imeytyy systeemisesti myös paikallisesti annosteltaessa. Samanlaisia haittavaikutuksia kuin suun kautta otettavilla hiilihappoanhydraasin estäjillä (esim. happo-emästasyapainon häiriöitä) voi ilmetä paikallisen annostelun yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmatippoja on käytettävä mahdollisen metabolisen asidoosin riskin vuoksi varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminnan riski. Brinzolamide/Brimonidine Stada on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmää ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

Henkinen vireystila

Suun kautta otettavat hiilihappoanhydraasin estäjät saattavat heikentää iäkkäiden potilaiden kykyä suoriutua riittävää vireystilaa ja/tai fyysistä koordinaatiokykyä edellyttävistä tehtävistä. Brinzolamide/Brimonidine Stada imeytyy systeemisesti, minkä vuoksi tämä vaikutus voi ilmetä paikallisen annostelun yhteydessä (ks. kohta 4.7).

Pediatriset potilaat

Brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa 2–17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Brimonidiinin yliannostuksen oireita (mukaan lukien tajuttomuus, hypotensio, hypotonia, bradykardia, hypotermia, syanoosi ja apnea) on ilmoitettu ilmenneen vastasyntyneillä ja lapsilla, jotka ovat saaneet brimonidiinisilmätippoja osana synnyntäisen glaukooman lääkehoitoa. Brinzolamide/Brimonidine Stada -valmisteen käyttö on tästä syystä vasta-aiheista alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Hoitoa ei suositella 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille (erityisesti 2–7-vuotiaille ja/tai alle 20 kg painaville) mahdollisten keskushermostoon liittyvien haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.9).

Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi

Brinzolamide/Brimonidine Stada sisältää bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja jonka tiedetään värjäävän pehmeitä piilolinssiejä. Kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa on vältettävä. Potilaita on neuvottava ottamaan piilolinssit pois ennen Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippojen annostelua ja odottamaan vähintään 15 minuuttia annostelun jälkeen ennen piilolinssien laittamista takaisin silmiin.

Bentsalkoniumkloridin on ilmoitettu aiheuttaneen silmä-ärsytystä ja silmän kuivuuden oireita, ja sillä voi olla vaikutusta kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa kuivasilmäisiä potilaita ja potilaita, joiden sarveiskalvo on vaurioitunut. Potilaita tulee seurata pitkäaikaisen käytön yhteydessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmällä ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippojen käyttö on vasta-aiheista monoamiinioksidaasin estäjiä tai noradrenergiseen transmissioon vaikuttavia masennuslääkkeitä (esim. trisyklisiä antidepressantteja ja mianseriinia) saavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3). Trisykliset antidepressantit voivat heikentää Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippojen silmän hypotensiivistä vastetta.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippoja käytetään keskushermostoa lamauttavien aineiden (esim. alkoholi, barbituraatit, opiaatit, sedatiivit tai anesteetit) kanssa, koska ne voivat lisätä tai tehostaa toistensa vaikutusta.

Brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmän annostelun jälkeen verenkierrossa ilmenevien katekolamiinien pitoisuuksista ei ole tutkimustietoa.

On kuitenkin oltava varovainen, jos potilas saa lääkettä, joka voi vaikuttaa verenkierrossa esiintyvien amiinien, esim. klooripromatsiin, metyylyfenidaatin, reserpiinin sekä serotiniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien metaboliaan ja soluunottoon.

Alfa-adrenergiset agonistit (kuten brimonidiinitartraatti) voivat alentaa sykettä ja verenpainetta. Verenpaineen pienoista laskua havaittiin joillakin potilailla brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmän annostelun jälkeen. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippoja käytetään samanaikaisesti eräiden lääkevalmisteiden, kuten verenpainelääkkeiden ja/tai sydänglykosidien, kanssa.

On oltava varovainen, kun aletaan käyttää samanaikaisesti systeemistä lääkettä (tai sen annostusta muutetaan) (farmaseuttisesta lääkemuodosta riippumatta), jolla voi olla yhteisvaikutus α -adrenergisten agonistien kanssa tai joka voi vaikuttaa niiden aktiviteettiin. Näitä lääkkeitä ovat esim. adrenergisen reseptorin agonistit tai antagonistit, kuten isoprenaliini ja pratsosiini.

Brintsolamidi on hiilihappoanhydraasin estäjä ja imeytyy systeemisesti myös paikallisesti käytettynä. Hapto-emästäsapainon häiriötä on ilmoitettu suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasin estäjien

käytön yhteydessä. Yhteisvaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon Brinzolamide/Brimonidine Stada -hoitoa saavilla potilailla.

Suun kautta otettavan hiilihappoanhydraasin estäjän ja paikallisen brintsolamidin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa hiilihappoanhydraasin eston tunnettuja systeemisiä vaikutuksia. Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippojen ja suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasin estäjien yhteiskäyttöä ei suositella.

Brintsolamidin metaboloitumisesta vastaavia sytokromi-P-450-isoentsyymejä ovat mm. CYP3A4 (pääasiallinen), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9. CYP3A4:n estäjät, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, klotrimatsoli, ritonaviiri ja troleandomysiini, estävät todennäköisesti CYP3A4-isoentsyymien 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 tietoja tai on vain vähän tietoja brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml -silmätippojen käytöstä raskaana oleville naisille.

Brintsolamidi ei ollut teratogeeninen systeemisesti (suun kautta) annettuna rotilla ja kaneilla.

Suun kautta otettavalla brimonidiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei todettu suoria haitallisia lisääntymistoksisia vaikutuksia. Eläinkokeissa brimonidiini läpäisi istukan ja pääsi jossakin määrin sikiön verenkiertoon (ks. kohta 5.3). Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippojen käyttöä ei suositella raskauden aikana, eikä niitä saa antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö paikallisesti annettu brintsolamidi/brimonidiini rintamaitoon. Saatavissa olevat eläimiä koskevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot ovat osoittaneet, että brintsolamidia erittyy rintamaitoon hyvin pieninä määrinä suun kautta annostelun jälkeen. Suun kautta otettu brimonidiini erittyy äidinmaitoon. Rintaruokkivien naisten ei pidä käyttää Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippoja.

Hedelmällisyys

Ei-kliiniset tiedot eivät osoita brintsolamidilla tai brimodiinilla olevan vaikutuksia hedelmällisyyteen. Brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmän paikallisen silmään antamisen vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätipoilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Brinzolamide/Brimonidine Stada voi aiheuttaa huimausta, uupumusta ja/tai unisuutta, mikä voi haitata ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä.

Ohimenevä näön sumeneminen tai muut näköhäiriöt saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Jos näkö hämärtyy tippoja silmään tiputettaessa, potilaan on odotettava näön kirkastumista, ennen kuin ajaa autoa tai käyttää koneita.

Suun kautta otettavat hiilihappoanhydraasin estäjät saattavat heikentää iäkkäiden potilaiden kykyä suorittaa tehtäviä, jotka edellyttävät henkistä valppautta ja/tai fyysistä koordinaatiota (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml -silmätippoja annosteltiin kahdesti vuorokaudessa, yleisimmät haittavaikutukset olivat silmän verekkyyys ja silmän allergiatyyppiset reaktiot, joita ilmeni noin 6–7 prosentilla potilaista, ja makuhäiriö (kitkerä tai poikkeava maku suussa tippojen tiputtamisen jälkeen), jota ilmeni noin 3 prosentilla potilaista.

Haittavaikutusten taulukoitu yhteenveto

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml -silmätippoja annosteltiin kahdesti vuorokaudessa, sekä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen yksittäisten ainesosien, brintsolamidin ja brimonidiinin, osalta. Haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat seuraavan luokittelun mukaisia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset
Infektiot	Melko harvinainen: nenänielun tulehdus ² , nielutulehdus ² , poskiontelontulehdus ² . Tuntematon: nuha ² .
Veri ja imukudos	Melko harvinainen: pienentynyt punasolujen määrä ² , suurentunut veren kloridipitoisuus ² .
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen: yliherkkyys ³ .
Psykykkiset häiriöt	Melko harvinainen: apatia ² , masennus ^{2,3} , masentuneisuus ² , unettomuus ¹ , heikentynyt seksuaalivietti ² , painajaiset ² , hermostuneisuus ² .
Hermosto	Yleinen: uneliaisuus ¹ , huimaus ³ , makuhäiriö ¹ . Melko harvinainen: päänsärky ¹ , motorisen toiminnan häiriö ² , muistinmenety ² , muistin heikkeneminen ² , tuntoharhat ² . Hyvin harvinainen: pyörtymisen ³ . Tuntematon: vapina ² , alentunut tuntoaistimusherakkyys ² , makuaistin puute ² .
Silmät	Yleinen: silmäallergia ¹ , sarveiskalvotulehdus ¹ , silmäkipu ¹ , epä mukava tunne silmässä ¹ , näön sumentuminen ¹ , poikkeava näkö ³ , silmän verekkyyys ¹ , sidekalvon kalpeneminen ³ . Melko harvinainen: sarveiskalvon kulumisen ¹ , sarveiskalvon turvotus ² , luomitulehdus ¹ , hiukkasia (saostumia) sarveiskalvossa ¹ , sidekalvohäiriö (papillit) ¹ , valonarkuus ¹ , fotopsia ² , silmän turpoaminen ² , silmäluomen turvotus ¹ , sidekalvon turvotus ¹ , silmän kuivuminen ¹ , silmän vuotaminen ¹ , heikentynyt näkö ² , lisääntynyt kyynelvuoto ¹ , siipikalvo ² , silmäluomen punoitus ¹ , Meibomin rauhasen tulehdus ² , kahtena näkeminen ² , häikäistymisen ² , silmän alentunut tuntoaistimus ² , kovakalvon pigmentaatio ² , sidekalvonalainen rakkula ² , epänormaali tunne silmässä ¹ , silmien rasittuminen ¹ . Hyvin harvinainen: uveitti ³ , mioosi ³ . Tuntematon: näköhäiriöt ² , madaroos ² .
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen: huimaus ¹ , tinnitus ² .

Sydän	Melko harvinainen: kardiorespiratorinen vajaus ² , angina pectoris ² , rytmihäiriö ³ , sydämentykytys ^{2,3} , epäsäännöllinen syke ² , bradykardia ^{2,3} , takykardia ³ .
Verisuonisto	Melko harvinainen: hypotensio ¹ . Hyvin harvinainen: hypertensio ³ .
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen: dyspnea ² , keuhkoputken hyperaktiiviteetti ² , nielun ja kurkunpään kipu ² , kurkun kuivuminen ¹ , yskä ² , nenän verenvuoto ² , ylähengitysteiden tukkoisuus ² , nenän tukkoisuus ¹ , vetinen vuoto nenästä ² , kurkun ärsytys ² , nenän kuivuus ¹ , takanielun limaisuus ¹ , aivastelu ² . Tuntematon: astma ² .
Ruoansulatuselimistö	Yleinen: suun kuivuminen ¹ . Melko harvinainen: ruoansulatushäiriöt ¹ , ruokatorvitulehdus ² , epämiellyttävä tunne vatsassa ¹ , ripuli ² , oksentelu ² , pahoinvointi ² , tihentynyt suolen toiminta ² , ilmavaivat ² , alentunut tuntoaistimus suussa ² , tuntoharha suussa ¹
Maksa ja sappi	Tuntematon: poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset ²
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen: kosketusihottuma ¹ , nokkosihottuma ² , ihottuma ² , makulopapulaarinen ihottuma ² , yleistynyt kutina ² , alopesia ² , ihon kireys ² . Tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4), kasvojen turvotus ³ , dermatiitti ^{2,3} , punoitus ^{2,3} .
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen: selkäkipu ² , lihasspasmit ² , lihaskipu ² . Tuntematon: nivelkipu ² , raajakipu ²
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen: munuaiskipu ² . Tuntematon: tiheä virtsaamisen tarve ²
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen: erektiohäiriö ² .
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen: kipu ² , epämukava tunne rinnassa ² , poikkeava olo ² , rauhaton olo ² , ärtyneisyys ² , lääkejäämät ¹ . Tuntematon: rintakipu ² , perifeerinen turvotus ^{2,3} .
¹ Brinzolamide/Brimonidine -silmatippojen yhteydessä havaittu haittavaikutus ² Brinzolamidimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus ³ Brimonidiinimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Makuhäiriö oli yleisin brinzolamidi/brimonidiini -silmatippojen käyttöön (3,4 %) liittyvä systeeminen haittavaikutus. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että silmatippoja pääsee kulkeutumaan nenänieluun kyynelkanavaa pitkin, ja tämä vaikutus johtuu pääosin Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmatippojen sisältämästä brinzolamidista. Tätä haittaa voidaan vähentää painamalla kevyesti kyynelkanavaa tai varovaisesti sulkemalla silmäluomet silmatippojen annon jälkeen (ks. kohta 4.2).

Brinzolamide/Brimonidine Stada sisältää brinzolamia, joka on systeemisesti imeytyvä sulfonamidiryhmään kuuluva hiilihappoanhydraasin estäjä. Ruoansulatuskanavaan ja hermostoon kohdistuvat vaikutukset, hematologiset vaikutukset sekä munuaisiin ja aineenvaihduntaan kohdistuvat vaikutukset liittyvät yleisesti systeemisiin hiilihappoanhydraasin estäjiin. Samantyyppisiä haittavaikutuksia, jotka liittyvät suun kautta otettaviin hiilihappoanhydraasin estäjiin, saattaa esiintyä myös paikallisesti käytettävillä hiilihappoanhydraasin estäjillä.

Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmatippojen sisältämään brimonidiiniin yleisesti liittyviä haittavaikutuksia ovat silmän allergiatyyppisten reaktioiden kehittyminen, uupumus ja/tai uneliaisuus sekä suun kuivuminen. Brimonidiinin käyttöön on liittynyt hyvin vähäistä verenpaineen laskua. Joillakin brinzolamidi/brimonidiini -yhdistelmää saaneilla potilailla verenpaine laski samalla tavoin kuin brimonidiinimonoterapian yhteydessä on havaittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippojen mahdollisessa yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista tukihoidoa. Potilaan hengitystiet on pidettävä auki.

Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippojen sisältämän brinzolamidin vuoksi elektrolyyttitasapainon häiriöitä, asidoosia ja mahdollisesti hermostollisia vaikutuksia voi esiintyä. Seerumin elektrolyyttipitoisuuksia (erityisesti kalium) ja veren pH-arvoa on seurattava.

Brinzolamide/Brimonidine Stada -silmätippojen brimonidiinin tahattomasta suun kautta ottamisesta aikuisilla on vain hyvin rajallisesti tietoa. Ainoa tähän mennessä ilmoitettu haittavaikutus on hypotensio. Raportoidussa tapauksessa hypotensiivistä episodista seurasi rebound-hypertensio.

Muiden suun kautta otettavien alfa-2-agonistien ylinoituksen on raportoitu aiheuttaneen oireina verenpaineen laskua, heikkoutta, oksentelua, letargiaa, sedaatiota, bradykardiaa, arytmiä, mioosia, apneaa, hypotoniaa, hypotermiaa, hengityslamaa ja kouristuksia.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla on ilmoitettu ilmenneen vakavia haittavaikutuksia brinzolamidi/brimonidiini -silmätippojen brimonidiiniosan tahattoman nielemisen seurauksena. Potilailla on esiintynyt oireina keskushermostolamaa, tyypillisesti ohimenevää koomaa tai tajunnantason laskua, letargiaa, uneliaisuutta, hypotoniaa, bradykardiaa, hypotermiaa, kalpeutta, hengityslamaa ja apneaa, ja heidän tilansa on vaatinut tehohoitoa sairaalassa ja tarvittaessa intubaation. Kaikkien potilaiden on raportoitu toipuneen täysin, yleensä 6–24 tunnin kuluessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmlääkkeet, glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, ATC-koodi: S01EC54

Vaikutusmekanismi

Brinzolamide/Brimonidine Stada sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, brinzolamidia ja brimonidiinitartraattia. Nämä kaksi ainesosaa alentavat silmänsisäistä painetta potilailla, joilla on avokulmaglaukooma ja silmän hypertensio; tämä vaikutus perustuu siihen, että se vähentää kammionesteen muodostumista processus ciliariksessa silmässä. Vaikka sekä brinzolamidi että brimonidiini alentavat silmänsisäistä painetta vähentämällä kammionesteen muodostumista, niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Brinzolamidi vaikuttaa estämällä hiilihappoanhydraasi (CA-II) -entsyymin toimintaa värekarvaepiteelissä, mikä vähentää bikarbonaatti-ionien muodostumista ja johtaa värekarvaepiteelin poikki tapahtuvan natriumin ja nesteen siirron vähentymiseen ja siten myös kammionesteen muodostumisen vähentymiseen. Brimonidiini, joka on alfa-2-adrenerginen agonisti, estää

adenylaattisyklaasientsyymin toimintaa ja vähentää kammionesteen cAMP-riippuvaista muodostumista. Lisäksi brimonidiinin annostelu lisää uveoskleraalista ulosvirtausta.

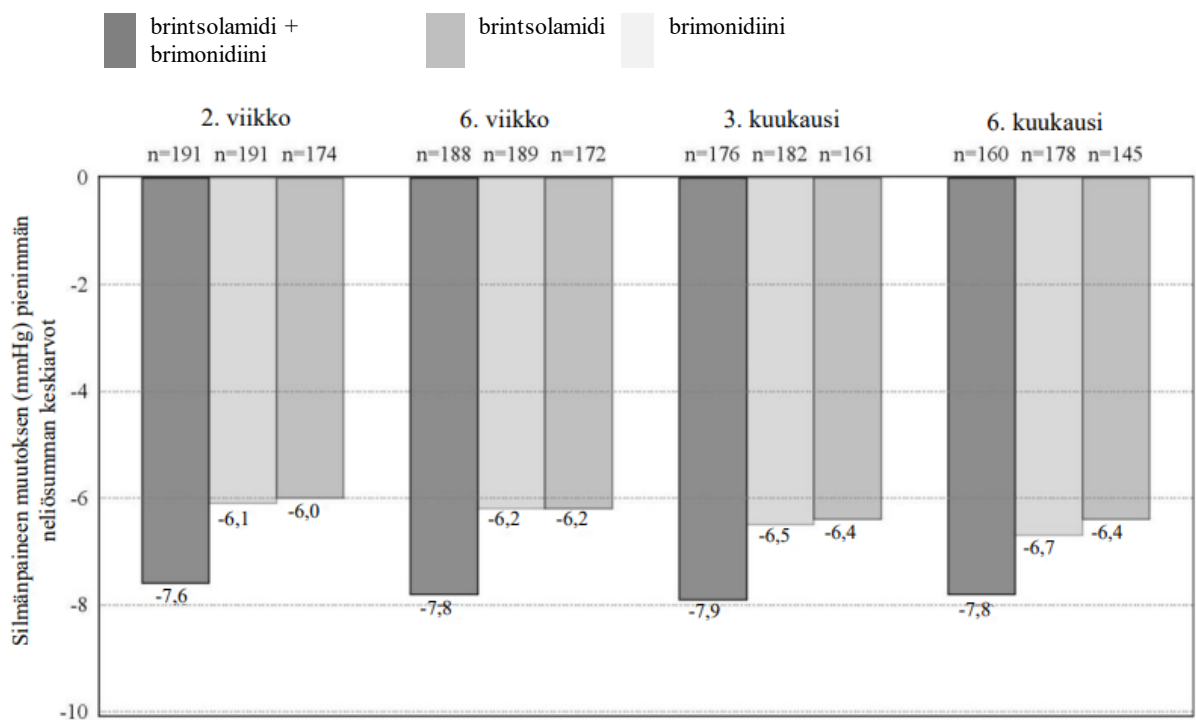
Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliininen teho ja turvallisuus

Monoterapia

Kuuden kuukauden kontrolloidussa, eri tekijöiden vaikutusta tutkivassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 560 avokulmaglaukoomaa (mukaan lukien pseudoekfoliaatio tai pigmenttidispersio-oireyhtymä) ja/tai silmän hypertensiota sairastavaa potilasta, joiden sairaus oli tutkijan mielestä riittämättömästi hallinnassa monoterapiassa tai jotka saivat jo useita silmänsisäistä painetta alentavia lääkevalmisteita ja joiden keskimääräinen silmänpaineen vuorokautinen lähtöarvo oli 26 mmHg, kahdesti vuorokaudessa aamuisin annettu brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml laski vuorokautista silmänpainetta keskimäärin noin 8 mmHg. Brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml -silmatippojen käyttö sai aikaan tilastollisesti merkitsevän keskimääräisen vuorokautisen silmänsisäisen paineen alenemisen verrattuna brintsolamidin annokseen 10 mg/ml tai brimonidiinin annokseen 2 mg/ml kahdesti vuorokaudessa annosteltuna, ja tämä vaikutus havaittiin kaikilla käynneillä koko tutkimuksen ajan (kuva 1).

Kuva 1 Keskimääräinen vuorokautinen (klo 9:00, +2 tuntia, +7 tuntia) silmänsisäisen paineen muutos lähtötilanteeseen nähden (mmHg) – eri tekijöiden vaikutusta tutkiva tutkimus



^aPienimmän neliösumman keskiarvot johdettiin tilastollisesta mallista, joka huomioi tutkimuspaikan, klo 9:00 lähtötason silmänsisäisen paineen tiedot ja korreloidut silmänsisäisen paineen mittaukset potilaan osalta. Kaikki hoitojen erot (brintsolamidi+brimonidiini vastaan yksittäiset ainesosat) olivat tilastollisesti merkitseviä, $p = 0,0001$ tai vähemmän

Keskimääräinen silmänsisäisen paineen alentuminen kunakin ajankohtana jokaisella käynnillä oli suurempi brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmän (6–9 mmHg) tapauksessa kuin joko brintsolamidin (5–7 mmHg) tai brimonidiinin (4–7 mmHg) monoterapiassa. Keskimääräinen prosentuaalinen silmänpaineen alentuminen lähtötilanteesta brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmää käytettäessä vaihteli 23 prosentista 34 prosenttiin. Niiden potilaiden prosenttisuus, joiden silmänsisäisen paineen arvo oli alle 18 mmHg, oli suurempi brintsolamidi/brimonidiini -ryhmässä kuin brintsolamidiryhmässä 11/12 arvioinnissa 6. kuukauteen saakka ja suurempi brintsolamidi/brimonidiini -ryhmässä kuin brimonidiiniryhmässä kaikissa 12 arvioinnissa 6. kuukauteen saakka. Ensisijaisella tehon

arviointikäynnillä, joka tapahtui 3. kuukautena ajankohtana + 2 tuntia (aamun huipputehokkuutta vastaavaan aikaan), alle 18 mmHg:n silmänsisäisen paineen mittausarvon saaneiden potilaiden prosenttiosuus oli 68,8 % brintsolamidi/brimonidiini -ryhmässä, 42,3 % brintsolamidiryhmässä ja 44,0 % brimonidiiniryhmässä.

Kuuden kuukauden kontrolloidussa, vertailukelpoisuutta (non-inferiority) tutkivassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 890 avokulmaglaukoomaa (mukaan lukien pseudoeksfoliaatio tai pigmenttidispersio-oireyhtymä) ja/tai silmän hypertensiota sairastavaa potilasta, joiden sairaus oli tutkijan mielestä riittämättömästi hallinnassa monoterapiassa tai jotka saivat jo useita silmänsisäistä painetta alentavia lääkevalmisteita ja joiden keskimääräinen silmänpaineen vuorokautinen lähtöarvo oli 26–27 mmHg, brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml+2 mg/ml -silmätipat osoittautuivat vertailukelpoisiksi samanaikaisesti annosteltujen brintsolamidin (annos 10 mg/ml) + brimonidiinin (annos 2 mg/ml) kanssa kaikilla käynneillä koko tutkimuksen ajan, kun vertailukelpoisuus määritettiin sen mukaan, mikä oli keskimääräisen vuorokautisen silmänsisäisen paineen vähentyminen lähtötilanteeseen nähden (taulukko 1).

Taulukko 1 Keskimääräisen vuorokautisen silmänsisäisen paineen (mmHg) lähtötasoon nähden tapahtuneen muutoksen vertailu – vertailukelpoisuustutkimus (non-inferiority)

Käynti	Brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml k.a. ^a	Brintsolamidi/brimonidiini, k.a. ^a	Ero, k.a. ^a (95 %:n luottamusväli)
2. viikko	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4; 0,3)
6. viikko	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4; 0,2)
3. kuukausi	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5; 0,2)
6. kuukausi	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3; 0,4)

^a Pienimmän neliosumman keskiarvot johdettiin tilastollisesta mallista, joka huomioi tutkimuspaikan, klo 9:00 lähtötason silmänsisäisen paineen tiedot ja korreloidut silmänsisäisen paineen mittaukset potilaan osalta

Keskimääräiset silmänsisäisen paineen alentumiset lähtötasoon nähden olivat kunakin ajankohtana ja kullakin käynnillä vastaavanlaiset (7–10 mmHg) sekä brintsolamidi/brimonidiini -silmätippoja käytettäessä että annosteltaessa yksittäiset ainesosat samanaikaisesti. Keskimääräinen prosentuaalinen silmänpaineen alentuminen lähtötilanteeseen nähden brintsolamidi/brimonidiini -yhdistelmää käytettäessä vaihteli 25 prosentista 37 prosenttiin. Niiden potilaiden prosenttiosuus, joiden silmänsisäinen paine oli alle 18 mmHg, oli samanlainen tutkimuspaikkojen kesken samana ajankohtana 6. kuukauteen saakka brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml+2 mg/ml ja brintsolamidi + brimonidiini -ryhmissä. Ensisijaisella tehon arviointikäynnillä, joka tehtiin 3. kuukautena ajankohtana + 2 tuntia (aamun huipputehokkuutta vastaavaan aikaan), alle 18 mmHg:n silmänsisäisen paineen mittausarvon saaneiden potilaiden prosenttiosuus oli 71,6 % molemmissa tutkimusryhmissä.

Lisähoito

Kliiniset tiedot brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml -silmätippojen käytöstä lisähoitona prostaglandiini-analogihoidon (PGA) rinnalla osoittivat myös, että brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml + PGA -hoidon teho silmänsisäisen paineen alentamisessa oli parempi kuin pelkän PGA-hoidon teho. Tutkimuksessa CQVJ499A2401 brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml + PGA -hoidon (kun PGA oli travoprosti, latanoprosti tai bimatoprosti) teho silmänsisäisen paineen alentamisessa lähtötasoon verrattuna oli parempi kuin vehikkeli + PGA -hoidon teho 6 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen. Lähtötasoon nähden mitatun mallivakioidun keskimääräisen vuorokautisen silmänsisäisen paineen muutoksen ero hoitoryhmien välillä oli -3,44 mmHg (95 % lv: -4,2; -2,7, p-arvo < 0,001)

Kliiniset tiedot brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml -silmätippojen käytöstä lisähoitona kiinteäannoksisten travoprosti-timololimaleaattisilmätippojen (liuos) rinnalla osoittivat myös, että brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml + travoprosti-timololimaleaattisilmätippahoidon teho silmänsisäisen paineen alentamisessa oli parempi kuin pelkän travoprosti-timololimaleaattisilmätippahoidon teho. Tutkimuksessa CQVJ499A2402 brintsolamidi/brimonidiini

10 mg/ml + 2 mg/ml + travoprosti-timololimalaattisilmätippahoidon teho silmänsisäisen paineen alentamisessa lähtötasoon verrattuna oli parempi kuin vehikkeli + travoprosti-timololimalaattisilmätippahoidon teho 6 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen. Lähtötasoon nähden mitatun mallivakioidun keskimääräisen vuorokautisen silmänsisäisen paineen muutoksen ero hoitoryhmien välillä oli -2,15 mmHg (95 % lv: -2,8; -1,5; p-arvo < 0,001).

Turvallisuusprofiili brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml -silmätippoja lisähoitona käytettäessä oli samankaltainen kuin brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml -silmätippoja monoterapiana käytettäessä.

Yli 6 viikkoa kestävä lisähoidon tehosta ja turvallisuudesta ei ole tietoja.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml -silmätippojen käytöstä glaukooman ja silmän hypertension hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Paikallisesti silmään annettu brintsolamidi imeytyy sarveiskalvon läpi. Se imeytyy myös systeemiseen verenkiertoon, jossa se sitoutuu voimakkaasti punasolujen hiilihappoanhydraasiin. Plasmapitoisuudet ovat erittäin alhaiset. Kokoverestä eliminoitumisen puoliintumisaika on pidentynyt (yli 100 päivää) ihmisillä hiilihappoanhydraasin punasoluihin sitoutumisen vuoksi.

Paikallisesti annettu brimonidiini imeytyy nopeasti silmään. Kaneilla suurimmat pitoisuudet silmässä saavutettiin useimmissa tapauksissa alle tunnissa. Suurimmat pitoisuudet ihmisen plasmassa olivat alle 1 ng/ml, ja ne saavutettiin alle 1 tunnin kuluessa. Plasmapitoisuudet laskevat noin 2–3 tunnin puoliintumisajalla. Pitkäaikaisessa annostelussa ei tapahdu kumulointumista.

Paikalliseen silmään antamiseen perustuvassa kliinisessä tutkimuksessa, jossa vertailtiin kaksi tai kolme kertaa päivässä annettujen brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml + 2 mg/ml -silmätippojen sekä samalla annostustavalla yksittäin annosteltujen brintsolamidin ja brimonidiinin systeemistä farmakokinetiikkaa, vakaan tilan kokoveren brintsolamidin ja N-desetyylibrintsolamidin farmakokinetiikka olivat samanlaiset yhdistelmävalmisteen ja yksinään annetun brintsolamidin välillä. Samaten yhdistelmästä saadun brimonidiinin vakaan tilan farmakokinetiikka plasmassa oli samankaltainen kuin yksinään annetun brimonidiinin; ainoa poikkeus oli kahdesti päivässä brintsolamidi/brimonidiini -silmätippoja saaneiden hoitoryhmä, jonka osalta keskimääräinen $AUC_{0-12\text{ tuntia}}$ oli noin 25 % alempi kuin kahdesti päivässä annostellun pelkän brimonidiinin.

Jakautuminen

Kaneilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että brintsolamidin suurimmat pitoisuudet silmässä paikallisen annostelun jälkeen ovat silmän etuosan kudoksissa, kuten sarveiskalvossa, sidekalvossa, kammionesteessä ja värikalvossa/sädekehässä. Sen pidäytyminen silmän kudoksiin pidentyy karbonihappoanhydraasiin sitoutumisen vuoksi. Brintsolamidi sitoutuu kohtuullisesti (noin 60 %) ihmisen plasman proteiineihin.

Brimonidiinilla on affiniteettia pigmentillisiä silmän kudoksia ja erityisesti värikalvoa/sädekehää kohtaan sen tunnettujen melaniinin sitomiseen liittyvien ominaisuuksien vuoksi. Kliiniset ja ei-kliiniset turvallisuustiedot osoittavat kuitenkin, että se on hyvin siedettyä ja turvallista pitkäaikaisesti annosteltuna.

Biotransformaatio

Brintsolamidia metaboloivat maksan sytokromi-P450-isoentsyymit ja erityisesti CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9. Pääasiallinen metaboliitti on N-desetyylibrintsolamidi, ja sen jälkeen tärkeimmät ovat N-desmetoksi-propyyli- ja O-desmetyylimetaboliitit sekä N-propionihapponanalogi, joka muodostuu O-desmetyylibrintsolamidin N-propyyლისivuketjun hapettumisen myötä. Brintsolamidi ja N-desetyylibrintsolamidi eivät estä sytokromi-P450-isoentsyymejä pitoisuuksilla, jotka ovat vähintään 100 kertaa suurimpien systeemisten tasojen yläpuolella.

Maksan aldehydioksidaasi metaboloii laajalti brimodiinia, ja sen päämetaboliitteina muodostuu 2-oksobrimodiinia, 3-oksobrimodiinia ja 2,3-dioksobrimodiinia. Imidatsoliinirenkään oksidatiivinen pilkkoutumista 5-bromi-6-guanidinokinoksaaliiniksi on myös havaittu.

Eliminaatio

Brintsolamidi eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä virtsan brintsolamidi ja N-desetyylibrintsolamidi vastasivat noin 60 % ja 6 % annoksesta. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa ilmeni tietynasteista sappieritystä (noin 30 %), pääasiassa metaboliitteina.

Brintsolamidi eliminoituu virtsaan pääasiassa metaboliitteina. Rotissa ja apinoilla virtsan metaboliitit vastasivat 60–75 % suun kautta tai laskimoon annostelluista annoksista.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Brintsolamidin farmakokinetiikka on luonnostaan ei-lineaarinen karbonihapponanhydraasin kokovereen ja erilaisiin kudoksiin tapahtuvan saturoituvan sitoutumisen vuoksi. Vakaan tilan altistus ei lisäännä annoksesta riippuvaisesti.

Sitä vastoin brimodiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka kliinisesti terapeuttisella annosalueella.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Brinzolamide/Brimondine Stada on tarkoitettu vaikuttamaan paikallisesti silmässä. Ihmisen silmäaltistuksen arviointi tehokkailla annoksilla ei ole mahdollista. Ihmisiltä ei ole määritetty silmänsisäisen paineen farmakokineettistä/farmakodynaamista suhdetta.

Muut erityisryhmät

Brintsolamidi/brimonidiini 10 mg/ml+2 mg/ml -silmätipoille ei ole tehty iän, rodun ja munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutuksia määrittäviä tutkimuksia. Tutkimuksessa, jossa verrattiin japanilaisia ja ei-japanilaisia, brintsolamidin systeeminen farmakokinetiikka oli samankaltainen molemmassa ryhmässä. Toisessa tutkimuksessa keskivaiketta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla osoitettiin brintsolamidin ja N-desetyylibrintsolamidin systeemisen altistuksen lisäyksen olevan 1,6–2,8-kertainen terveisiin verrattuna.

Tämä lääkeaineeseen liittyvän materiaalin vakaan tilan punasolupitoisuuksien lisäys ei laskenut punasolujen karbonihapponanhydraasin aktiivisuutta tasoille, joilla ilmenisi systeemisiä haittavaikutuksia. Yhdistelmävalmistetta ei kuitenkaan suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml minuutissa).

Brimonidiinin C_{max} , AUC ja eliminoitumisen puoliintumisaika ovat samankaltaiset iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) ja nuorilla aikuisilla. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan vaikutuksia brimonidiinin systeemiseen farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Kun otetaan huomioon vähäinen systeeminen brimonidiinia-*l*istus paikallisen silmään annostelun jälkeen, on odotettavissa, että plasma-altistuksen muutokset eivät ole kliinisesti merkitseviä.

Pediatriset potilaat

Brintsolamidin ja brimonidiinin, yksinään tai yhdessä annosteltuina, systeemistä farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Brintsolamidi

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen aiheuttamaa toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haittoja on ei-kliinisissä lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Enimmillään 6 mg/kg/vrk brintsolamidia (261 kertaa suositeltua kliinistä vuorokausiannosta 23 µg/kg/vrk suurempi annos) sikiölle toksisilla, suun kautta otettavilla annoksilla saaneilla kaneilla ei ilmennyt vaikutusta sikiön kehitykseen. Rotilla 18 mg/kg/vrk (783 kertaa suositeltua kliinistä vuorokausiannosta suurempi annos) aiheutti sikiön kallon luutumisen lievää heikkenemistä ja sikiön rintalastan kehityshäiriötä, mutta tätä vaikutusta ei todettu, kun annos oli 6 mg/kg/vrk. Näihin tuloksiin liittyi metabolinen asidoosi, johon puolestaan liittyi emojen kehonpainon lisääntymisen vähentyminen sekä sikiön painon vähentyminen. Sikiöpainojen havaittiin laskevan annokseen liittyen kantavilla emoilla, jotka saivat 2–18 mg/kg/vrk. Jälkeläisille imetyksen aikana haitaton annostus (NAEL) oli 5 mg/kg/vrk.

Brimonidiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi (50 % liuos)
Propyleeniglykoli (E1520)
Karbomeeri 974P
Boorihappo (E284)
Natriumkloridi
Tyloksapoli
Suolahappo ja/tai natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avattu pullo: 4 viikkoa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml:n valkoinen LDPE-pullo, jossa on valkoinen LDPE-tippakärki ja valkoinen HDPE/LDPE-korkki, jossa peukaloimmin paljastava sinetti, ja joka sisältää 5 ml valkoista tai lähes valkoista, tasakoosteista suspensiota.

Kartonkipakkaus, joka sisältää 1 tai 3 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41373

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.11.2023

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).

Pediatrik 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).

Administreringsätt

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 iakttas 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

Brinzolamid/Brimonidin 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 Brinzolamid/Brimonidin 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.

Brinzolamid/Brimonidin 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 Brinzolamid/Brimonidin 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 Brinzolamid/Brimonidin 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 Brinzolamid/Brimonidin Stada.

Det finns risk för en additiv effekt till de kända systemeffekterna av karbanhydrashämmare hos patienter som får perorala karbanhydrashämmare och topikalt brinzolamid. Samtidig administrering av Brinzolamid/Brimonidin 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 topiskt 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 prövningar 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 , sinusit 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, bröstorga 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 , rinoré 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 tillförelse.

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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, sedering, bradykardi, arytmier, mios, apné, hypotoni, hypotermi, andningsdepression och krampanfall.

Pediatriisk 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

Brinzolamide/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.

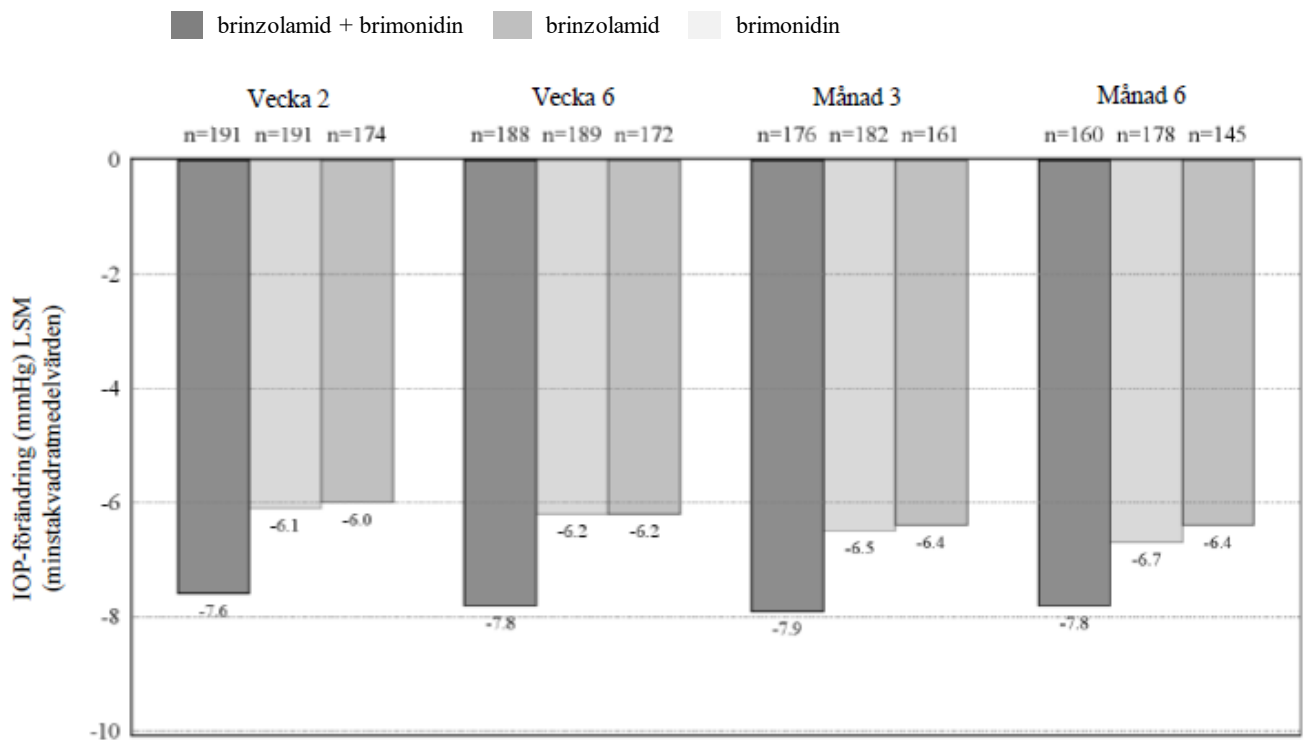
Farmakodynamisk effekt

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.

Tilläggssterapi

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-timolol maleat 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 tilläggssterapi var liknande den som observerades med brinzolamid/brimonidin 10 mg/ml + 2 mg/ml monoterapi.

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

Pediatrik 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 aldehydoxidase 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 hante ring>

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

41373

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.11.2023