

Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley - sammendrag av bytte

Preparat (generisk og referanse)	Generika: Brinzolamid/Brimonidin Medical Valley øyedråper. Referanse: Simbrinza Novartis 10 mg/ml + 2 mg/ml øyedråper.	
ATC-kode	S01EC54	
Søkegrunnlag generisk	Article 10(3) hybrid application	
Bioekvivalensstudier, hentet fra Assessment report	The European Commission granted a European marketing authorisation for “Simbrinza” on 18 July 2014. The composition of the five applied Brinzolamide/Brimonidine 10 mg/ml + 2 mg/ml eye drops, suspension identically composed is considered comparable to the European Reference Product Simbrinza®. This is acceptable, because the indication, posology, quality and quantity composition of the active substances is the same as well as the other excipients. In addition, the surfactant tyloxapol is used as well in the similar concentration, tonicity is adjusted with related excipient composition and the amount of preservative is similar, too. In-vitro comparison of physicochemical parameters has been performed: Results from three batches of the applied product were envisaged with three batches of Simbrinza®. Test results of pH, osmolality, viscosity, specific gravity, particle size and re-suspend ability, impurity profile and drop size indicate good comparability of applied product and reference product Simbrinza®. Bioequivalence cannot be demonstrated by bioavailability studies. Therefore, a sufficient separate clinical therapeutic equivalence study with the originator is submitted and sufficient pharmacological data are provided to show the equivalence between originator and new product.	
Indikasjon/ pasientgruppe	<u>Brinzolamid/Brimonidin:</u> Til senkning av forhøyet intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi gir utilstrekkelig redusert IOP.	<u>Simbrinza:</u> Til senkning av forhøyet intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi gir utilstrekkelig redusert IOP.
Farmakologiske egenskaper (tatt fra SPC)	Farmakoterapeutisk gruppe: oftalmologiske legemidler, antiglaukompreparater og miotika. Farmakodynamiske egenskaper: Simbrinza inneholder to virkestoffer: brinzolamid og brimonidintartrat. Disse to komponentene senker det intraokulære trykket (IOP) hos pasienter med åpenvinklet glaukom (OAG) og okulær hypertensjon (OHT) ved å	

	undertrykke dannelsen av kammervann i de ciliære strukturene i øyet. Selv om både brinzolamid og brimonidin senker det intraokulære trykket ved å undertrykke dannelsen av kammervann, er virkningsmekanismene ulike. Brinzolamid virker ved å hemme enzymet karboanhydrase (CA-II) i ciliarepitelet som reduserer dannelsen av bikarbonationer med påfølgende reduksjon i natrium og væsketransport i ciliarepitelet, noe som fører til redusert kammervanndannelse. Brimonidin, en alfa-2-adrenerg agonist, hemmer enzymet adenylatcyklase og undertrykker cAMP-avhengig dannelsen av kammervann. Administrasjon av brimonidin fører også til en økning i uveoskleralt utløp. Farmakokinetiske egenskaper: <u>Absorpsjon:</u> Brinzolamid absorberes gjennom kornea etter lokal administrasjon i øyet. Stoffet absorberes inn i det systemiske kretsløpet der det bindes til karboanhydrase i røde blodceller (RBC). Plasmakonsentrasjoner er svært lave. Brimonidin absorberes raskt i øyet etter lokal administrasjon. Det oppstår ingen akkumulasjon under kronisk administrasjon. <u>Distribusjon:</u> Studier på kaniner viste at maksimale okulære brinzolamidkonsentrasjoner etter lokal administrasjon var i anteriore vev som kornea, bindehinnen, kammervæsken og corpus ciliare. Retensjon i okulære vev er forlenget pga. binding til karboanhydrase. Brinzolamid bindes moderat (ca. 60 %) til humane plasmaproteiner. Brimonidin fremviser affinitet for pigmentert okulærvev, spesielt corpus ciliare, pga. de kjente melaninbindende egenskapene. Kliniske og prekliniske sikkerhetsdata viser imidlertid at det er godt tolerert og trygt under kronisk administrasjon. <u>Biotransformasjon:</u> Brinzolamid metaboliseres av hepatiske cytokrom P450-isozymer, spesifikt CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Brimonidin er i stor grad metabolisert av hepatisk aldehydoksidasen med dannelsen av 2 oksobrimonidin, 3-oksobrimonidin og 2,3-dioksobrimonidin som de største metabolittene. <u>Eliminasjon:</u> Brinzolamid utskilles primært uforandret i urinen. Henholdsvis 60 og 6 % av dosen med brinzolamid og N-desetylbrinzolamid ble utskilt i urinen hos mennesker.	
Kvalitativ sammensetning	<u>Brinzolamid/Brimonidin:</u> Benzalkoniumklorid (50% løsning) Propylenglykol Karbomer 974P	<u>Simbrinza:</u> Benzalkoniumklorid Propylenglykol Karbomer 974P Borsyre

	Borsyre Natriumklorid Tyloxapol Saltsyre og/eller natriumhydroksid (for å justere pH) Vann for injeksjon <u>Holdbarhet:</u> 2 år. 4 uker etter åpning.	Natriumklorid Mannitol Tyloxapol Saltsyre og/eller natriumhydroksid (for å justere pH) Vann, renset <u>Holdbarhet:</u> 2 år. 4 uker etter åpning.
	This is acceptable, because the indication, posology, quality and quantity composition of the active substances is the same as well as the other excipients. In addition, the surfactant tyloxapol is used as well in the similar concentration, tonicity is adjusted with related excipient composition and the amount of preservative is similar, too.	
Vurdering i Assessment Report	In addition, the qualitative and quantitative composition of the excipients of the concerned combination is similar as approved for the reference product. Moreover, the physicochemical parameters are similar and the SmPC and PI is largely aligned to the originators informed texts. Thus, there are no objections to the approval of the product from a non-clinical and clinical point of view. From a quality point of view, the applied generic product is considered approvable.	
Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene	Søkergrunnlag Article 10(3) - generika. Søkergrunnlaget, samt lokal effekt (øyedråper), krever at saken vurderes i byttegruppen før den eventuelt sendes på høring, jf. byttegruppens retningslinjer. Eksisterende byttegruppe på original- og PI-produkt. Byttegruppens vurdering: ok.	