

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zolbrym 10 mg/ml + 2 mg/ml ögondroppar, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml suspension innehåller 0,03 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, suspension (ögondroppar).

Vit till benvit homogen suspension med ett pH-värde på cirka 6,5.

Osmolalitet: 230 - 290 mOsmol/kg

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 administreringssätt

Dosering

Användning för vuxna, inklusive äldre

Rekommenderad dos är en droppe Zolbrym 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 Zolbrym och dess metabolit främst utsöndras av njurarna är Zolbrym kontraindicerat för sådana patienter (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

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

Zolbrym 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 tillräcklig sänkning av det intraokulära trycket (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

För okulär användning.

Patienterna ska instrueras att skaka flaskan väl före användning.

Då nasolakrimal ocklusion används och ögonen är stängda i 2 minuter minskar den systemiska upptaget. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka den lokala verkningen (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 droppspetsen. Patienterna ska instrueras att hålla flaskan ordentligt stängd när den inte används.

Zolbrym kan användas samtidigt med andra topikala ögonläkemedel för att sänka det intraokulära 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 den noradrenerga transmissionen (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. Patienterna ska instrueras att inte svälja Zolbrym.

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 öganen. 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 effekterna 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

Zolbrym innehåller brinzolamid, en karbanhydrashämmare av sulfonamidtyp, som även vid lokal tillförsel absorberas systemiskt. Samma typer av biverkningar som gäller för sulfonamider kan uppkomma vid lokal administrering, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Vid förskrivningstillfället ska patienterna informeras om tecken och symtom samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppkommer ska brinzolamid + brimonidin 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 Zolbrym eller för patienter med svår eller instabil och okontrollerad kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.5).

Zolbrym ska användas med försiktighet till patienter med depression, cerebral eller koronar insufficiens, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotoni eller tromboangiitis obliterans.

Syra/basstörningar

Syra-basstörningar har rapporterats med orala karbanhydrashämmare. Zolbrym 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).

Zolbrym ska användas med försiktighet till patienter med risk för nedsatt njurfunktion på grund av den möjliga risken för metabolisk acidos. Zolbrym 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. Zolbrym absorberas systemiskt och därför kan detta uppstå vid topikal administration (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. Zolbrym 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 som väger < 20 kg) rekommenderas inte på grund av risken för CNS-relaterade biverkningar (se avsnitt 4.9).

Hjälpämnen

Bensalkoniumklorid

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

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation och ge symtom 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.

Zolbrym är kontraindicerat för patienter som behandlas med 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 Zolbrym.

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-noradrenalin-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 Zolbrym.

Försiktighet rekommenderas vid insättning (eller ändring av dosen) av samtidiga 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 Zolbrym.

Det finns en risk för en additiv effekt till de kända systemeffekterna av karbanhydrashämning hos patienter som får en perorala karbanhydrashämmare och topikalt brinzolamid. Samtidig administrering av Zolbrym 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 av 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 peroral brimonidin visar inga direkta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. I djurstudier passerade brimonidin placentan och kom in i fostrets blodomlopp i begränsad omfattning (se avsnitt 5.3). Zolbrym rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om topikalt brinzolamid + brimonidin utsöndras i bröstmjölkl. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att minimala nivåer av brinzolamid utsöndras i bröstmjölken efter oral administrering. Brimonidin som administreras oralt utsöndras i bröstmjölkl. Zolbrym 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

Zolbrym har en måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Zolbrym kan orsaka yrsel, trötthet och/eller dåsigheit, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar med brinzolamid + brimonidin 10 mg/mL + 2 mg/mL ögondroppar, suspension som doserats 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.

Sammanfattning av tabellerade biverkningar

Nedanstående biverkningar har rapporterats under kliniska studier med brinzolamid + brimonidin 10 mg/mL + 2 mg/mL ögondroppar, suspension, doserats två gånger dagligen, och under kliniska studier och övervakning efter godkännandet för försäljning med de enskilda komponenterna brinzolamid och brimonidin. De klassificeras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i minskande allvarlighetsgrad.

Systematisk organsklassificering	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga: nasofaryngit ² , faryngit ² , sinuit ² Ingen känd frekvens: rinit ²
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: minskat antal röda blodkroppar ² , ökad halt klorid i blod ²
Immunsystemet	Mindre vanliga: överkänslighet ³
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga: apati ² , depression ^{2,3} , nedstämdhet ² , insomni ¹ , minskad sexualdrift ² , mardrömmar ² , nervositet ²
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: somnilens 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 , suddig syn ¹ , onormal syn ³ , ögonhyperemi ¹ , konjunktival blekning ³ Mindre vanliga: korneal erosion ¹ , kornealt ödem ² , blefarit ¹ , keratiska fällningar (keratitprecipitat) ¹ , konjunktival störning (papiller) ¹ , ljuskänslighet 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 , asthenopi ¹ Mycket sällsynta: uveit ³ , mios ³ Ingen känd frekvens: synstörningar ² , madarosis ²
Öron- och balansorgan	Mindre vanliga: vertigo ¹ , tinnitus ²
Hjärtat	Mindre vanliga: hjärt-lungproblem ² , angina pectoris ² , arytm ³ , palpitationer ^{2,3} , oregelbundna hjärtslag ² , bradykardi ^{2,3} , takykardi ³
Blodkärl	Mindre vanliga: hypotoni ¹ Mycket sällsynta: hypertoni ³
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga: dyspné ² , bronkial hyperaktivitet ² , faryngolaryngeal smärta ² , svalgtorrhet ¹ , hosta ² , epistaxis ² , tilltäppning i övre luftvägarna ² , nästäppa ¹ , rinorré ² , svalgirritation ² , nästorrhet ¹ , postnasalt dropp ¹ , nysning ² Ingen känd frekvens: astma ²
Magtarmkanalen	Vanliga: muntorrhet ¹ Mindre vanliga: dyspepsi ¹ , esofagit ² , bukobehag ¹ , diarré ² , kräkningar 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 , genereliserad klåda ² , alopeci ² , stram hud ² Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxic epidermal necrolysis (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 , känsla av obehag ² , nervositet ² , irritabilitet ² , läkemedelsrester ¹ Ingen känd frekvens: bröstsmärta ² , perifert ödem ^{2,3}
¹ biverkning som observerad med brinzolamid/brimonidin	
² ytterligare biverkning som observerad vid monoterapi med brinzolamid	
³ ytterligare biverkning som observerad 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 Zolbrym. Nasolakrimal ocklusion eller försiktigt slutande av ögonlocket efter instillation kan minska förekomsten av denna biverkning (se avsnitt 4.2).

Zolbrym innehåller brinzolamid, som är en karbanhydrashämmare av sulfonamidtyp, vilken absorberas systemiskt. Gastrointestinala, centralnervösa, hematologiska, renala och metabola effekterförknippas vanligen med systemiska karbanhydrashämmare. Samma typ av biverkningar som hänförs till perorala karbanhydrashämmare kan förekomma vid topikal tillförsel.

Biverkningar som brukar förknippas med brimonidinkomponenten i Zolbrym 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 dem som sågs vid användning 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid överdos av Zolbrym bör behandlingen inriktas på symtomen och vara stödjande. Fria luftvägar ska upprätthållas hos patienten.

På grund av brinzolamidkomponenten i Zolbrym kan elektrolytobalans, utveckling av acidosis och möjligen effekter på nervsystemet uppkomma. Serumelektrolytnivåer (särskilt kalium) och pH-nivåer i blodet ska mätas.

Det finns mycket begränsad information om oavsiktligt intag av brimonidinkomponenten i Zolbrym 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, kräkningar, letargi, sederig, bradykardi, arytmier, mios, apné, hypotoni, hypotermi, andningsdepression och krampanfall.

Pediatrisk population

Allvarliga biverkningar hos barn efter oavsiktligt intag av brimonidinkomponenten i Zolbrym 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

Zolbrym 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 uveosklerala utflödet.

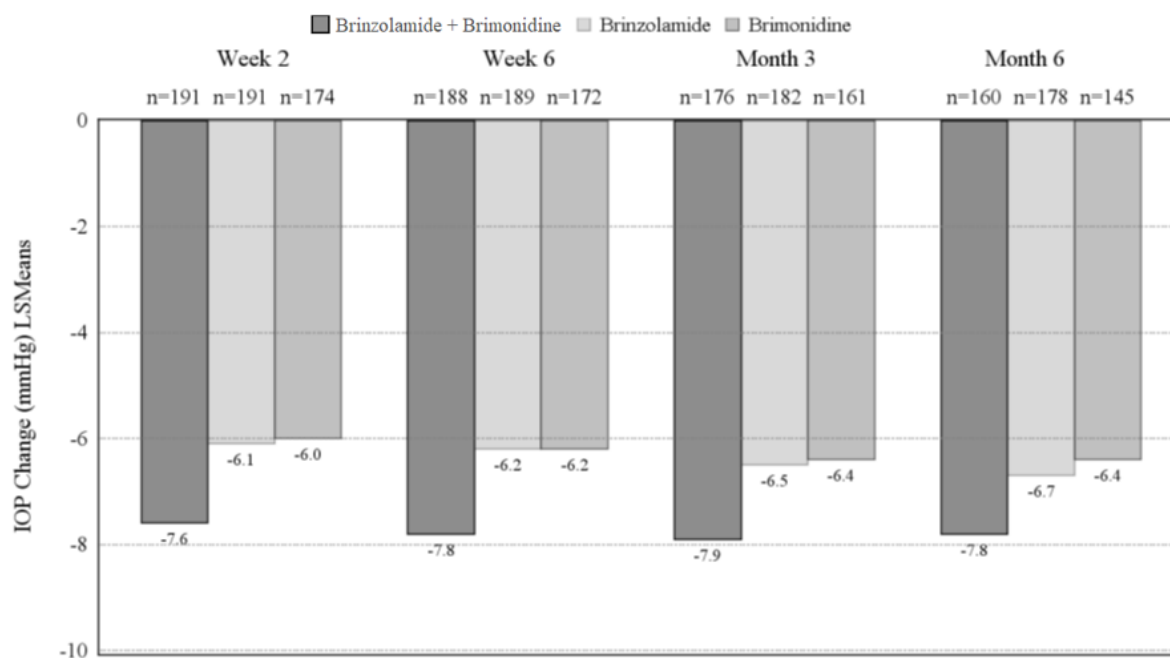
Farmakodynamisk effekt

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 pigmentdispersionskomponent) 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 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, doserades två gånger dagligen vid alla besök under hela studien (bild 1).

Bild 1 Genomsnittlig^a diurnal (kl. 09.00, +2 timmar, +7 timmar) IOP-förändring från baslinjen (mmHg) —Studie med bidrag av olika element



^aMinsta kvadratmedelvärden är erhållna från en statistisk modell som gäller för studiekliniken, skiktet för baslinje-IOP kl. 09.00 och korrelerade IOP-mätningar för en och samma patient. Alla behandlingsdifferenser (Brinzolamid + Brimonidin gentemot 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 med 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 brinzolamid-gruppen vid 11 av 12 mätningar till och med månad 6 och var större i brinzolamid + brimonidin-gruppen än i brimonidin-gruppen vid alla 12 mätningar till och med månad 6. Vid tidpunkten +2 timmar (tidpunkten som motsvarar effektmaxvärdet på morgonen) för det primära effektbesöket vid månad 3, var procentandelen patienter med en 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 pigmentdispersionskomponent) 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 % KI)
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 Minsta kvadratmedelvärden som härleddes från en statistisk modell som gäller för studiekliniken, skiktet för baslinje-IOP kl. 09.00 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 vid studiebesöken för samma tidpunkt till och med månad 6 i grupperna brinzolamid + brimonidin 10 mg/mL + 2 mg/mL och brinzolamid + brimonidin. Vid tidpunkten +2 timmar (tidpunkten som motsvarade effektmaxvärdet på morgonen) för det primära effektbesöket vid månad 3, var procentandelen patienter med ett IOP under 18 mmHg 71,6 % i båda studiegrupperna.

Tilläggsterapi

Kliniska data för brinzolamid/brimonidin 10 mg/mL + 2 mg/mL som tillägg till prostaglandinanaloger (PGA) visade överlägsen IOP-sänkande effekt av brinzolamid/brimonidin 10 mg/mL + 2 mg/mL + PGA jämfört med enbart PGA. I studien CQVJ499A2401 visade brinzolamid/brimonidin 10 mg/mL + 2 mg/mL + PGA (dvs. travoprost, latanoprost eller bimatoprost) överlägsen IOP-sänkande effekt från baslinjen jämfört med placebo + PGA efter 6 veckors behandling, där skillnaden i modelljusterad genomsnittlig förändring från baslinjen i diurnalt IOP på -3,44 mmHg (95 % KI, -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 ögondroppar 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 ögondroppar efter 6 veckors behandling, där skillnaden i modelljusterad genomsnittlig förändring från baslinjen i diurnalt IOP på -2,15 mmHg (95 % KI, -2,8, -1,5; p-värde < 0,001).

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

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för 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 kraftigt till kolsyrad anhydras i röda blodkroppar (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 och uppnås inom < 1 timme. Plasmakoncentrationerna minskar med en halveringstid på cirka 2-3 timmar. Det sker ingen ackumulation under kronisk administrering.

I en topikal okulär klinisk studie där man jämförde systemiska farmakokinetiken för Brinzolamid/Brimonidin 10 mg/mL + 2 mg/mL administrerat två eller tre gånger dagligen, med brinzolamid och brimonidin, som 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 av 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 hornhinna, konjunktivan, kammарvattnet och iris-strålkroppen. 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 vid kronisk administrering.

Metabolism

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

Brimonidin metaboliseras i stor omfattning av hepatiskt aldehydoxidas med bildandet av 2-oxobrimonidin, 3-oxobrimonidin och 2,3-dioxobrimonidin som de främsta metaboliterna. Oxidativ klyvning av imidazolinringen till 5-bromo-6-guanidinoquinoxalin 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 bilär 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 exponeringen ökar inte på dosproportionellt sätt.

Däremot uppvisar brimonidin linjär farmakokinetik över det kliniskt terapeutiska dosintervallet.

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

Zolbrym är avsett för lokal verkan i ögat. Bedömning av human okulär exponering vid effektiva doser är inte genomförbar. Det farmakokinetisk/farmakodynamisk 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 likartade 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/minut).

C_{max} , AUC och eliminationshalveringstiden 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 enkel dosering, 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 på 23 µg/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 var associerade med metabolisk acidosis med reducerad viktökning hos honorna och en viktminskning hos fostren. Dosrelaterade minskningar av fostervikterna 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, toxicitet vid enkel dosering, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Propylenglykol (E1520)
Carbomer
Borsyra (E284)
Natriumklorid
Tyloxapol

Saltsyra (E507) (för att justera pH-värdet) och/eller
Natriumhydroxid (E524) (för att justera pH-värdet)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibilitet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

4 veckor efter första öppnandet.

Efter första öppnandet kräver detta läkemedel inga särskilda förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit LDPE oftalmisk flaska med en vit LDPE-förseglad droppspets och ett vitt HDPE/LDPE-lock med säkerhetsförsegling, innehållande 5 ml suspension.

Kartong innehållande 1 flaska eller 3 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Blumont Ofta Trading limited
33 Old Railway Road
Birkirkara, BKR 1617
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65214

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDET

2025-06-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-03