

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoltim 10 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml suspension innehåller 10 mg brinzolamid och 5 mg timolol (som timololmaleat).

1 droppe av suspensionen innehåller 0,5 mg brinzolamid och 0,25 mg timolol (som timololmaleat).

Hjälpämne(n) med känd effekt

1 ml suspension innehåller 0,1 mg bensalkoniumklorid.

1 droppe av suspensionen innehåller 0,005 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, suspension (ögondroppar)

Vit till benvit homogen suspension, pH 7,2 (ungefär).

Osmolalitet: Mellan 260 och 320 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Användning hos vuxna, inklusive äldre

Dosen är en droppe Zoltim i konjunktivalsäcken i det (de) påverkade ögat (ögonen) två gånger dagligen.

Vid användning av nasolakrimal ocklusion eller slutning av ögonlocken reduceras den systemiska absorptionen. Detta kan leda till en minskning av de systemiska biverkningarna och en ökad lokal verkan (se avsnitt 4.4).

Om en dos glöms bort bör behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat. Dosen bör inte överstiga en droppe två gånger dagligen i det påverkade ögat (ögonen).

När Zoltim ersätter ett annat glaukomläkemedel, bör det första läkemedlet utsättas och behandling med Zoltim insättas dagen därpå.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Zoltim för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Inga studier med Zoltim eller timolol ögondroppar 5 mg/ml har utförts på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion eller för patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning.

Zoltim har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller på patienter med hyperkloremisk acidosis (se avsnitt 4.3). Eftersom brinzolamid och dess huvudmetabolit huvudsakligen utsöndras via njurarna, är Zoltim därför kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Zoltim skall användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

För okulär användning.

Patienterna ska instrueras att skaka flaskan noga före användning. Om säkerhetskragen är lös när hatten avlägsnats, ska kragen tas bort innan produkten används.

För att förhindra kontamination av droppspetsen och suspensionen skall försiktighet iakttas, så att droppspetsen inte kommer i kontakt med ögonlocken, kringliggande områden eller andra ytor. Instruera patienten att förvara flaskan väl tillsluten då den inte används.

Om fler än ett topiskt ögonläkemedel används skall läkemedlen tillföras med åtminstone 5 minuters mellanrum.

Ögonsalvor skall tillföras sist.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra betablockerare.
- Överkänslighet mot sulfonamider (se avsnitt 4.4).
- Aktiv luftvägssjukdom inklusive bronkialastma, bronkialastma i anamnesen eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuka sinus-syndromet, sinoatriellt block, atrioventrikulärt block av grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker. Icke kompenserad hjärtinsufficiens och kardiogen chock.
- Svår allergisk rinit
- Hyperkloremisk acidosis (se avsnitt 4.2).
- Gravt nedsatt njurfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Systemiska effekter

- Brinzolamid och timolol absorberas systemiskt. Beroende på den betaadrenerga blockerande komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära, pulmonella och andra biverkningar som ses med systemiska betablockerare uppträda. Incidensen av systemiska biverkningar efter topikal administrering i ögat är lägre än vid systemisk administrering. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.
- Överkänslighetsreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) som rapporterats för sulfonamidderivat kan uppkomma hos patienter som får Zoltim eftersom det absorberas systemiskt. 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 Zoltim omedelbart sättas ut.

Hjärtsjukdomar

Hos patienter med hjärt-kärlsjukdomar (t.ex. kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni bör behandling med betablockerare bedömas kritiskt och behandling med andra aktiva substanser övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar bör följas upp avseende tecken på förvärrande av dessa sjukdomar och biverkningar.

På grund av dess negativa effekt på överledningstiden bör betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med första gradens hjärtblock.

Kärlsjukdomar

Patienter med svåra perifera cirkulationsstörningar/sjukdomar (dvs. svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

Hypertyreoidism

Betablockerare kan även maskera tecken på hypertyreoidism.

Muskelsvaghet

Läkemedel med betaadrenerg blockerande effekt har rapporterats förstärka muskelsvaghet som är förenlig med vissa myastenisymtom (t.ex. diplopi, ptos och generaliserad svaghet).

Respiratoriska sjukdomar

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare.

Zoltim bör användas med försiktighet till patienter med lindrig/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om nytta uppväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter som drabbas av spontan hypoglykemi eller patienter med labil diabetes, eftersom betablockerare kan maskera tecknen och symtomen på akut hypoglykemi.

Syra-/basstörningar

Zoltim innehåller brinzolamid, en sulfonamid. Samma biverkningar som sulfonamider ger upphov till kan förekomma även efter lokal tillförsel. Syra-basrubbingar har rapporterats med orala karbanhydrashämmare. Detta läkemedel skall användas med försiktighet till patienter med risk för nedsatt njurfunktion på grund av den möjliga risken för metabol acidos. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder skall detta läkemedel utsättas.

Mental vakenhet

Perorala karbanhydrashämmare kan försämra förmågan att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination. Zoltim absorberas systemiskt och därför kan detta uppkomma vid topikal administration.

Anafylaktiska reaktioner

Patienter med atopi eller svåra anafylaktiska reaktioner (mot en rad allergener) i anamnesen som behandlas med betablockerare kan reagera starkare på upprepad provokation med sådana allergener och svarar eventuellt inte på den normaldos av adrenalin som används vid behandling av anafylaktiska reaktioner.

Koroidal avlossning

Koroidal avlossning har rapporterats vid administrering av medel som minskar inflödet av kammarvatten (t.ex. timolol och acetazolamid) efter filteringsprocedurer.

Kirurgisk anestesi

Betablockerande ögonpreparat kan blockera systemiska betaagonisteffekter, t.ex. av adrenalin. Narkosläkaren måste informeras när patienter får timolol.

Samtidig behandling

Effekten på det intraokulära trycket eller de kända effekterna av systemisk betablockad kan potentiëras när timolol ges till patienter som redan behandlas med en systemisk betablockerare. Behandlingseffekten hos dessa patienter bör observeras noga. Samtidig användning av två topikala betareceptorblockerare eller två lokala karbanhydrashämmare rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Det finns risk för en additiv effekt på de kända systemiska effekterna av karbanhydrashämning hos patienter som får en peroral karbanhydrashämmare och Zoltim. Samtidig administrering av brinzolamid/timolol och perorala karbanhydrashämmare har inte undersökts och rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Ögoneffekter

Erfarenheten av behandling med Zoltim till patienter med pseudoexfoliativt glaukom och pigmentglaukom är begränsad. Vid behandling av dessa patienter bör försiktighet iaktas och patienternas ögontryck bör kontrolleras noggrant.

Zoltim har inte studerats på patienter med trångvinkelglaukom och användning vid denna indikation rekommenderas inte.

Oftalmiska betablockerare kan ge torra ögon. Patienter med hornhinn sjukdomar bör behandlas med försiktighet.

Den eventuella påverkan av brinzolamid på korneal endotelfunktion har inte studerats på patienter med skadad kornea (speciellt patienter med lågt antal endotelceller). Patienter som använder kontaktlinser har inte studerats specifikt, och dessa patienter bör därför följas noggrant under behandling med brinzolamid, eftersom karbanhydrashämmare kan påverka korneal hydrering. Detta kan leda till korneal dekomensation och kornealt ödem och användning av kontaktlinser kan öka risken för kornea. Patienter med skadad kornea, som t.ex. patienter med diabetes mellitus eller korneal dystrofi, bör följas noga.

Zoltim kan användas under användning av kontaktlinser förutsatt noggranna kontroller (se nedan under "Bensalkoniumklorid").

Bensalkoniumklorid

Zoltim innehåller bensalkoniumklorid, som kan orsaka irritation och missfärgning av mjuka kontaktlinser. Kontakt med mjuka kontaktlinser bör därför undvikas. Patienterna måste instrueras att ta ut kontaktlinserna före användning av Zoltim och att vänta 15 minuter efter instillationen innan kontaktlinserna sätts in igen.

Bensalkoniumklorid har även rapporterats orsaka punktuell keratopati och/eller toxisk ulcerös keratopati. Det krävs noggranna kontroller vid frekvent eller långvarigt bruk.

Nedsatt leverfunktion

Zoltim skall användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Butylhydroxitoluen

Detta läkemedel innehåller butylhydroxitoluen (E321), som kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit) eller irritation i ögon och slemhinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Zoltim.

Zoltim innehåller brinzolamid, en karbanhydrashämmare som absorberas systemiskt även om den tillförs lokalt. Syra-basrubbingar har rapporterats efter behandling med perorala karbanhydrashämmare. Risken för interaktioner skall beaktas hos patienter som erhåller Zoltim.

Det finns risk för en additiv effekt på de kända systemiska effekterna av karbanhydrashämning hos patienter som får en peroral karbanhydrashämmare och brinzolamidögondroppar. Samtidig

administrering av ögondroppar som innehåller brinzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas ej.

De cytokrom P-450-isoenzymer som ansvarar för metabolismen av brinzolamid innefattar CYP3A4 (huvudsakligen), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9. Det kan förväntas att CYP3A4-inhibitorer som ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir och troleandomycin hämmar metabolismen av brinzolamid via CYP3A4. Om CYP3A4-inhibitorer ges samtidigt som brinzolamid bör försiktighet iaktas. Ackumulering av brinzolamid är dock osannolik då brinzolamid huvudsakligen utsöndras renalt. Brinzolamid hämmar inte cytokrom P-450 isoenzymer.

Det föreligger en risk för additiva effekter resulterande i hypotension och/eller uttalad bradykardi när oftalmisk betablockerande lösning används tillsammans med orala kalciumantagonister, betablockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanetidin.

Betablockerare kan minska reaktionen på adrenalin som används för att behandla anafylaktiska reaktioner. Särskild försiktighet bör iaktas när det gäller patienter med atopi eller anafylaxi i anamnesen (se avsnitt 4.4).

Den hypertensiva reaktionen på plötsligt utsättande av klonidin kan förstärkas av betablockerare. Försiktighet rekommenderas när detta läkemedel används samtidigt med klonidin.

Förstärkt systemisk betablockad (t.ex. minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol. Försiktighet rekommenderas.

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av antidiabetika. Betablockerare kan maskera tecken och symtom på hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Mydriasis på grund av samtidig användning av oftalmiska betablockerare och adrenalin (epinefrin) har rapporterats i vissa fall.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med oftalmisk brinzolamid och timolol saknas. Djurstudier med brinzolamid har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk tillförsel, se avsnitt 5.3. Zoltim skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte tytt på någon fosterskadande effekt, men visar en risk för intrauterin tillväxtretardation när betablockerare administreras peroralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Om Zoltim administreras fram till förlossningen måste det nyfödda barnet övervakas noga under de första levnadsdagarna.

Amning

Det är okänt om oftalmisk brinzolamid utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att brinzolamid utsöndras i mjölk efter oral tillförsel, se avsnitt 5.3.

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock osannolikt att det skulle finnas tillräckliga mängder i bröstmjölken för att framkalla kliniska symtom på betablockad hos spädbarnet. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

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

Fertilitet

Inga studier har genomförts för att utvärdera effekten av topikal okulär administrering av Zoltim på fertiliteten hos människa.

Icke-kliniska data visar inga effekter av vare sig brinzolamid eller timolol på manlig eller kvinnlig fertilitet efter oral dosering. Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet förutses på grund av användningen av Zoltim.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Övergående dimsyn eller andra synstörningar kan uppstå, vilka kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som får dimsyn vid tillförseln måste vänta tills synen klarnat innan de kör bil eller använder maskiner.

Karbanhydrashämmare kan 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 var de vanligaste biverkningarna dimsyn, ögonirritation och ögonsmärta, vilka uppkom hos cirka 2 % till 7 % av patienterna.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier och övervakning efter godkännandet för försäljning av brinzolamid/timolol och de enskilda komponenterna brinzolamid och timolol. De klassificeras i enlighet med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Av MedDRA rekommenderad term (v. 18.0)
Infektioner och infestationer	<u>Ingen känd frekvens</u> : Nasofaryngit ³ , faryngit ³ , sinuit ³ , rinit ³
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: minskat antal vita blodkroppar ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> : minskat antal röda blodceller ³ , förhöjd mängd klorid i blodet ³
Immunsystemet	<u>Ingen känd frekvens</u> : Anafylaxi ² , anafylaktisk chock ¹ , systemiska allergiska reaktioner inklusive angioödem ² , lokaliserat och generaliserat utslag ² , överkänslighet ¹ , urtikaria ² , pruritus ²
Metabolism och nutrition	<u>Ingen känd frekvens</u> : hypoglykemi ²
Psykiatriska sjukdomar	<u>Sällsynta</u> : insomni ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> : hallucinationer ² , depression ¹ , minnesförlust ² , apati ³ , sänkt stämningsläge ³ , nedsatt libido ³ , mardrömmar ^{2, 3} , nervositet ³
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga</u> : dysgeusi ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> : cerebral ischemi ² , cerebrovaskulär skada ² , synkope ² , förvärrade tecken och symtom på myasthenia gravis ² , somnolens ³ , motorisk dysfunktion ³ , amnesi ³ , nedsatt minne ³ , parestesi ^{2, 3} , tremor ³ , hypoaestesi ³ , ageusi ³ , yrsel ¹ , huvudvärk ¹
Ögon	<u>Vanliga</u> : punktuell keratit ¹ , dimsyn ¹ , ögonsmärta ¹ , ögonirritation ¹

	<u>Mindre vanliga:</u> keratit^{1,2,3}, torra ögon¹, färgning av kornea¹, ögonsekretion¹, ögonklåda¹, främmandekroppskänsla i ögonen¹, okulär hyperemi¹, konjunktival hyperemi¹ <u>Sällsynta:</u> korneal erosion¹, ”flare” i främre kammaren¹, ljuskänslighet¹, ökad tårflöde¹, skleral hyperemi¹, ögonlockserytem¹, skorpbildning i ögonlockskanten¹ <u>Ingen känd frekvens:</u> ökat cup/diskförhållande i synnerven³, koroidal avlossning efter filtreringskirurgi² (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet), keratopati³, korneal epiteldefekt³, korneal epitelstörning³, förhöjt intraokulärt tryck³, precipitat i ögat³, korneal färgning³, kornealt ödem³, nedsatt korneal känslighet², konjunktivit³, meibomianit³, diplopi^{2,3}, bländning³, fotopsi³, nedsatt synskärpa³, synnedsättning¹, pterygium³, obehag i ögat³, keratokonjunktivitis sicca³, hypoestesi i ögat³, skleral pigmentering³, subkonjunktival cysta³, synstörning³, ögonsvullnad³, ögonallergi³, madaros³, ögonlocksstörning³, ögonlocksödem¹, ptos²
Öron och balansorgan	<u>Ingen känd frekvens:</u> vertigo ³ , tinnitus ³
Hjärtat	<u>Vanliga:</u> långsammare hjärtfrekvens¹ <u>Ingen känd frekvens:</u> hjärtstillestånd², hjärtsvikt², kongestiv hjärtsvikt², atrioventrikulärt block², kardiorespiratorisk svikt³, angina pectoris³, bradykardi^{2,3}, oregelbunden hjärtfrekvens³, arytm^{2,3}, palpitationer^{2,3}, takykardi³, förhöjd hjärtfrekvens³, bröstsmärta², ödem²
Blodkärll	<u>Mindre vanliga:</u> sänkt blodtryck¹ <u>Ingen känd frekvens:</u> hypotension², hypertoni³, förhöjt blodtryck¹, Raynauds fenomen², kalla händer och fötter²
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	<u>Mindre vanliga:</u> hosta¹ <u>Sällsynta:</u> orofaryngeal smärta¹, rinorré¹ <u>Ingen känd frekvens:</u> bronkialspasm² (främst hos patienter med befintlig bronkospastisk sjukdom), dyspné¹, astma³, näsblod¹, bronkiell hyperaktivitet³, svalgirritation³, nästäppa³, täppta övre luftvägar³, postnasalt dropp³, nysningar³, torrhet i näsan³
Magtarmkanalen	<u>Ingen känd frekvens:</u> kräkningar ^{2,3} , smärta i övre delen av buken ¹ , buksmärta ² , diarré ¹ , muntorrhet ¹ , illamående ¹ , esofagit ³ , dyspepsi ^{2,3} , magbesvär ³ , magobehag ³ , täta tarmtömningar ³ , gastrointestinala störningar ³ , oral hypoaestesi ³ , oral parestesi ³ , flatulens ³
Lever och gallvägar	<u>Ingen känd frekvens:</u> avvikande resultat på leverfunktionstest ³
Hud och subkutan vävnad	<u>Ingen känd frekvens:</u> Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4), urtikaria ³ , makulopapulärt utslag ³ , generaliserad klåda ³ , stramande hud ³ , dermatit ³ , alopeci ¹ , psoriasisliknande utslag eller exacerbation av psoriasis ² , utslag ¹ , erytem ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Ingen känd frekvens:</u> myalgi ¹ , muskelspasmer ³ , artralgi ³ , ryggsmärta ³ , smärta i extremiteter ³
Njurar och urinvägar	<u>Mindre vanliga:</u> blod i urin¹ <u>Ingen känd frekvens:</u> njursmärta³, pollakiuri³
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<u>Ingen känd frekvens:</u> erektil dysfunktion ³ , sexuell dysfunktion ² , nedsatt libido ²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mindre vanliga:</u> allmän sjukdomskänsla^{1,3} <u>Ingen känd frekvens:</u> bröstsmärta¹, smärta³, utmattning¹, asteni^{2,3}, obehag i bröstet³, nervositet³, irritabilitet³, perifert ödem³, läkemedelsrester³
Undersökningar	<u>Mindre vanliga:</u> förhöjt blodkalium ¹ , förhöjt blodlaktatdehydrogenas ¹

¹ biverkningar som observerats för brinzolamid/timolol

² ytterligare biverkningar som observerats med timololmonoterapi

³ ytterligare biverkningar som observerats med brinzolamidmonoterapi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Dysgeusi (bitter eller ovanlig smak i munnen efter tillförseln) var en vanligt förekommande systembiverkan förknippad med behandling med Zoltim under de kliniska studierna. Förändringen orsakas troligen av passage av ögondropparna till nasofarynx via den nasolakrimala kanalen och anses bero på brinzolamid. Nasolakrimal ocklusion eller försiktigt slutande av ögonlocket efter instillationen kan minska incidensen av denna biverkan (se också avsnitt 4.2).

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

Timolol absorberas i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka biverkningar som är likartade med de som ses vid användningen av systemiska betablockerare. Biverkningarna i listan innefattar reaktioner som setts inom klassen oftalmiska betablockerare. Ytterligare biverkningar som förknippas med användning av de individuella komponenterna kan även förekomma med Zoltim och innefattas i nedanstående tabell. Incidensen av systemiska biverkningar efter topikal oftalmisk administrering i ögat är lägre än vid systemisk administrering. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Pediatrisk population

Zoltim rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på data avseende säkerhet och effekt saknas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Vid oavsiktligt intag kan symtom på överdosering på grund av betablockeringen innefatta bradykardi, hypotoni, hjärtsvikt och bronkialspasm.

Behandling av överdosering av Zoltim bör vara symtomatisk och understödjande. På grund av brinzolamid kan elektrolytobalans, utveckling av acidosis och möjligen effekter på centrala nervsystemet förekomma. Serumelektrolytnivåer (särskilt kalium) och pH-nivån i blod skall mätas. Studier har visat att timolol är svårt att dialysera.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar; medel vid glaukom och miotika, ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Zoltim innehåller två aktiva substanser: brinzolamid och timololmaleat. Dessa två beståndsdelar sänker ökat intraokulärt tryck huvudsakligen genom att minska sekretionen av kammarvatten, men gör detta på olika sätt. Den kombinerade effekten av dessa två medel ger en ytterligare sänkning av det

intraokulära trycket jämfört med medlen var för sig.

Brinzolamid är en potent hämmare av humant karbanhydras II (CA II), det dominerande iso-enzymet i ögat. Hämmning av karbanhydras i de ciliära processerna i ögat minskar utflödet av kammavatten, troligen genom att försena bildningen av bikarbonatjoner med följd att transporten av natrium och vätska minskar.

Timolol är en icke-selektiv betareceptorblockerare utan signifikant egen sympatomimetisk, direkt myokardiell depressiv eller membranstabiliserande effekt. Tonografi- och fluorofotometristudier på människa visar att dess huvudsakliga effekt är relaterad till minskad bildning av kammavatten och en liten ökning av utflödet.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska effekter

Kombinationen brinzolamid/timolol studerades i en tolv månaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension, vilka enligt studieläkaren kunde dra nytta av en kombinationsterapi. Patienterna hade ingångsögontryck mellan 25 och 27 mmHg och den genomsnittliga trycksänkningen av brinzolamid/timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml doserat två gånger dagligen var 7-9 mmHg. Brinzolamid/timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml gav inte vid något måttillfälle sämre genomsnittlig tryckreduktion än dorzolamid/timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml.

Brinzolamid/timolol studerades i en sex månaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension. Patienterna hade ingångsögontryck mellan 25 och 27 mmHg och den genomsnittliga trycksänkningen av brinzolamid/timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml doserat två gånger dagligen var 8-9 mmHg, vilket var upp till 3 mmHg större än effekten av brinzolamid 10 mg/ml doserat två gånger dagligen och upp till 2 mmHg större än för timolol 5 mg/ml doserat två gånger dagligen. En statistiskt större sänkning i medeltryck visades i jämförelse med både brinzolamid och timolol vid alla tidpunkter och besök under hela studien.

I tre kontrollerade kliniska prövningar var ögonobehagen vid tillförsel av brinzolamid/timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml signifikant lägre än för dorzolamid/timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter topikal tillförsel i ögat absorberas brinzolamid och timolol genom kornea och in i den systemiska cirkulationen. I en farmakokinetisk studie erhöll friska frivilliga oralt brinzolamid (1 mg) två gånger dagligen i 2 veckor för att förkorta tiden till steady-state innan brinzolamid/timolol tillfördes. Efter tillförsel av brinzolamid/timolol två gånger dagligen i 13 veckor var koncentrationen av brinzolamid i röda blodkroppar i medeltal $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ och $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ vid vecka 4, 10 respektive 15, vilket tyder på att steady-state-koncentration i röda blodkroppar uppnåts.

Vid steady state efter tillförsel av brinzolamid/timolol var genomsnittligt plasma C_{max} och $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ för timolol 27 % respektive 28 % lägre (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng-h/ml}$) i jämförelse med tillförsel av timolol 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng-h/ml}$). Den lägre systemexponeringen för timolol efter tillförsel av brinzolamid/timolol är inte kliniskt relevant. Efter tillförsel av brinzolamid/timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml uppnåddes genomsnittligt C_{max} för timolol vid $0,79 \pm 0,45$ timmar.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av brinzolamid är måttlig (cirka 60 %). Brinzolamid är isolerat i röda blodkroppar beroende på dess höga affinitet för CA-II och i mindre grad för CA-I. Dess aktiva N-desetyl-metabolit ackumuleras också i röda blodkroppar där den binds främst till CA-I. Affiniteten för brinzolamid och metaboliten till röda blodkroppar och CA i vävnad medför låga plasmakoncentrationer.

Distributionen i ögonvävnad hos kanin visade att timolol kan uppmätas i kammarvatten upp till 48 timmar efter tillförsel av brinzolamid/timolol. Vid steady-state kan timolol uppmätas i human plasma upp till 12 timmar efter tillförsel av brinzolamid/timolol.

Metabolism Brinzolamid metaboliseras genom N-dealkylering, O-dealkylering och oxidation av dess N-propyl-sidokedja. N-desetylbrinzolamid är en huvudsaklig metabolit till brinzolamid hos människa; den binds till CA-I i närvaro av brinzolamid och ackumuleras i röda blodkroppar. In vitro-studier visar att metaboliseringen av brinzolamid huvudsakligen involverar CYP3A4 tillsammans med minst fyra andra isoenzymer (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9).

Timolol metaboliseras på två sätt. En väg leder till en sidokedja på tiadiazol-ringen och den andra ger en etanolsidokedja på morfolinkvävet och en andra liknande kedja med en karbonylgrupp bredvid kvävet. Metaboliseringen av timolol sker huvudsakligen med hjälp av CYP2D6.

Eliminering

Brinzolamid utsöndras huvudsakligen renalt (ungefär 60 %). Cirka 20 % av dosen har kunnat upptäckas i urin i form av metaboliter. Brinzolamid och N-desetyl-brinzolamid är de viktigaste komponenterna som hittas i urin tillsammans med spårmängder (< 1 %) av N-desmetoxipropyl- och O-desmetyl-metaboliter.

Timolol och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ungefär 20 % av en timololdos utsöndras oförändrad i urinen och resten utsöndras i urinen som metaboliter. Plasma $t_{1/2}$ för timolol är 4,8 timmar efter tillförsel av brinzolamid/timolol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Brinzolamid

Gångse studier avseende toxicitet vid enkel och upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogenicitet, och topikala studier av ögonirritation visade inte några särskilda risker för människa.

Studier av utvecklingstoxicitet på kanin med orala doser av brinzolamid på upp till 6 mg/kg/dag (214 gånger den rekommenderade dagliga kliniska dosen 28 µg/kg/dag) visade inga effekter på fosterutveckling trots signifikanta toxiska effekter på mödrarna. Liknande studier på råttor medförde en lätt försämrad benbildning i skalle och bröstbenssegment hos foster till mödrar som erhöll brinzolamid 18 mg/kg/dag (642 gånger den rekommenderade dagliga kliniska dosen), men inte vid 6 mg/kg/dag. Dessa fynd uppträdde vid doser som medförde metabol acidosis med sänkt viktökningstakt hos mödrarna och minskad fostervikt. Dosrelaterad minskning av fostervikterna sågs hos ungar till mödrar som gavs brinzolamid oralt i form av en lätt minskning (cirka 5-6 %) vid 2 mg/kg/dag till nästan 14 % vid 18 mg/kg/dag. Den dos under laktationen där inga bieffekter förekom hos avkomman var 5 mg/kg/dag.

Timolol

Gångse studier avseende toxicitet vid enkel och upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogenicitet och topikala studier av ögonirritation visade inte några särskilda risker för människa. Studier avseende reproduktionstoxicitet med timolol visade försenad benbildning hos råttor men inga bieffekter på postnatal utveckling (50 mg/kg/dag eller 3500 gånger den dagliga kliniska dosen på 14 µg/kg/dag) och ökat antal fosterresorptioner hos kanin (90 mg/kg/dag eller 6400 gånger den dagliga kliniska dosen).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumkloridlösning
Mannitol (E421)
Karbomer (974P)
Poloxamer (407)
Butylhydroxitoluen (E321)
Dinatriumedetat

Natriumklorid
Saltsyra (E507) (för pH-justering) och/eller
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

2 år

4 veckor efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita ogenomskinliga ögondroppsflaskor av lågdensitetspolyeten med en vit förseglad droppspets av lågdensitetspolyeten och ett vitt lock av hög-/lågdenstetspolyeten med manipuleringsssäker försegling, innehållande 5 ml vit homogen suspension.

Zoltim levereras i en förpackning som innehåller 1 eller 3 plastflaskor med skruvkork.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Blumont Ofta Trading Ltd.
33 Old Railway Road,
Birkirkara, BKR1617, Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66708

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDET/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2026-02-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-09