

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brimonidinetartraat/Timolol Blumont 2 mg/ml / 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 2,0 mg brimonidine tartraat (overeenkomst met 1,3 mg brimonidine) en 5 mg timolol (als 6,8 mg timolol maleaat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 0.05 mg of benzalkonium chloride.

Elke ml oplossing bevat 10,58 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, groengele, deeltjesvrije oogdruppeloplossing

pH 6.7 – 7.1

Osmolality 265-315mOsmol/Kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Vermindering van de intra-oculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie die onvoldoende reageren op topische bètablokkers.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Posologie

Paediatrische patiënten

Brimonidinetartraat/Timolol is gecontra-indiceerd bij neonaten en zuigelingen (jonger dan 2 jaar) (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties, rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, rubriek 4.8 Bijwerkingen en rubriek 4.9 Overdosering).

De veiligheid en werkzaamheid van Brimonidinetartraat/Timolol bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar) zijn niet vastgesteld en daarom wordt het gebruik ervan bij kinderen of adolescenten niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.4 en rubriek 4.8).

Aanbevolen dosering bij volwassenen (inclusief ouderen)

De aanbevolen dosering is tweemaal daags één druppel Brimonidinetartraat/Timolol in het (de) aangedane oog (ogen), met een tussenpoos van ongeveer 12 uur. Als er meer dan één topisch oftalmisch product moet worden gebruikt, moeten de verschillende producten met een tussenpoos van ten minste 5 minuten worden toegediend.

Wijze van toediening

Om mogelijke systemische absorptie te verminderen, wordt, zoals bij alle oogdruppels, aanbevolen om de traanzak samen te drukken ter hoogte van de mediale canthus (punctuele occlusie) of om de oogleden gedurende twee minuten te sluiten. Dit moet onmiddellijk na het indruppelen van elke druppel worden uitgevoerd. Dit kan resulteren in een afname van systemische bijwerkingen en een toename van lokale activiteit.

Om besmetting van het oog of de oogdruppels te voorkomen, mag de druppelaar niet in contact komen met enig oppervlak.

Gebruik bij nier- en leverinsufficiëntie

Brimonidinetartraat/Timolol is niet onderzocht bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoening waaronder bronchiale astma of een voorgeschiedenis van bronchiale astma, ernstige chronische obstructieve longziekte.
- Sinusbradycardie, sick-sinussyndroom, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, niet onder controle met een pacemaker. Openlijk hartfalen, cardiogene shock.
- Gebruik bij pasgeborenen en zuigelingen (jonger dan 2 jaar) (zie rubriek 4.8).
- Patiënten die monoamineoxidase (MAO)-remmertherapie krijgen.
- Patiënten die antidepressiva gebruiken die de noradrenerge transmissie beïnvloeden (bijv. tricyclische antidepressiva en mianserine).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische populatie

Kinderen van 2 jaar en ouder, vooral kinderen van 2-7 jaar en/of met een gewicht van ≤ 20 kg, moeten met voorzichtigheid worden behandeld en nauwlettend worden gevolgd vanwege de hoge incidentie en ernst van slaperigheid. De veiligheid en werkzaamheid van Brimonidinetartraat/Timolol bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar) zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8).

Sommige patiënten hebben in klinische studies oculaire allergische reacties (allergische conjunctivitis en allergische blefaritis) ondervonden met Brimonidinetartraat/Timolol. Allergische conjunctivitis werd gezien bij 5,2% van de patiënten. De aanvang was typisch tussen 3 en 9 maanden, resulterend in een algemeen stopzettingspercentage van 3,1%. Allergische blefaritis werd soms gemeld (<1%). Als allergische reacties worden waargenomen, dient de behandeling met Brimonidinetartraat/Timolol te worden gestaakt.

Vertraagde oculaire overgevoelighedsreacties zijn gemeld met brimonidinetartraat oftalmische oplossing 0,2%, waarvan sommige geassocieerd zijn met een toename van de IOD.

Oogaandoeningen

Brimonidine/Timolol Blumont is niet onderzocht bij patiënten met geslotenkamerhoekglaucoom.

Systemische effecten

Net als andere topisch toegediende oogheelkundige middelen kan Brimonidinetartraat/Timolol systemisch worden geabsorbeerd. Er is geen verbetering van de systemische absorptie van de

afzonderlijke werkzame stoffen waargenomen. Vanwege de bèta-adrenerge component, timolol, kunnen dezelfde soorten cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden die worden gezien bij systemische bèta-adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan bij systemische toediening. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Hartaandoeningen

Hartreacties zijn gemeld, waaronder, zelden, overlijden geassocieerd met hartfalen na toediening van timolol. Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina en hartfalen) en hypotensie dient therapie met bètablokkers kritisch te worden beoordeeld en dient therapie met andere werkzame stoffen te worden overwogen. Patiënten met hart- en vaatziekten moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze ziekten en op bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd mogen bètablokkers alleen met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Net als bij systemische bètablokkers, moet de behandeling geleidelijk worden afgebouwd om ritmestoornissen, een myocardinfarct of plotseling overlijden te voorkomen als de behandeling moet worden gestaakt bij patiënten met coronaire hartziekte.

Bloedvataandoeningen

Patiënten met ernstige stoornissen/stoornissen van de perifere bloedsomloop (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Ademhalingsstoornissen

Ademhalingsreacties, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasmen bij patiënten met astma zijn gemeld na toediening van sommige oogheelkundige bètablokkers.

Brimonidinetartraat/Timolol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met milde/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) en alleen als het potentiële voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Hypoglykemie/diabetes

Bètablokkers moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die lijden aan spontane hypoglykemie of aan patiënten met labiele diabetes, aangezien bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Hyperthyreoïdie

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren.

Brimonidinetartraat/Timolol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met metabole acidose en onbehandeld feochromocytoom.

Ziekten van het hoornvlies

Oftalmische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Patiënten met hoornvliesaanandoeningen moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Andere bètablokkers

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen worden versterkt wanneer timolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De reactie van deze patiënten moet nauwlettend worden gevolgd. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties

Tijdens het gebruik van bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reactie op een verscheidenheid aan allergenen sneller reageren op herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline die wordt gebruikt om anafylactische reacties te behandelen.

Choroïdale loslating

Choroïdale loslating is gemeld bij toediening van waterige onderdrukkende therapie (bijv. timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Chirurgische verdoving

Bètablokkerende oftalmologische preparaten kunnen de effecten van systemische bèta-agonisten blokkeren, b.v. van adrenaline. De anesthesist moet worden geïnformeerd als de patiënt timolol krijgt.

Hulpstoffen

Het bewaarmiddel in Brimonidinetartraat/Timolol, benzalkoniumchloride, kan oogirritatie veroorzaken. Verwijder contactlenzen voordat u ze aanbrengt en wacht minstens 15 minuten voordat u ze weer inbrengt. Van benzalkoniumchloride is bekend dat het zachte contactlenzen verkleurt. Vermijd contact met zachte contactlenzen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met de vaste combinatie brimonidine en timolol. Hoewel er geen specifieke onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties zijn uitgevoerd met Brimonidinetartraat/Timolol, moet rekening worden gehouden met de theoretische mogelijkheid van een additief of versterkend effect met CZS-depressiva (alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa of anestetica).

Er is een kans op additieve effecten die leiden tot hypotensie en/of uitgesproken bradycardie wanneer oogheelkundige bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calciumantagonisten, bèta-adrenerge blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphicomimetica of guanethidine. Ook zijn na het aanbrengen van brimonidine zeer zeldzame (<1 op de 10.000) gevallen van hypotensie gemeld. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Brimonidinetartraat/Timolol met systemische antihypertensiva.

Mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine) is af en toe gemeld. Bètablokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken. Bètablokkers kunnen de tekenen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

De hypertensieve reactie op plotselinge stopzetting van clonidine kan worden versterkt bij gebruik van bètablokkers.

Versterkte systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) is gemeld tijdens gecombineerde behandeling met CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Gelijktijdig gebruik van een bètablokker met anestetica kan compenserende tachycardie verminderen en het risico op hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4). Daarom moet de anesthesist worden geïnformeerd als de patiënt Brimonidinetartraat/Timolol gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden als Brimonidinetartraat/Timolol gelijktijdig wordt gebruikt met jodiumcontrastmiddelen of intraveneus toegediend lidocaïne.

Cimetidine, hydralazine en alcohol kunnen de plasmaconcentraties van timolol verhogen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het niveau van circulerende catecholamines na toediening van Brimonidinetartraat/Timolol. Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die het metabolisme en de opname van circulerende amines kunnen beïnvloeden, b.v. chloorpromazine, methylfenidaat, reserpine.

Voorzichtigheid is geboden bij het starten (of wijzigen van de dosis van) van een gelijktijdig toegediend systemisch middel (ongeacht de farmaceutische vorm) dat kan interageren met α -adrenerge agonisten of hun activiteit kan verstoren, d.w.z. agonisten of antagonist van de adrenerge receptor, b.v. (isoprenaline, prazosine).

Hoewel er geen specifieke onderzoeken naar geneesmiddelinteracties zijn uitgevoerd met Brimonidinetartraat/Timolol, moet rekening worden gehouden met de theoretische mogelijkheid van een additief IOD-verlagend effect met prostamides, prostaglandinen, koolzuuranhydraseremmers en pilocarpine..

Brimonidine is gecontra-indiceerd bij patiënten die monoamineoxidase (MAO)-remmers krijgen en bij patiënten die antidepressiva gebruiken die de noradrenagische transmissie beïnvloeden (bijv. tricyclische antidepressiva en miaserine), (zie rubriek 4.3). Patiënten die een MAO-remmer hebben gekregen, moeten 14 dagen wachten na stopzetting voordat ze beginnen met behandeling met Brimonidinetartraat/Timolol.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van de vaste combinatie brimonidine en timolol bij zwangere vrouwen. Brimonidinetartraat/Timolol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Brimonidinetartraat

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van brimonidinetartraat bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond bij hoge maternotoxische doses (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Timolol

Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond bij doses die significant hoger zijn dan in de klinische praktijk zouden worden gebruikt (zie rubriek 5.3).

Epidemiologische studies hebben geen misvormende effecten aan het licht gebracht, maar hebben een risico op intra-uteriene groeivertraging aangetoond wanneer bètablokkers oraal worden toegediend. Bovendien zijn tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) waargenomen bij pasgeborenen wanneer bètablokkers werden toegediend tot aan de bevalling. Als Brimonidinetartraat/Timolol wordt toegediend tijdens de zwangerschap tot aan het moment van de bevalling, moet de neonaat de eerste levensdagen zorgvuldig worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Brimonidinetartraat

Het is niet bekend of brimonidine wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar het wordt wel uitgescheiden in de melk van de zogende rat.

Timolol

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses timolol in oogdruppels is het echter niet waarschijnlijk dat er voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zijn om klinische symptomen van bètablokkade bij de zuigeling te veroorzaken. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen

Brimonidinetartraat/Timolol mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Brimonidinetartraat/Timolol heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Brimonidinetartraat/Timolol kan voorbijgaande wazig zien, gezichtsstoornissen, vermoeidheid en/of slaperigheid veroorzaken, wat de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden. De patiënt moet wachten tot deze symptomen verdwenen zijn alvorens te gaan autorijden of machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Op basis van klinische gegevens over 12 maanden waren de meest gemelde bijwerkingen conjunctivale hyperemie (ongeveer 15% van de patiënten) en een branderig gevoel in het oog (ongeveer 11% van de patiënten). De meeste van deze gevallen waren mild en leidden tot stopzettingpercentages van respectievelijk slechts 3,4% en 0,5%.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken met brimonidine/timolol:

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De volgende terminologieën zijn gebruikt om het optreden van bijwerkingen te classificeren:

Zeer vaak (> 1/10);

Vaak (> 1/100, < 1/10);

Soms (> 1/1.000, < 1/100);

Zelden (\geq 1/10.000,

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Oogaandoeningen

Zeer vaak: conjunctivale hyperemie, branderig gevoel

Vaak: stekend gevoel in het oog, allergische conjunctivitis, erosie van het hoornvlies, oppervlakkige keratitis punctie, oogpruritus, conjunctivale folliculose, gezichtsstoornis, blefaritis, epiphora, droge ogen, oogafscheiding, oogpijn, oogirritatie, gevoel van vreemd lichaam

Soms: verslechterde gezichtsscherpte, conjunctivaal oedeem, folliculaire conjunctivitis, allergische blefaritis, conjunctivitis, glasvochtdrijver, asthenopie, fotofobie, papillaire hypertrofie, ooglidpijn, conjunctivale bleekheid, cornea-oedeem, cornea-infiltraten, glasvochtloslating

Psychische stoornissen

Vaak: depressie

Onbekend: op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld:
hallucinatie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: slaperigheid, hoofdpijn

Soms: duizeligheid, syncope

Hartaandoeningen

Soms: congestief hartfalen, hartkloppingen

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: rhinitis, droge neus

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: droge mond

Soms: smaakvervorming, misselijkheid, diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: ooglidooedeem, ooglidpruritus, oogliderythem

Soms: allergische contactdermatitis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie

De volgende bijwerkingen zijn gemeld sinds brimonidine/timolol op de markt is gebracht:

Oogaandoeningen

Niet bekend: wazig zicht

Hartaandoeningen

Niet bekend: aritmie, bradycardie, tachycardie

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: hypotensie

Huidaandoeningen

Niet bekend: erythem gezicht

Bijkomende bijwerkingen die zijn waargenomen bij een van de componenten en mogelijk ook kunnen optreden bij brimonidine/timolol:

Brimonidine

Oogaandoeningen: iritis, iridocyclitis (uveïtis anterior), miosis

Psychische aandoeningen: insomnie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: symptomen van de bovenste luchtwegen, dyspneu

Maagdarmstelselaandoeningen: gastrointestinale symptomen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: systemische allergische reacties

Huid- en onderhuidaandoeningen: huidreactie waaronder erytheem, gezichtsoedeem, pruritus, huiduitslag en vasodilatatie

In gevallen waarin brimonidine gebruikt werd als onderdeel van de medische behandeling van aangeboren glaucoom, zijn symptomen van een overdosis brimonidine zoals bewustzijnsverlies, lethargie, slaperigheid, hypotensie, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose, bleekheid, ademhalingsdepressie en apneu gemeld bij neonaten en zuigelingen (jonger dan 2 jaar) die brimonidine krijgen (zie rubriek 4.3).

Een hoge incidentie en ernst van slaperigheid is gemeld bij kinderen van 2 jaar en ouder, vooral bij kinderen van 2-7 jaar en/of met een gewicht ≤ 20 kg (zie rubriek 4.4).

Timolol

Net als andere plaatselijk aangebrachte oftalmische geneesmiddelen wordt Brimonidinetartraat/Timolol (brimonidinetartraat/timolol) opgenomen in de systemische circulatie. Absorptie van timolol kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als bij systemische bètablokkers.

De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan bij systemische toediening. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Aanvullende bijwerkingen die zijn waargenomen bij oogheelkundige bètablokkers en die mogelijk ook kunnen optreden bij brimonidine/timolol, worden hieronder vermeld:

Immuunsysteemaandoeningen: systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, lokale en gegeneraliseerde huiduitslag, pruritis, anafylactische reactie

Metabolisme: hypoglykemie

Psychische aandoeningen: slapeloosheid, nachtmerries, geheugenverlies

Zenuwstelselaandoeningen: cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, toename van tekenen en symptomen van myasthenia gravis, paresthesie

Oogaandoeningen: keratitis, choroïdale loslating na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), verminderde gevoeligheid van het hoornvlies, erosie van het hoornvlies, ptosis, diplopie

Hartaandoeningen: pijn op de borst, oedeem, atrioventriculair blok, hartstilstand, hartfalen

Bloedvataandoeningen: ziekte van Raynaud, koude handen en voeten

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: bronchospasme (voornamelijk bij patiënten met een reeds bestaande bronchospasme aandoening), dyspnoe, hoest.

Maagdarmstelselaandoeningen: dyspepsie, buikpijn, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen: alopecia, psoriasiforme huiduitslag of exacerbatie van psoriasis, huiduitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: myalgie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: seksuele disfunctie, verminderd libido

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vermoeidheid

Bijwerkingen gemeld bij fosfaathoudende oogdruppels

Gevalen van verkalking van het hoornvlies zijn zeer zelden gemeld in verband met het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met aanzienlijk beschadigde hoornvliezen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Zeldzame meldingen van overdosering met brimonidine/timolol bij mensen resulteerden niet in nadelige gevolgen. Behandeling van een overdosis omvat ondersteunende en symptomatische therapie.

Brimonidine

Oogheelkundige overdosis (volwassenen)

In de ontvangen gevallen waren de gemelde voorvallen degene die al als bijwerkingen werden vermeld.

Systemische overdosering als gevolg van accidentele inname (volwassenen)

Er is zeer beperkte informatie over accidentele inname van brimonidine bij volwassenen. De enige tot nu toe gemelde bijwerking was hypotensie. Er werd gemeld dat de hypotensieve episode werd gevolgd door rebound-hypertensie. Van orale overdoses van andere alfa-2-agonisten is gemeld dat ze symptomen veroorzaken zoals hypotensie, asthenie, braken, lethargie, sedatie, bradycardie, aritmieën, miosis, apneu, hypotonie, hypothermie, ademhalingsdepressie en convulsies.

Pediatrische populatie

Meldingen van ernstige bijwerkingen na onbedoelde inname van brimonidinetartraat oftalmische oplossing door pediatrie proefpersonen zijn gepubliceerd of gemeld aan de vergunninghouder

van het referentieproduct. De proefpersonen ervoeren symptomen van CZS-depressie, typisch tijdelijke coma of laag bewustzijnsniveau, lethargie, slaperigheid, hypotonie, bradycardie, hypothermie, bleekheid, ademhalingsdepressie en apneu, en moesten op de intensive care worden opgenomen met intubatie indien geïndiceerd. Van alle proefpersonen werd gemeld dat ze volledig hersteld waren, meestal binnen 6-24 uur.

Timolol

Symptomen van een systemische overdosis timolol zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasme, hoofdpijn, duizeligheid en hartstilstand. Een onderzoek onder patiënten toonde aan dat timolol niet gemakkelijk dialyseerde.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologisch - preparaten en miotica tegen glaucoom - bètablokkers - timolol, combinaties
ATC code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Brimonidinetartraat/Timolol bestaat uit twee werkzame stoffen: brimonidinetartraat en timololmaleaat. Deze twee componenten verlagen de verhoogde intraoculaire druk (IOD) door complementaire werkingsmechanismen en het gecombineerde effect resulteert in een extra verlaging van de IOD in vergelijking met elk afzonderlijk toegediend middel. Brimonidine/timolol heeft een snel intredende werking.

Brimonidinetartraat is een alfa-2-adrenerge receptoragonist die 1000 keer selectiever is voor de alfa-2-adrenoceptor dan de alfa-1-adrenoceptor. Deze selectiviteit resulteert in geen mydriasis en de afwezigheid van vasoconstrictie in microvaatjes geassocieerd met menselijke retinale xenotransplantaten.

Aangenomen wordt dat brimonidinetartraat de IOD verlaagt door de uveosclerale uitstroom te verbeteren en de vorming van kamerwater te verminderen.

Timolol is een bèta1- en bèta2-niet-selectieve adrenerge receptorblokker die geen significante intrinsieke sympathicomimetische, directe myocardiale onderdrukkende of lokale anesthesische (membraanstabilerende) werking heeft. Timolol verlaagt de IOD door de vorming van kamerwater te verminderen. Het precieze werkingsmechanisme is niet duidelijk vastgesteld, maar remming van de verhoogde cyclische AMP-synthese veroorzaakt door endogene bèta-adrenerge stimulatie is waarschijnlijk.

Klinische effecten

In drie gecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken veroorzaakte brimonidine/timolol (tweemaal daags) een klinisch betekenisvolle additieve verlaging van de gemiddelde dagelijkse IOD in vergelijking met timolol (tweemaal daags) en brimonidine (tweemaal daags of driemaal daags) bij toediening als monotherapie.

In een onderzoek bij patiënten bij wie de IOD onvoldoende onder controle was na een inlooperperiode van minimaal 3 weken met een willekeurige monotherapie, werden aanvullende verlagingen van de gemiddelde dagelijkse IOD van 4,5, 3,3 en 3,5 mmHg waargenomen gedurende 3 maanden behandeling met brimonidine/timolol (tweemaal daags), respectievelijk timolol (tweemaal daags) en brimonidine (tweemaal daags). In deze studie kon op het dalpunt

een significante extra verlaging van de IOD alleen worden aangetoond in vergelijking met brimonidine, maar niet met timolol, maar er werd een positieve trend gezien met superioriteit op alle andere tijdstippen. In de gebundelde gegevens van de andere twee onderzoeken werd overal statistische superioriteit ten opzichte van timolol gezien.

Bovendien was het IOD-verlagende effect van brimonidine/timolol consistent niet-inferieur aan het effect dat werd bereikt door aanvullende therapie van brimonidine en timolol (allemaal tweemaal daags).

Het is aangetoond dat het IOD-verlagende effect van brimonidine/timolol aanhoudt in dubbelblinde studies tot 12 maanden.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Brimonidine+timolol

De plasmaconcentraties van brimonidine en timolol werden bepaald in een cross-overonderzoek waarin de monotherapiebehandelingen werden vergeleken met de behandeling met brimonidine/timolol bij gezonde proefpersonen. Er waren geen statistisch significante verschillen in de AUC van brimonidine of timolol tussen brimonidine/timolol en de respectievelijke monotherapiebehandelingen. De gemiddelde plasma C_{max}-waarden voor brimonidine en timolol na dosering met brimonidine/timolol waren respectievelijk 0,0327 en 0,406 ng/ml.

brimonidine

Na oculaire toediening van 0,2% oogdruppeloplossing bij mensen zijn de plasmaconcentraties van brimonidine laag.

Brimonidine wordt niet uitgebreid gemetaboliseerd in het menselijk oog en de menselijke plasma-eiwitbinding is ongeveer 29%. De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd in de systemische circulatie was ongeveer 3 uur na topische toediening bij de mens.

Na orale toediening aan de mens wordt brimonidine goed geabsorbeerd en snel uitgescheiden. Het grootste deel van de dosis (ongeveer 74% van de dosis) werd binnen vijf dagen uitgescheiden als metabolieten in de urine; er werd geen onveranderd geneesmiddel in de urine aangetroffen. In-vitro-onderzoeken met dierlijke en menselijke lever geven aan dat het metabolisme grotendeels wordt gemedieerd door aldehydeoxidase en cytochroom P450. Vandaar dat de systemische eliminatie in de eerste plaats het levermetabolisme lijkt te zijn.

Brimonidine bindt uitgebreid en reversibel aan melanine in oogweefsels zonder ongewenste effecten. Accumulatie treedt niet op bij afwezigheid van melanine.

Brimonidine wordt in het menselijk oog niet in hoge mate gemetaboliseerd.

Timolol

Na oculaire toediening van een 0,5% oogdruppeloplossing bij mensen die cataractchirurgie ondergingen, was de piekconcentratie van timolol 898 ng/ml in het kamerwater één uur na toediening. Een deel van de dosis wordt systemisch geabsorbeerd waar het uitgebreid wordt gemetaboliseerd in de lever. De halfwaardetijd van timolol in plasma is ongeveer 7 uur. Timolol wordt gedeeltelijk door de lever gemetaboliseerd, waarbij timolol en zijn metabolieten door de nieren worden uitgescheiden. Timolol is niet uitgebreid gebonden aan plasma-eiwitten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het oculaire en systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten is goed gekend. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn

afkomstig van conventioneel onderzoek van de afzonderlijke componenten in onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniciteit. Aanvullende oculaire toxiciteitsstudies met herhaalde doses brimonidine/timolol lieten ook geen speciaal risico voor mensen zien.

Brimonidine

Brimonidinetartraat veroorzaakte geen teratogene effecten bij dieren, maar veroorzaakte abortus bij konijnen en postnatale groeivermindering bij ratten bij systemische blootstellingen van respectievelijk ongeveer 37 maal en 134 maal die verkregen tijdens therapie bij mensen.

Timolol

In dierstudies is aangetoond dat bètablokkers een verminderde doorbloeding van de navelstreng, verminderde foetale groei, vertraagde ossificatie en verhoogde foetale en postnatale sterfte veroorzaken, maar geen teratogeniciteit. Met timolol is embryotoxiciteit (resorptie) bij konijnen en foetotoxiciteit (vertraagde ossificatie) bij ratten waargenomen bij hoge maternale doses. Teratogeniciteitsonderzoeken bij muizen, ratten en konijnen, bij orale doses timolol tot 4200 keer de dagelijkse dosis brimonidine/timolol bij de mens, toonden geen bewijs van misvorming van de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Benzalkonium chloride
Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat (E339i)
Dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat (E339ii)
Zoutzuur-oplossing (voor pH-aanpassing) (E507)
Natriumhydroxide-oplossing (voor pH-aanpassing) (E524)
Gezuiverd water

6.2. Onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

24 maanden

Na eerste opening van het flesje: te gebruiken binnen de 4 weken.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaarcondities : Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De fles moet in de buitenverpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht.

Na eerste opening van het flesje:

Voor de bewaaromstandigheden na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Wit LDPE flesje met witte LDPE druppelaar en witte HDPE schroefdop, met verzegelde sluiting.

Elk flesje bevat 5 ml oplossing.

Verpakkingen met 1 of 3 flesjes van 5ml zijn beschikbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 131186

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST