

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brinzolamide/Brimonidine Blumont 10 mg/mL + 2 mg/mL oogdruppels, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml suspensie bevat 10 mg brinzolamide en 2 mg brimonidinetartraat equivalent aan 1,3 mg brimonidine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml suspensie bevat 0,03 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie (oogdruppels).

Witte tot gebroken witte homogene suspensie, met een pH van ongeveer 6,5.

Osmolaliteit: 230 - 290 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van verhoogde intra-oculaire druk (IOD) bij volwassen patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie bij wie monotherapie onvoldoende daling van de IOD geeft (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen, inclusief ouderen

De aanbevolen dosis is tweemaal daags één druppel Brinzolamide/Brimonidine Blumont in het (de) aangedane oog (ogen).

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, dient de behandeling met de volgende dosis te worden voortgezet zoals gepland.

Lever- en/of nierfunctiestoornis

Er is geen onderzoek gedaan naar Brinzolamide/Brimonidine Blumont bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Om die reden is voorzichtigheid geboden bij deze populatie (zie rubriek 4.4).

Brinzolamide/Brimonidine Blumont is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten met hyperchloremische acidose. Omdat de brinzolamide component van dit medicijn en zijn metaboliet voornamelijk worden uitgescheiden door de nieren, is Brinzolamide/Brimonidine Blumont gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Brinzolamide/Brimonidine Blumont bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Brinzolamide/Brimonidine Blumont is wegens veiligheidsbezwaren gecontra-indiceerd bij pasgeborenen en zuigelingen /kinderen in de leeftijd tot 2 jaar om de verhoogde intra-oculaire druk (IOD) te verlagen bij openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie bij wie monotherapie onvoldoende daling van de IOD geeft (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden om het flesje vóór gebruik goed te schudden.

Wanneer nasolacrimale occlusie wordt gebruikt en de oogleden gedurende 2 minuten worden gesloten, wordt de systemische absorptie verminderd. Dit kan leiden tot een afname van de systemische bijwerkingen en een toename van lokale activiteit (zie rubriek 4.4).

Om besmetting van de druppelaartip en de oplossing te voorkomen, moet worden gezorgd dat de oogleden, de omliggende gebieden en andere oppervlakken niet worden aangeraakt met de druppelaartip van het flesje. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om het flesje goed gesloten te houden als dit niet gebruikt wordt.

Brinzolamide/Brimonidine Blumont kan gelijktijdig worden gebruikt met andere topische oftalmische geneesmiddelen om de intra-oculaire druk te verlagen. Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel gebruikt wordt, moeten de geneesmiddelen met een tussenperiode van minstens vijf minuten worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Overgevoeligheid voor sulfonamiden (zie rubriek 4.4).

Patiënten die behandeld worden met monoamineoxidase (MAO) remmers (zie rubriek 4.5).

Patiënten die antidepressiva gebruiken die invloed hebben op de noradrenerge transmissie (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva en mianserine) (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met hyperchloremische acidose.

Pasgeborenen en zuigelingen/ /kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit medicijn mag niet worden geïnjecteerd. Patiënten moeten worden geïnstrueerd Brinzolamide/Brimonidine Blumont niet in te slikken.

Oculaire effecten

Brinzolamide/Brimonidine Blumont is niet onderzocht bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom en het gebruik ervan wordt niet aanbevolen bij deze patiënten

Het mogelijke effect van brinzolamide op de corneale endotheelfunctie is niet onderzocht bij patiënten met aangetaste cornea's (voornamelijk bij patiënten met een laag aantal endotheelcellen). In het bijzonder zijn patiënten die contactlenzen dragen niet bestudeerd en nauwgezette monitoring van deze patiënten bij gebruik van brinzolamide wordt aanbevolen, omdat koolzuuranhydraseremmers invloed kunnen hebben op de corneale hydratatie en het dragen van contactlenzen het risico voor de cornea kan verhogen (voor verdere instructies over het dragen van contactlenzen, zie hieronder onder "Benzalkoniumchloride"). Nauwgezette monitoring van patiënten met aangetaste cornea's, zoals patiënten met diabetes mellitus of corneale dystrofie, wordt aanbevolen.

Brimonidinetartraat kan allergische reacties in het oog veroorzaken. Als allergische reacties worden waargenomen, moet de behandeling worden gestaakt. Er zijn vertraagde oculaire overgevoeligheidsreacties gemeld met brimonidinetartraat, waarbij van sommige werd gemeld dat zij waren geassocieerd met een stijging van de IOD.

De mogelijke effecten na staking van behandeling met Brinzolamide/Brimonidine Blumont zijn niet bestudeerd. Hoewel de duur van het IOD-verlagende effect voor Brinzolamide/Brimonidine Blumont niet is bestudeerd, zal het IOD-verlagende effect van brinzolamide naar verwachting 5-7 dagen duren. Het IOD-verlagende effect van brimonidine kan langer duren.

Systemische effecten

Brinzolamide/Brimonidine Blumont bevat brinzolamide, een sulfonamideremmer van koolzuuranhydrase en wordt, hoewel topisch toegediend, systemisch geabsorbeerd. Dezelfde typen bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan sulfonamiden kunnen optreden bij topische toediening, waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN). Op het moment van het voorschrijven moeten patiënten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Indien tekenen van ernstige reacties of overgevoeligheid voorkomen, moet het gebruik van dit medicijn onmiddellijk worden stopgezet.

Hartaandoeningen

Na toediening van Brinzolamide/Brimonidine Blumont werd er bij enkele patiënten een lichte daling van de bloeddruk waargenomen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals antihypertensiva en/of hartglycosiden met dit geneesmiddel of bij patiënten met ernstige of instabiele en ongecontroleerde cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.5).

Brinzolamide/Brimonidine Blumont dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met depressie, cerebrale of coronaire insufficiëntie, fenomeen van Raynaud, orthostatische hypotensie of thromboangiitis obliterans.

Zuur/base -balansverstoreningen

Zuur/base-balansverstoreningen werden gemeld met orale koolzuuranhydraseremmers. Brinzolamide/Brimonidine Blumont bevat brinzolamide, een koolzuuranhydraseremmer, en hoewel het topisch wordt toegediend, wordt het systemisch geabsorbeerd. Dezelfde typen bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan orale koolzuuranhydraseremmers (d.w.z. zuur/base-balansverstoreningen) kunnen optreden bij topische toediening (zie rubriek 4.5).

Brinzolamide/Brimonidine Blumont moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risico op een nierfunctiestoornis vanwege het mogelijke risico op metabole acidose. Dit medicijn is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek gedaan naar Brinzolamide/Brimonidine Blumont bij patiënten met een leverfunctiestoornis; Om die reden is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Mentale oplettenheid

Orale koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen van oudere patiënten om taken uit te voeren waarvoor mentale oplettenheid en/of fysieke coördinatie nodig is verminderen. Brinzolamide/Brimonidine Blumont wordt systemisch geabsorbeerd en dit kan daarom optreden bij topische toediening (zie rubriek 4.7).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Brinzolamide/Brimonidine Blumont bij kinderen en jongeren van 2 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Symptomen van overdosering met brimonidine (waaronder verlies van bewustzijn, hypotensie, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose en apneu) zijn gemeld bij pasgeborenen en zuigelingen/kinderen die brimonidine oogdruppels krijgen als onderdeel van een medische behandeling van congenitaal glaucoom. Dit medicijn is daarom gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.3).

Behandeling van kinderen van 2 jaar en ouder (met name bij kinderen van 2-7 jaar en/of met een gewicht < 20 kg) wordt niet aanbevolen vanwege de kans op centraal zenuwstelsel-gerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.9).

Hulpstoffen

Benzalkoniumchloride

Brinzolamide/Brimonidine Blumont bevat benzalkoniumchloride wat oogirritatie kan veroorzaken en waarvan bekend is dat het zachte contactlenzen verkleurt. Contact met zachte contactlenzen dient te worden vermeden. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om contactlenzen te verwijderen voordat ze dit medicijn toedienen en minstens 15 minuten te wachten voordat zij deze weer inzetten.

Van benzalkoniumchloride is gemeld dat het oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en de traanfilm en corneaoppervlak kan aantasten. Het moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk is aangetast. Patiënten moeten gemonitord worden bij langdurig gebruik.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar interacties uitgevoerd met Brinzolamide/Brimonidine Blumont.

Brinzolamide/Brimonidine Blumont is gecontra-indiceerd bij patiënten die monoamineoxidaseremmers gebruiken en bij patiënten die antidepressiva gebruiken die invloed hebben op de noradrenerge transmissie (bijv. tricyclische antidepressiva en mianserine), (zie rubriek 4.3). Tricyclische antidepressiva kunnen de oculaire hypotensieve respons van dit medicijn afzwakken.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd vanwege de mogelijkheid van een additief of versterkend effect met onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel (bijv. alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa of anesthetica).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het niveau van circulerende catecholaminen na toediening van Brinzolamide/Brimonidine Blumont. Echter, voorzichtigheid wordt aangeraden bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die invloed kunnen hebben op het metabolisme en de opname van circulerende aminen (bijv. chloorpromazine, methyلفenidaat, reserpine, serotonine-norepinefrineheropnameremmers).

Alfa-adrenerge agonisten (bijv. brimonidinetartraat) als klasse, kunnen de polsslag en de bloeddruk verlagen. Na toediening van dit geneesmiddel werd er bij enkele patiënten een lichte daling van de bloeddruk waargenomen. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals antihypertensiva en/of hartglycosiden met dit medicijn.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij het starten van (of veranderen van de dosering van) gelijktijdig toegediende systemische geneesmiddelen (ongeacht de farmaceutische vorm) die interactie kunnen vertonen met α -adrenerge agonisten of hun activiteit kunnen verstoren, zoals agonisten of antagonistenvan de adrenerge receptor (bijv. isoprenaline, prazosine).

Brinzolamide is een koolzuuranhydraseremmer en hoewel topisch toegediend wordt het systemisch geabsorbeerd. Er zijn zuur/base-balansverstoringen gemeld met orale koolzuuranhydraseremmers. Er moet rekening worden gehouden met de kans op interacties bij patiënten die Brinzolamide/Brimonidine Blumont gebruiken.

Er is kans op een additief effect van de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremming bij patiënten die een orale koolzuuranhydraseremmer en topische brinzolamide krijgen. De gelijktijdige toediening van dit medicijn en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

De cytochroom P-450 iso-enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van brinzolamide zijn o.a. CYP3A4 (hoofdzakelijk), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9. Er wordt verwacht dat remmers van CYP3A4 zoals ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir en troleandomycine het metabolisme van brinzolamide via CYP3A4 zullen remmen. Voorzichtigheid is geboden als er tegelijk CYP3A4-remmers worden toegediend. Echter, accumulatie van brinzolamide is onwaarschijnlijk omdat renale eliminatie de belangrijkste route is. Brinzolamide is geen remmer van cytochroom P 450 iso-enzymen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Brinzolamide/Brimonidine Blumont bij zwangere vrouwen. Brinzolamide was niet teratogeen bij ratten en konijnen, na systemische toediening (orale sondevoeding). Dierstudies met orale brimonidine duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Bij dieronderzoek passeerde brimonidine de placenta en kwam in beperkte mate terecht in de foetale circulatie (zie rubriek 5.3). Dit medicijn wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of topisch toegediende Brinzolamide/Brimonidine Blumont in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat er na orale toediening minimale hoeveelheden van brinzolamide worden uitgescheiden in de moedermelk. Oraal toegediende brimonidine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Dit medicijn mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Niet-klinische gegevens tonen geen effecten van brinzolamide of brimonidine op de vruchtbaarheid. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van topisch oculaire toediening van Brinzolamide/Brimonidine Blumont op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Brinzolamide/Brimonidine Blumont heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Dit medicijn kan duizeligheid, vermoeidheid en/of slaperigheid veroorzaken, en kan daarom invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Als wazig zien optreedt na instillatie, moet de patiënt wachten tot hij/zij weer helder kan zien alvorens een voertuig te besturen of machines te gebruiken.

Orale koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen van oudere patiënten om taken uit te voeren waarvoor mentale oplettendheid en/of fysieke coördinatie nodig zijn verstoren (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies met Brinzolamide/Brimonidine Blumont bij een tweemaal daagse dosering waren de meest voorkomende bijwerkingen oculaire hyperemie en oculaire allergische reacties, die bij ongeveer 6-7% van de patiënten voorkwamen, en dysgeusie (bittere of vreemde smaak in de mond na instillatie), wat bij ongeveer 3% van de patiënten optrad.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische studies met Brinzolamide/Brimonidine Blumont bij een tweemaal daagse dosering en tijdens klinische studies en uit postmarketingervaring met de afzonderlijke componenten brinzolamide en brimonidine. Ze worden ingedeeld volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$), Zeer zelden ($< 1/10\ 000$) of Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Systeem Orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms: nasofaryngitis ² , faryngitis ² , sinusitis ² Niet bekend: rhinitis ²
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms: vermindering van het aantal rode bloedcellen ² , toename van chloride in het bloed ²
Immuunsysteemaandoeningen	Soms: overgevoeligheid ³
Psychische stoornissen	Soms: apathie ² , depressie ^{2,3} , depressieve stemming ² , insomnie ¹ , libido verminderd ² , nachtmerries ² , zenuwachtigheid ²
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: somnolentie ¹ , duizeligheid ³ , dysgeusie ¹ Soms: hoofdpijn ¹ , motorische disfunctie ² , amnesie ² , geheugenfunctiestoornis ² , paresthesie ² Zeer zelden: syncope ³ Niet bekend: tremor ² , hypo-esthesie ² , ageusie ²
Oogaandoeningen	Vaak: oogallergie ¹ , keratitis ¹ , oogpijn ¹ , oculair ongemak ¹ , wazig zien ¹ , abnormaal zicht ³ , oculaire hyperemie ¹ , conjunctivale verbleking ³ Soms: cornea-erosie ¹ , cornea-oedeem ² , blefaritis ¹ , afzetting op de cornea (hoornachtige bezinksels) ¹ , conjunctiva-aandoening (papilla) ¹ , fotofobie ¹ , fotopsie ² , zwelling van het oog ² , oedeem van het ooglid ¹ , conjunctivaal oedeem ¹ , droog oog ¹ , oogafscheiding ¹ , scherpzien gereduceerd ² , traanproductie verhoogd ¹ , pterygium ² , erytheem aan het ooglid ¹ , meibomklier-ontsteking ² , diplopie ² , glare ² , hypo-esthesie van het oog ² , sclerale pigmentatie ² , subconjunctivale cyste ² , abnormaal gevoel in het oog ¹ , asthenopie ¹ Zeer zelden: uveïtis ³ , miose ³ Niet bekend: visuele stoornissen ² , madarose ²
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms: vertigo ¹ , tinnitus ²
Hartaandoeningen	Soms: cardio-respiratoire uitputting ² , angina pectoris ² , aritmie ³ , hartkloppingen ^{2,3} , onregelmatige hartslag ² , bradycardie ^{2,3} , tachycardie ³
Bloedvataandoeningen	Soms: hypotensie ¹ Zeer zelden: hypertensie ³

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms: dyspneu ² , bronchiale hyperactiviteit ² , faryngolaryngeale pijn ² , droge keel ¹ , hoesten ² , epistaxis ² , verstopping van de bovenste luchtwegen ² , neusverstopping ¹ , rinorroe ² , irritatie van de keel ² , nasale droogte ¹ , postnasaal infuus ¹ , niezen ² Niet bekend: astma ²
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak: droge mond ¹ Soms: dyspepsie ¹ , oesofagitis ² , abdominaal ongemak ¹ , diarree ² , braken ² , nausea ² , frequente ontlasting ² , flatulentie ² , orale hypoesthesie ² , orale paresthesie ¹
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend: abnormale leverfunctietest ²
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms: contactdermatitis ¹ , urticaria ² , rash ² maculopapulaire rash ² , pruritus gegeneraliseerd ² , alopecia ² , strakke huid ² Niet bekend: Stevens-Johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4), gezichtsoedeem ³ , dermatitis ^{2,3} , erytheem ^{2,3}
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms: rugpijn ² , spierkrampen ² , myalgie ² Niet bekend: artralgie ² , pijn in extremiteit ²
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms: nierpijn ² Niet bekend: pollakisurie ²
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms: erectiele disfunctie ²
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms: pijn ² , ongemak ter hoogte van de borst ² , abnormaal gevoel ² , zich zenuwachtig voelen ² , prikkelbaarheid ² , medicatieresidu ¹ Niet bekend: pijn op de borst ² , perifeer oedeem ^{2,3}
¹ bijwerking waargenomen met Brinzolamide/Brimonidine Blumont ² aanvullende bijwerking waargenomen met monotherapie met brinzolamide ³ aanvullende bijwerking waargenomen met monotherapie met brimonidine	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dysgeusie was de meest voorkomende systemische bijwerking die werd geassocieerd met het gebruik van Brinzolamide/Brimonidine Blumont (3,4%). Het wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de passage van de oogdruppels in de nasofarynx via het nasolacrimaal kanaal en is hoofdzakelijk te wijten aan de brinzolamidecomponent van dit geneesmiddel. Nasolacrimale occlusie of het zachtjes sluiten van het ooglid na instillatie kan het optreden van dit effect helpen verminderen (zie rubriek 4.2).

Brinzolamide/Brimonidine Blumont bevat brinzolamide, een sulfonamideremmer van koolzuuranhydrase met systemische absorptie. Gastro-intestinale, zenuwstelsel-, hematologische, renale en metabole effecten zijn in het algemeen geassocieerd met systemische koolzuuranhydraseremmers. Gelijksortige bijwerkingen als die worden toegeschreven aan orale koolzuuranhydraseremmers kunnen optreden bij topische toediening.

Bijwerkingen die vaak zijn geassocieerd met de brimonidine component van dit medicijn zijn onder andere de ontwikkeling van oculaire allergische reacties, vermoeidheid en/of slaperigheid en een droge mond. Het gebruik van brimonidine is geassocieerd met minimale bloeddrukdalingen. Sommige patiënten die brinzolamide + brimonidine toegediend kregen, ervoeren verlagingen in de bloeddruk die vergelijkbaar waren met de verlagingen die werden waargenomen bij het gebruik van brimonidine als monotherapie.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij overdosering met Brinzolamide/Brimonidine Blumont dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn. De luchtwegen van de patiënt dienen te worden vrijgehouden.

Door de brinzolamide component van dit medicijn kunnen verstoring van de elektrolytenbalans, ontwikkeling van acidose en mogelijk effecten op het zenuwstelsel optreden. De elektrolytconcentraties in het serum (vooral kalium) en de pH-waarden in het bloed moeten worden gecontroleerd.

Er is zeer beperkte informatie over accidentele inname van de brimonidine component van dit medicijn bij volwassenen. De enige tot nu toe gemelde bijwerking was hypotensie. Er werd gemeld dat de hypotensieve episode werd gevolgd door rebound hypertensie.

Er werd gemeld dat orale overdosering van andere alfa-2-agonisten symptomen veroorzaken zoals hypotensie, asthenie, braken, lethargie, sedatie, bradycardie, aritmieën, miose, apneu, hypotonie, hypothermie, ademhalingsdepressie en stuipen.

Pediatrische patiënten

Er werden bij pediatrische personen ernstige bijwerkingen gemeld na onbedoelde inname van de brimonidine component van Brinzolamide/Brimonidine Blumont. De personen ervoeren symptomen van CZS-depressie, typisch tijdelijke coma of een laag bewustzijnsniveau, lethargie, somnolentie, hypotonie, bradycardie, hypothermie, bleekheid, ademhalingsdepressie en apneu, en opname op de intensive care met intubatie, indien geïndiceerd, was vereist. Er werd gemeld dat alle personen volledig herstelden, meestal binnen 6-24 uur.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oogmiddelen, antiglaucompreparaten en miotica, ATC-code: S01EC54

Werkingsmechanisme

Brinzolamide/Brimonidine Blumont bevat twee werkzame stoffen: brinzolamide en brimonidinetartraat. Deze twee componenten verlagen de intra-oculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom (OKHG) en oculaire hypertensie (OHT) door onderdrukking van de vorming van kamerwater in de processus ciliare van het oog. Hoewel zowel brinzolamide als brimonidine de IOD verlagen door het onderdrukken van de vorming van kamerwater, verschilt hun werkingsmechanisme.

Brinzolamide werkt door remming van het enzym koolzuuranhydrase (CA-II) in het ciliair epitheel die de vorming van bicarbonaationen vermindert, met daaropvolgende vermindering van het natrium- en vloeistoftransport over het ciliair epitheel, wat leidt tot verminderde vorming van kamerwater. Brimonidine, een alfa-2 adrenerge agonist, remt het enzym adenylaacyclase en onderdrukt de cAMP afhankelijke vorming van kamerwater. Bovendien leidt toediening van brimonidine tot een toename van de uveasclerale uitstroom.

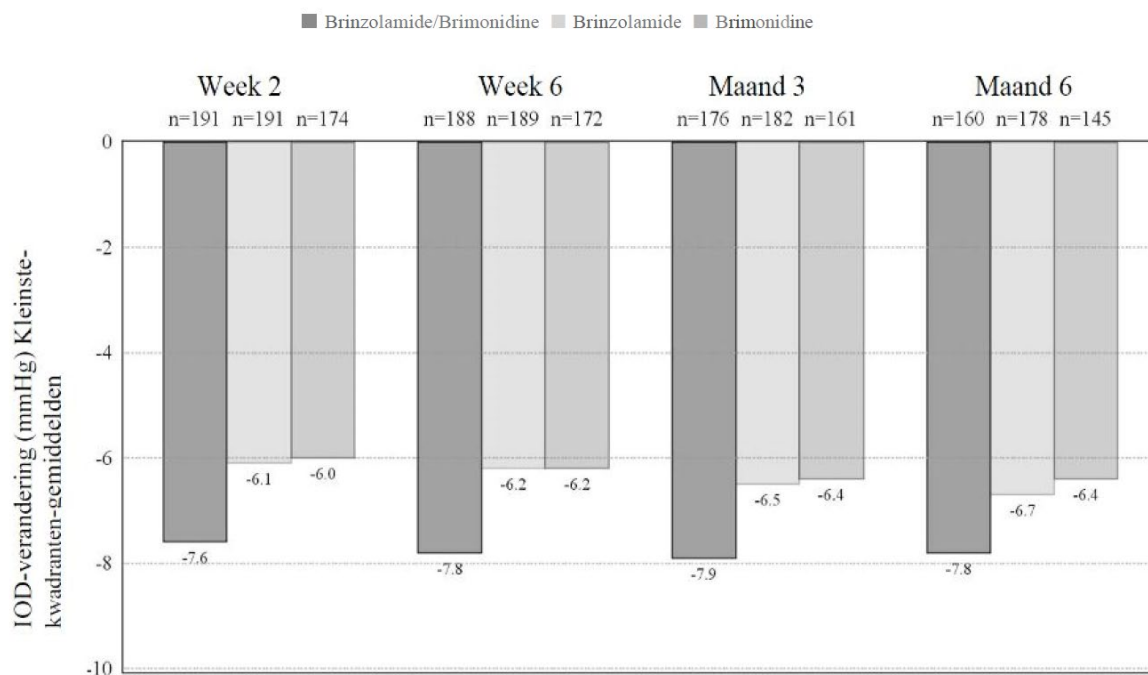
Farmacodynamische effecten

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Monotherapie

In een 6 maanden durend, gecontroleerde, contribution-of-elements klinische studie waaraan 560 patiënten met openkamerhoekglaucoom (inclusief pseudo-exfoliatie of pigmentdispersiecomponent) en/of oculaire hypertensie deelnamen die, naar de mening van de onderzoeker, onvoldoende onder controle waren met monotherapie of reeds meerdere IOD-verlagende geneesmiddelen gebruikten en die een gemiddelde dagelijkse IOD-uitgangswaarde hadden van 26 mmHg, was het gemiddelde dagelijks IOD-verlagende effect van Brinzolamide/Brimonidine Blumont tweemaal daags gedoseerd ongeveer 8 mmHg. Statistisch superieure verlagingen van de gemiddelde dagelijkse IOD werden waargenomen met dit medicijn in vergelijking met brinzolamide 10 mg/mL of brimonidine 2 mg/mL tweemaal daags gedoseerd bij alle bezoeken gedurende het gehele onderzoek (figuur 1).

Abbeelding 1. Gemiddelde^a dagelijkse (9 AM, +2 uur, +7 uur) IOD-verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (mmHg) — Contribution-of-elements-onderzoek



^aGemiddelden met kleinste kwadraten afgeleid van een statistisch model dat rekening houdt met onderzoekslocatie, 9 AM uitgangswaarde van IOD-stratum en gecorreleerde IOD-metingen in de patiënt. Alle behandelingen verschillen (Brinzolamide + Brimonidine versus de individuele componenten) waren statistisch significant met $p=0,0001$ of minder.

De gemiddelde IOD-verlagingen ten opzichte van de uitgangswaarde op elk tijdstip bij elk bezoek waren groter met Brinzolamide/Brimonidine Blumont (6 tot 9 mmHg) dan met monotherapie met hetzij brinzolamide (5 tot 7 mmHg) of brimonidine (4 tot 7 mmHg). Het gemiddelde percentage IOD-verlagingen ten opzichte van de uitgangswaarde met dit geneesmiddel varieerden van 23 tot 34 %. De percentages patiënten met een IOD-meting lager dan 18 mmHg waren bij 11 van de 12 beoordelingen tot en met maand 6 groter in de Brinzolamide + Brimonidine Blumont groep dan in de Brimonidine-groep en waren bij alle 12 beoordelingen tot en met maand 6 groter in de Brinzolamide + Brimonidine Blumont groep dan in de Brimonidine-groep. Op het tijdstip van +2 uur (het tijdstip dat overeenkomt met de werkzaamheidspiek in de ochtend) voor het primaire werkzaamheidsbezoek in maand 3, was het percentage patiënten met een IOD lager dan 18 mmHg 68,8% in de Brinzolamide + Brimonidine-groep, 42,3% in de Brinzolamide-groep, en 44,0% in de Brimonidine-groep.

In een 6 maanden durend, gecontroleerd, niet-inferieur klinisch studie waaraan 890 patiënten met openkamerhoekglaucoom (inclusief pseudoexfoliatie of pigmentdispersiecomponent) en/of oculaire hypertensie deelnamen die, naar de mening van de onderzoeker, onvoldoende onder controle waren

met monotherapie of al meerdere IOD-verlagende geneesmiddelen gebruikten, en die een gemiddelde dagelijkse IOD uitgangswaarde hadden van 26 tot 27 mmHg, werd non-inferioriteit aangetoond van Brinzolamide/Brimonidine Blumont vergeleken met brinzolamide 10 mg/mL + brimonidine 2 mg/mL, gelijktijdig gedoseerd bij alle bezoeken gedurende het gehele onderzoek met betrekking tot gemiddelde dagelijkse IOD-verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde (tabel 1).

Tabel 1 Vergelijking van de gemiddelde dagelijkse IOD-verandering (mmHg) ten opzichte van de uitgangswaarde - non-inferioriteitsonderzoek

Bezoek	Brinzolamide/ Brimonidine Blumont Gemiddelde ^a	Brinzolamide + Brimonidine Gemiddelde ^a	Vershil Gemiddelde _a (95 % BI)
Week 2	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
Week 6	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
Maand 3	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
Maand 6	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3, 0,4)
^a kleinste kwadraten- gemiddelden afgeleid uit een statistisch model dat rekening houdt met onderzoekslocatie, 9 AM uitgangswaarde van IOD-stratum en gecorreleerde IOD-metingen bij de patiënt.			

De gemiddelde IOD-verlagingen ten opzichte van de uitgangswaarde op elk tijdstip bij elk bezoek met Brinzolamide + Brimonidine Blumont of de individuele componenten die gelijktijdig werden toegediend, waren vergelijkbaar (7 tot 10 mmHg). Het gemiddelde percentage IOD-verlagingen ten opzichte van de uitgangswaarde met dit medicijn varieerde van 25 tot 37 %. De percentages patiënten met een IOD-meting lager dan 18 mmHg waren vergelijkbaar bij alle onderzoeksbezoeken van hetzelfde tijdstip tot en met maand 6 vergelijkbaar tussen beide groepen. Op het +2 uur tijdstip (die tijd die overeenkomt met de werkzaamheidspiek in de ochtend) voor het primaire werkzaamheidsbezoek op maand 3, was het percentage patiënten met een IOD lager dan 18 mmHg 71,6% in beide onderzoeksgroepen.

Aanvullende therapie

Klinische gegevens over het gebruik van Brinzolamide/Brimonidine Blumont als aanvulling op prostaglandine analogen (PGA) toonden ook een superieure IOD-verlagende werkzaamheid van Brinzolamide/Brimonidine Blumont + PGA in vergelijking met alleen PGA. In studie CQVJ499A2401 toonde Brinzolamide/Brimonidine Blumont 10 mg/mL + 2 mg/mL + PGA (d.w.z. travoprost, latanoprost of bimatoprost) een superieure IOD-verlagende werkzaamheid ten opzichte van de uitgangswaarde vergeleken met drager + PGA na 6 weken behandeling, met een verschil tussen de behandelingen in model-gecorrigeerde gemiddelde verandering in dagelijkse IOD ten opzichte van de uitgangswaarde van -3,44 mmHg (95 % BI, -4,2, -2,7; p-waarde < 0,001).

Klinische gegevens over het gebruik van Brinzolamide/Brimonidine Blumont als aanvulling op travoprost timololmaleaat vaste dosiscombinatie-oogdruppels, toonden ook een superieure IOD-verlagende werkzaamheid van Brinzolamide/Brimonidine Blumont 10 mg/mL + 2 mg/mL + travoprost-timololmaleaat oogdruppels in vergelijking met alleen travoprost-timololmaleaat. In studie CQVJ499A2402 toonden Brinzolamide/Brimonidine Blumont 10 mg/mL + 2 mg/mL + travoprost-timololmaleaat oogdruppels een superieure IOD-verlagende werkzaamheid ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met drager + travoprost-timololmaleaat oogdruppels na 6 weken behandeling, met een verschil tussen de behandelingen in model-gecorrigeerde gemiddelde verandering in dagelijkse IOD ten opzichte van de uitgangswaarde van -2,15 mmHg (95% BI, -2,8, -1,5; p-waarde < 0,001).

Het veiligheidsprofiel van Brinzolamide/Brimonidine Blumont bij aanvullende therapie was vergelijkbaar met dat waargenomen bij Brinzolamide/Brimonidine Blumont monotherapie.

Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid voor aanvullende therapie na 6 weken.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Brinzolamide/Brimonidine Blumont in alle subgroepen van pediatrische patiënten met glaucoom en oculaire hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na topisch oculaire toediening wordt brinzolamide geabsorbeerd via de cornea. De stof wordt ook geabsorbeerd in de systemische circulatie, waar hij sterk bindt aan koolzuuranhydrase in rode bloedcellen (RBC's). De plasmaconcentraties zijn zeer laag. De eliminatiehalfwaardetijd in volbloed is bij de mens verlengd (> 100 dagen) als gevolg van RBC koolzuuranhydrase-binding.

Brimonidine wordt snel in het oog geabsorbeerd na topische toediening. Bij konijnen werden in de meeste gevallen in minder dan een uur maximale oculaire concentraties bereikt. De maximumconcentraties in humaan plasma zijn < 1 ng/ml en worden bereikt binnen < 1 uur. De plasmaspiegels dalen binnen een halfwaardetijd van ongeveer 2-3 uur. Er treedt geen accumulatie op tijdens chronische toediening.

In een topisch oculaire klinische studie waarin de systemische farmacokinetiek van Brinzolamide/Brimonidine Blumont twee- of driemaal daags toegediend werd vergeleken met brinzolamide en brimonidine individueel toegediend met dezelfde twee doseringen, was de steady state farmacokinetiek van brinzolamide en N-desethylbrinzolamide in het hele bloed vergelijkbaar tussen het combinatieproduct en bij alleen toegediende brinzolamide.

Ook was de steady-state plasmafarmacokinetiek van brimonidine uit de combinatie vergelijkbaar met die van brimonidine als het alleen werd toegediend, met uitzondering van de tweemaal daagse behandelingsgroep van dit medicijn, waarvoor de gemiddelde AUC₀₋₁₂ uur ongeveer 25 % lager was dan voor brimonidine alleen tweemaal daags toegediend.

Distributie

Uit onderzoek met konijnen is gebleken dat er zich na topische toediening maximum brinzolamideconcentraties in het oog bevinden in de voorste weefsels, zoals cornea, conjunctiva, kamerwater en iris-corpora ciliare. Retentie in oogweefsels wordt verlengd door binding aan koolzuuranhydrase. Brinzolamide wordt matig (ongeveer 60 %) gebonden aan humane plasma-eiwitten.

Brimonidine vertoont affiniteit voor gepigmenteerd oogweefsels, voornamelijk de iris-corpora ciliare, omwille van zijn bekende melaninebindende eigenschappen. Klinische en niet-klinische veiligheidsgegevens tonen echter dat het goed verdragen wordt en veilig is bij chronische toediening.

Biotransformatie

Brinzolamide wordt gemetaboliseerd door hepatisch cytochroom P450 iso-enzymen, specifiek CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9. De primaire metaboliet is N-desethylbrinzolamide, gevolgd door de N-desmethoxypropyl- en O-desmethyl-metabolieten, evenals een N-propionzuur analoog gevormd door oxidatie van de N-propyl zijketen van O-desmethylbrinzolamide. Brinzolamide en N-desethylbrinzolamide remmen cytochroom P450-isozymes niet bij concentraties die minstens 100-voudig boven de maximale systemische niveaus liggen.

Brimonidine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door hepatische aldehyde-oxidase, met vorming van 2-oxobrimonidine, 3-oxobrimonidine en 2,3-dioxobrimonidine als belangrijkste metabolieten. Oxidatieve splitsing van de imidazoline ring in 5-broom-6-guanidinoquinoxaline wordt ook waargenomen.

Eliminatie

Brinzolamide wordt hoofdzakelijk onveranderd geëlimineerd in de urine. Bij de mens was de brinzolamide en N-desethylbrinzolamide in de urine respectievelijk ongeveer 60 % en 6 % van de dosis. Gegevens bij ratten toonden enige biliaire excretie (ongeveer 30 %), voornamelijk als metabolieten.

Brimonidine wordt voornamelijk geëlimineerd in de urine als metabolieten. Bij ratten en apen maakten urine-metabolieten 60 tot 75% uit van de orale of intraveneuze doses.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van brinzolamide is inherent niet-lineair als gevolg van verzadigbare binding aan koolzuuranhydrase in volbloed en verschillende weefsels. De steady-state blootstelling neemt niet op dosisproportionele wijze toe.

Daarentegen vertoont brimonidine lineaire farmacokinetiek over het klinisch therapeutisch dosisbereik.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Brinzolamide/Brimonidine Blumont is bestemd voor lokale werking binnen het oog. Beoordeling van de oculaire blootstelling bij de mens bij werkzame doses is niet haalbaar. De farmacokinetische/farmacodynamische relatie bij mensen voor IOD-verlaging is niet vastgesteld.

Andere bijzondere populaties

Onderzoeken om de effecten van leeftijd, ras en nier- of leverinsufficiëntie te bepalen zijn niet uitgevoerd met dit geneesmiddel. Een onderzoek van brinzolamide bij Japanse versus niet-Japanse proefpersonen toonde een vergelijkbare systemische farmacokinetiek tussen de twee groepen. In een onderzoek van brinzolamide bij proefpersonen met nierinsufficiëntie werd een 1,6- tot 2,8-voudige toename van de systemische blootstelling aan brinzolamide en N-desethylbrinzolamide aangetoond tussen normale proefpersonen en proefpersonen met matig ernstige nierinsufficiëntie. Deze stijging in steady-state RBC-concentraties van stofgerelateerd materiaal remde de RBC koolzuuranhydrase activiteit niet tot waarden die zijn geassocieerd met systemische bijwerkingen. Het combinatieproduct wordt echter afgeraden voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/minuut).

De C_{max}, AUC en eliminatiehalfwaardetijd van brimonidine zijn gelijkaardig bij oudere (> 65 jaar) personen in vergelijking met jongvolwassenen. De effecten van nier- en leverinsufficiëntie op de systemische farmacokinetiek van brimonidine zijn niet beoordeeld. Omwille van de lage systemische blootstelling aan brimonidine na topische oculaire toediening wordt verwacht dat veranderingen in plasmablootstelling niet klinisch relevant zijn.

Pediatrische patiënten

De systemische farmacokinetiek van brinzolamide en brimonidine, alleen of in combinatie, bij pediatrische patiënten is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Brinzolamide

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Effecten in niet-klinische reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsstudies werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevantie hebben voor het klinisch gebruik. Bij konijnen bleek er bij orale, maternaal toxische doses brinzolamide van maximaal 6 mg/kg/dag (261 maal de aanbevolen dagelijkse klinische dosis van 23 µg/kg/dag) geen effect op de foetale ontwikkeling te zijn. Bij ratten resulteerden doses van 18 mg/kg/dag (783 maal de aanbevolen dagelijkse klinische dosis), maar niet van 6 mg/kg/dag, in een geringe vermindering van de ossificatie van schedel en sternbrae van foetussen. Deze bevindingen werden geassocieerd met metabole acidose met verminderde toename van het lichaamsgewicht van de moederdieren en een verminderd foetaal gewicht. Dosis-gerelateerde vermindering van het foetale gewicht werd waargenomen bij jongen van moederdieren die 2 tot 18 mg/kg/dag kregen. Tijdens lactatie was de concentratie waarbij geen bijwerkingen optraden bij de nakomelingen 5 mg/kg/dag.

Brimonidine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologietoxiciteit bij herhaalde dosering genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Propyleenglycol (E1520)
Carbomeer
Boorzuur (E284)
Natriumchloride
Tyloxapol
Zoutzuur (E507) (om de pH aan te passen) en/of
natriumhydroxide (E524) (om de pH aan te passen)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

4 weken na de eerste opening.

Na eerste opening vereist dit geneesmiddel geen speciale bewaarcondities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Voor bewaarcondities na opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Wit LDPE oogheelkundig flesje met een witte LDPE verzegelde druppeltip en een witte HDPE/LDPE dop met verzegeling, met 5 ml suspensie. Doos met 1 flesje of 3 flesjes.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 132148

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juni 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST