

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aicybet 10 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml suspensie bevat 10 mg brinzolamide en 5 mg timolol (als timololmaleaat).

Eén druppel van ongeveer 0,03 ml bevat 0,3 mg brinzolamide en 0,15 mg timolol (als timololmaleaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie.

Witte tot gebroken witte suspensie met een pH van ongeveer 7,2.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van de intraoculaire druk (IOD) bij volwassen patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie waarbij 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 dosis is één druppel Aicybet in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen) tweemaal daags.

De systemische absorptie wordt verminderd wanneer nasolacrimale occlusie wordt toegepast of wanneer het ooglid wordt gesloten. Hierdoor kunnen systemische bijwerkingen verminderen en kan de lokale werkzaamheid toenemen (zie rubriek 4.4).

Als een dosis wordt vergeten, dient de behandeling volgens schema voortgezet te worden met de volgende dosis. De dosis mag niet hoger zijn dan tweemaal daags één druppel in het (de) aangedane oog (ogen).

Wanneer een ander oftalmisch geneesmiddel tegen glaucoom wordt vervangen door Aicybet, moet het gebruik van het andere geneesmiddel worden stopgezet en de volgende dag met Aicybet worden begonnen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Aicybet bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Lever- en nierfunctiestoornissen

Er is geen onderzoek verricht met Aicybet of timolol 5 mg/ml oogdruppels bij patiënten met lever of nierfunctiestoornissen. Een dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met leverfunctiestoornissen of bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen.

Aicybet is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten met hyperchloremische acidose (zie rubriek 4.3). Aangezien brinzolamide en zijn belangrijkste metaboliëten voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, is Aicybet gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden als Aicybet wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Patiënten moeten de instructie krijgen het flesje vóór gebruik goed te schudden.

Ter voorkoming van besmetting van de druppelteller en de suspensie moet erop gelet worden dat de druppelteller van het flesje niet in contact komt met de oogleden, het omringende gedeelte of andere oppervlakken. Instrueer patiënten het flesje goed te sluiten wanneer het niet wordt gebruikt.

Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen met een tussenperiode van minimaal 5 minuten worden toegediend. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere bètablokkers.
- Overgevoeligheid voor sulfonamiden (zie rubriek 4.4).
- Reactieve luchtwegaandoeningen waaronder asthma bronchiale of een anamnese van asthma bronchiale, of ernstige chronische obstructieve longziekte.
- Sinusbradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok niet gereguleerd door een pacemaker. Manifest hartfalen, cardiogene shock.
- Ernstige allergische rinitis.
- Hyperchloremische acidose (zie rubriek 4.2).
- Ernstige nierfunctiestoornissen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten

- Brinzolamide en timolol worden systemisch geabsorbeerd. Door het bèta-adrenerge blokkerende bestanddeel, timolol, kunnen dezelfde cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als bij systemische bèta-adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan na systemische toediening. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

- Overgevoelighedsreacties, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die zijn gemeld bij het gebruik van sulfonamidederivaten, kunnen optreden bij patiënten die Aicybet krijgen toegediend.
- Aicybet wordt in zijn huidige vorm systemisch geabsorbeerd. 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 Aicybet onmiddellijk worden stopgezet.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (zoals coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina-pectoris en hartfalen) en hypotensie moet kritisch worden nagegaan of behandeling met bètablokkers aangewezen is en moet behandeling met andere werkzame stoffen overwogen worden. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen of bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd moeten bètablokkers met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Bloedvataandoeningen

Patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/aandoeningen (te weten ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Hyperthyreoïdie

Bètablokkers kunnen de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren.

Spierzwakte

Er is gemeld dat bèta-adrenerge blokkerende geneesmiddelen de spierzwakte kunnen versterken bij bepaalde myasthenie symptomen (bv. diplopie, ptose en algemene zwakte).

Ademhalingsstelselaandoeningen

Ademhalingsstelselreacties, met inbegrip van overlijden door bronchospasmen bij patiënten met astma, zijn waargenomen na toediening van sommige oftalmische bètablokkers. Aicybet moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een lichte/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) en alleen wanneer de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Hypoglykemie/diabetes

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

Zuur-basebalansverstoringen

Aicybet bevat brinzolamide, een sulfonamide. Dezelfde bijwerkingen die toegeschreven worden aan sulfonamiden kunnen optreden na topische toediening. Verstoringen van de zuur-basebalans zijn gemeld met orale koolzuuranhydraseremmers. Aangezien dit geneesmiddel metabole acidose kan veroorzaken, is voorzichtigheid geboden als het gebruikt wordt bij patiënten met een risico op een nierfunctiestoornis. Het gebruik van dit geneesmiddel dient gestaakt te worden wanneer tekenen van ernstige reacties of overgevoeligheid zich voordoen.

Mentale oplettendheid

Orale koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen verminderen om taken uit te voeren die mentale oplettendheid en/of fysieke coördinatie vereisen. Aicybet wordt systemisch geabsorbeerd en daarom zou dit kunnen voorkomen bij topische toediening.

Anafylactische reacties

Patiënten met een anamnese van atopie of van ernstige anafylactische reacties op uiteenlopende allergenen kunnen tijdens het gebruik van bètablokkers gevoeliger zijn voor herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en kunnen niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline gebruikt voor de behandeling van anafylactische reacties.

Choroïdloslating

Choroïdloslating is gerapporteerd na toediening van geneesmiddelen die kamerwater verminderen (zoals timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Anesthesie tijdens chirurgie

Oftalmische bètablokkerende middelen kunnen de systemische bèta-agonistische effecten van bijvoorbeeld adrenaline blokkeren. De anesthesist moet geïnformeerd worden wanneer de patiënt timolol gebruikt.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen worden versterkt als timolol aan patiënten wordt gegeven die reeds een systemische bètablokker gebruiken. De reactie van deze patiënten moet nauwlettend in de gaten worden gehouden. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers of twee lokale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Er is kans op een additief effect op de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremmers bij patiënten die orale koolzuuranhydraseremmers en Aicybet gebruiken. De gelijktijdige toediening van Aicybet en orale koolzuuranhydraseremmers is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Oculaire effecten

Er is beperkte ervaring met Aicybet bij de behandeling van patiënten met pseudo-exfoliatief glaucoom of pigmentglaucoom. Dergelijke patiënten dienen met de nodige voorzichtigheid te worden behandeld en nauwlettende controle van de IOD wordt aanbevolen.

Aicybet is niet onderzocht bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom en het gebruik wordt niet aanbevolen bij deze patiënten.

Oftalmische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Patiënten met een aandoening van de cornea moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

De mogelijke rol van brinzolamide op de corneale endotheelfunctie werd niet onderzocht bij patiënten met gecompromitteerde corneae (voornamelijk in patiënten met een laag aantal endotheelcellen). In het bijzonder patiënten die contactlenzen dragen werden niet bestudeerd en zorgvuldige controle van deze patiënten bij gebruik van brinzolamide wordt aanbevolen, aangezien koolzuuranhydraseremmers de corneale hydratatie kunnen beïnvloeden. Dit kan leiden tot een corneadecompensatie en oedeem en het dragen van contactlenzen kan het risico voor de corneae vergroten. Zorgvuldige controle van patiënten met gecompromitteerde corneae, zoals patiënten met diabetes mellitus of corneale dystrofie, wordt aanbevolen.

Leverfunctiestoornissen

Voorzichtigheid is geboden als Aicybet wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar specifieke geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met Aicybet.

Aicybet bevat brinzolamide, een koolzuuranhydraseremmer, en alhoewel het topisch wordt toegediend, wordt het systemisch geabsorbeerd. Verstoringen van de zuur-basebalans zijn gemeld met orale koolzuuranhydraseremmers. Er moet rekening worden gehouden met de kans op interacties bij patiënten die Aicybet krijgen toegediend.

Bij patiënten die een orale koolzuuranhydraseremmer krijgen met oogdruppels met brinzolamide, bestaat de mogelijkheid op een additief effect van de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremming. Gelijktijdige toediening van oogdruppels die brinzolamide bevatten en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

De cytochroom P-450-iso-enzymen verantwoordelijk voor het metabolisme van brinzolamide omvatten CYP3A4 (hoofdzakelijk), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9. Het is te verwachten dat CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir en troleandomycine het metabolisme van brinzolamide via CYP3A4 zullen remmen. Voorzichtigheid is aangewezen wanneer gelijktijdig CYP3A4-remmers worden toegediend. Accumulatie van brinzolamide is echter niet waarschijnlijk omdat renale eliminatie de belangrijkste route is. Brinzolamide is geen remmer van de cytochroom P-450-iso-enzymen.

Er bestaat een kans op additieve effecten die leiden tot hypotensie en/of duidelijke bradycardie wanneer een oftalmische oplossing met een bètablokker gelijktijdig wordt gebruikt met orale calciumkanaalblockers, bèta-adrenerge blokkerende middelen, antiaritmica (inclusief amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica, guanethidine. Bètablokkers kunnen de respons verlagen op adrenaline die wordt gebruikt om anafylactische reacties te behandelen. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of anafylaxie is extra voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

De hypertensieve reactie na plotseling stoppen van clonidine kan worden versterkt bij gebruik van bètablokkers. Voorzichtigheid is geboden als dit geneesmiddel samen met clonidine wordt gebruikt.

Bij gelijktijdige behandeling met CYP2D6-remmers (zoals kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol is een krachtigere systemische bètablokkade (zoals vertraagde hartslag, depressie) waargenomen. Voorzichtigheid is geboden.

Bètablokkers kunnen het hypoglykemisch effect van antidiabetica verhogen en de tekenen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie rubriek 4.4).

Mydriase als gevolg van het gelijktijdig gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine) werd af en toe gerapporteerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van oftalmisch brinzolamide en timolol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met brinzolamide is reproductietoxiciteit gebleken na systemische

toediening, zie rubriek 5.3. Aicybet mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Epidemiologisch onderzoek toonde geen misvormende effecten aan. Wanneer bètablokkers oraal worden toegediend is echter een risico op remming van de intra-uteriene groei waargenomen. Bovendien zijn tekenen en symptomen van bètablokkade (zoals bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) bij de neonat waargenomen wanneer bètablokkers werden toegediend tot aan de bevalling. Als Aicybet wordt toegediend tot aan de bevalling, moet de neonat tijdens zijn/haar eerste levensdagen nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of oftalmisch brinzolamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat brinzolamide in de moedermelk wordt uitgescheiden na orale toediening, zie rubriek 5.3.

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses timolol in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat de hoeveelheid in de moedermelk voldoende is om klinische symptomen van bètablokkade bij het kind te veroorzaken. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Toch kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Aicybet moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek uitgevoerd om de effecten van topisch oculaire toediening van Aicybet op de vruchtbaarheid bij de mens te beoordelen.

Niet-klinische gegevens tonen van zowel brinzolamide als timolol geen effecten aan op de vruchtbaarheid van de man of vrouw na orale toediening. Er worden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid verwacht bij gebruik van Aicybet.

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

Aicybet heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Als de patiënt na het indruppelen wazig ziet, moet hij/zij wachten tot het gezichtsvermogen weer is hersteld alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

Koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen verminderen om taken uit te voeren die mentale oplettendheid en/of fysieke coördinatie vereisen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies waren de meest gerapporteerde bijwerkingen wazig zicht, oogirritatie en oogpijn, die optraden bij ongeveer 2 tot 7% van de patiënten.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische studies en postmarketingcontrole met brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml en de afzonderlijke bestanddelen brinzolamide en timolol. Ze zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	MedDRA-voorkeursterm
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	<u>Niet bekend</u> : nasofaryngitis ³ , faryngitis ³ , sinusitis ³ , rinitis ³
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	<u>Soms</u> : verlaagde witte bloedceltelling ¹ <u>Niet bekend</u> : verminderde hoeveelheid rode bloedcellen ³ , verhoogde hoeveelheid chloride in het bloed ³
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	<u>Niet bekend</u> : anafylaxie ² , anafylactische shock ¹ , systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem ² , gelokaliseerde en gegeneraliseerde uitslag ² , overgevoeligheid ¹ , urticaria ² , pruritus ²
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	<u>Niet bekend</u> : hypoglykemie ²
<i>Psychische stoornissen</i>	<u>Zelden</u> : insomnie ¹ <u>Niet bekend</u> : hallucinaties ² , depressie ¹ , geheugenverlies ² , apathie ³ , depressieve stemming ³ , verminderd libido ³ , nachtmerries ^{2,3} , nervositeit ³
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<u>Vaak</u> : dysgeusie ¹ <u>Niet bekend</u> : cerebrale ischemie ² , cerebrovasculair accident ² , syncope ² , verergering van de tekenen en symptomen van myasthenia gravis ² , slaperigheid ³ , motorische disfunctie ³ , amnesie ³ , geheugenstoornis ³ , paresthesie ^{2,3} , tremor ³ , hypo-esthesie ³ , ageusie ³ , duizeligheid ¹ , hoofdpijn ¹
<i>Oogaandoeningen</i>	<u>Vaak</u> : keratitis punctata ¹ , wazig zicht ¹ , oogpijn ¹ , oogirritatie ¹ <u>Soms</u> : keratitis ^{1,2,3} , droog oog ¹ , fluoresceïnekleuring hoornvlies aanwezig ¹ , oogafscheiding ¹ , pruritus van het oog ¹ , gevoel dat er iets in het oog zit ¹ , oculaire hyperemie ¹ , conjunctivale hyperemie ¹ <u>Zelden</u> : corneale erosie ¹ , flare in de voorste oogkamer ¹ , fotofobie ¹ , meer traanvorming ¹ , sclerale hyperemie ¹ , erytheem van het ooglid ¹ , schilferige ooglidrand ¹ <u>Niet bekend</u> : verhoogde cup/disc-ratio van de oogzenuw ³ , choroïdale loslating na filtratiechirurgie ² (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), keratopathie ³ , defect van het cornea-epitheel ³ , aandoening van het cornea-epitheel ³ , verhoogde intra-oculaire druk ³ , afzetting op het oog ³ , verkleuring van de cornea ³ , cornea-oedeem ³ , verminderde corneagevoeligheid ² , conjunctivitis ³ , meibomianitis ³ , diplopie ^{2,3} , glare ³ , fotopsie ³ , verminderde gezichtsscherpte ³ , verminderd zicht ¹ , pterygium ³ , oculair ongemak ³ , keratoconjunctivitis sicca ³ , hypo-esthesie van het oog ³ , sclerale pigmentatie ³ , subconjunctivale cyste ³ , visuele stoornissen ³ , zwelling van het oog ³ , oogallergie ³ , madarose ³ , ooglidstoornis ³ , oedeem van het ooglid ¹ , ptose ²
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	<u>Niet bekend</u> : vertigo ³ , tinnitus ³
<i>Hartaandoeningen</i>	<u>Vaak</u> : hartfrequentie verlaagd ¹

	<u>Niet bekend</u> : hartstilstand ² , hartfalen ² , congestief hartfalen ² , atrioventriculair blok ² , cardiorespiratoire uitputting ³ , angina pectoris ³ , bradycardie ^{2,3} , onregelmatige hartslag ³ , aritmie ^{2,3} , palpities ^{2,3} , tachycardie ³ , versnelde hartslag ³ , pijn op de borst ² , oedeem ²
<i>Bloedvataandoeningen</i>	<u>Soms</u> : verlaagde bloeddruk ¹ <u>Niet bekend</u> : hypotensie ² , hypertensie ³ , verhoogde bloeddruk ¹ , fenomeen van Raynaud ² , koude handen en voeten ²
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	<u>Soms</u> : hoesten ¹ <u>Zelden</u> : orofaryngeale pijn ¹ , rinorroe ¹ <u>Niet bekend</u> : bronchospasmen ² (voornamelijk bij patiënten met een bestaande bronchospastische aandoening), dyspneu ¹ , astma ³ , epistaxis ¹ , bronchiale hyperactiviteit ³ , irritatie van de keel ³ , nasale congestie ³ , congestie van de bovenste luchtwegen ³ , postnasale drip ³ , niezen ³ , nasale droogte ³
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	<u>Niet bekend</u> : braken ^{2,3} , hoge buikpijn ¹ , buikpijn ² , diarree ¹ , droge mond ¹ , misselijkheid ¹ , oesofagitis ³ , dyspepsie ^{2,3} , abdominaal ongemak ³ , maagklachten ³ , frequente ontlasting ³ , gastro-intestinale aandoening ³ , orale hypoesthesie ³ , orale paresthesie ³ , flatulentie ³
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	<u>Niet bekend</u> : abnormale leverwaarden ³
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	<u>Niet bekend</u> : Stevens-Johnson-syndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4), urticaria ³ , maculopapuleuze uitslag ³ , generaliseerde pruritus ³ , strakke huid ³ , dermatitis ³ , alopecia ¹ , psoriasisachtige huiduitslag of verergering van psoriasis ² , huiduitslag ¹ , erytheem ¹
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	<u>Niet bekend</u> : myalgie ¹ , spierspasmen ³ , artralgie ³ , rugpijn ³ , pijn in een extremitet ³
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	<u>Soms</u> : bloed aanwezig in urine ¹ <u>Niet bekend</u> : nierpijn ³ , pollakisurie ³
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	<u>Niet bekend</u> : erectiele disfunctie ³ , seksuele disfunctie ² , verminderd libido ²
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	<u>Soms</u> : malaise ^{1,3} <u>Niet bekend</u> : pijn op de borst ¹ , pijn ³ , vermoeidheid ¹ , asthenie ^{2,3} , ongemak ter hoogte van de borst ³ , zich zenuwachtig voelen ³ , prikkelbaarheid ³ , perifeer oedeem ³ , medicatieresidu ³
<i>Onderzoeken</i>	<u>Soms</u> : kalium in het bloed verhoogd ¹ , lactaatdehydrogenase in het bloed verhoogd ¹

¹ bijwerkingen waargenomen met brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml

² bijkomende bijwerkingen waargenomen met monotherapie met timolol

³ bijkomende bijwerkingen waargenomen met monotherapie met brinzolamide

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dysgeusie (bittere of vreemde smaak in de mond na indruppeling) was een frequent gerapporteerde systemische bijwerking die in verband werd gebracht met het gebruik van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml tijdens klinische studies. Het wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de passage van de oogdruppels in de nasofarynx via het nasolacrimale kanaal en is toe te schrijven aan brinzolamide. Nasolacrimale occlusie of het zachtjes sluiten van het ooglid na indruppeling kan helpen om de incidentie van dit effect te beperken (zie rubriek 4.2).

Aicybet bevat brinzolamide, een sulfonamideremmer van koolzuuranhydrase, die systemisch wordt geabsorbeerd. Effecten op het maag-darmstelsel, op het zenuwstelsel en hematologische, renale en metabole effecten worden gewoonlijk in verband gebracht met systemische

koolzuuranhydraseremmers. Gelijksortige bijwerkingen als die worden toegeschreven aan orale koolzuuranhydraseremmers kunnen voorkomen bij topische toediening.

Timolol wordt systemisch geabsorbeerd. Hierdoor kunnen vergelijkbare bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. De bijwerkingen die genoemd worden, bevatten de reacties waargenomen binnen de klasse van oftalmische bètablokkers. Bijkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van de afzonderlijke bestanddelen die mogelijk kunnen voorkomen met Aicybet zijn vermeld in bovenstaande tabel. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan na systemische toediening. Zie rubriek 4.2 om de systemische absorptie te verminderen.

Pediatrie patiënten

Aicybet wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

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 een accidentele inname zijn de mogelijke symptomen van overdosering door de bètablokkade bradycardie, hypotensie, hartfalen en bronchospasme.

In geval er zich een overdosering met Aicybet oogdruppels voordoet, moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. Brinzolamide kan verstoring van de elektrolytenbalans, ontwikkeling van acidose en mogelijke effecten op het zenuwstelsel veroorzaken. De elektrolytenconcentraties in het serum (in het bijzonder van kalium) en pH-waarden in het bloed moeten worden gecontroleerd. Studies hebben aangetoond dat timolol niet gemakkelijk door middel van dialyse kan worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oogmiddelen, antiglaucompreparaten en miotica, ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Aicybet bevat twee werkzame stoffen: brinzolamide en timololmaleaat. Deze twee bestanddelen verlagen een verhoogde IOD hoofdzakelijk door de secretie van kamerwater te reduceren. Zij doen dit echter via een verschillend werkingsmechanisme. Het gecombineerde effect van deze twee werkzame stoffen zorgt voor een additionele IOD-verlaging vergeleken met ieder bestanddeel afzonderlijk.

Brinzolamide is een krachtige remmer van humaan koolzuuranhydrase II (CA-II), het meest voorkomende iso-enzym in het oog. De inhibitie van koolzuuranhydrase in de ciliaire processen van het oog, vermindert de afscheiding van kamerwater, waarschijnlijk door de vorming van bicarbonaationen te vertragen, met een vermindering van natrium- en vloeistoftransport als gevolg.

Timolol is een niet-selectieve adrenerge blokker die geen intrinsiek sympathicomimetisch, direct myocardonderdrukkend of membraanstabilerend effect heeft. Uit tonografisch en fluorofotometrisch onderzoek bij de mens blijkt dat de belangrijkste werking is gerelateerd aan verminderde kamerwaterproductie en een lichte toename van de uitstroom.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

In een twaalf maanden durende, gecontroleerde klinische studie bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie, die volgens de onderzoeker voordeel zouden kunnen hebben bij een combinatietherapie en een gemiddelde IOD-uitgangswaarde hadden van 25 tot 27 mmHg, was het gemiddelde IOD-verlagend effect van een tweemaal daagse toediening van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml 7 tot 9 mmHg. Bij alle tijdpunten gedurende alle bezoeken werd de non-inferioriteit op de gemiddelde IOD-verlaging van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml ten opzichte van dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml aangetoond.

In een zes maanden durende, gecontroleerde klinische studie bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde IOD-uitgangswaarde van 25 tot 27 mmHg, was het gemiddelde IOD-verlagend effect bij een tweemaal daagse toediening van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml 8 tot 9 mmHg. Dit was tot 3 mmHg hoger dan bij een tweemaal daagse toediening van brinzolamide 10 mg/ml en tot 2 mmHg hoger dan bij een tweemaal daagse toediening van timolol 5 mg/ml. Een statistisch superieure reductie in gemiddelde IOD ten opzichte van zowel brinzolamide als timolol werd waargenomen bij alle tijdpunten en bezoeken tijdens de studie.

In drie gecontroleerde klinische studies was het oculair ongemak na indruppeling van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml significant lager dan dat van dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na topische oculaire toediening worden brinzolamide en timolol geabsorbeerd door de cornea en komen terecht in de systemische circulatie. In een farmacokinetische studie ontvingen gezonde proefpersonen oraal tweemaal daags brinzolamide (1 mg) gedurende 2 weken om de tijd te reduceren die nodig is om *steady state* te bereiken voordat zij startten met de toediening van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml. Na een tweemaal daagse toediening van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml gedurende 13 weken was de gemiddelde concentratie van brinzolamide in rode bloedcellen (RBC) $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ en $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ na respectievelijk 4, 10 en 15 weken. Dit duidt erop dat de *steady state* concentratie van brinzolamide in RBC gehandhaafd bleef.

Na toediening van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml gedurende *steady state* was de gemiddelde C_{max} in plasma en de $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ van timolol respectievelijk 27% en 28% lager (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$) in vergelijking met de toediening van 5 mg/ml timolol (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). De lagere systemische blootstelling aan timolol na toediening van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml is klinisch niet relevant. Na toediening van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml werd de gemiddelde C_{max} van timolol bereikt na $0,79 \pm 0,45$ uur.

Distributie

De eiwitbinding van brinzolamide in plasma is matig (ongeveer 60%). Brinzolamide wordt in RBC's gesekwestreerd vanwege zijn hoge affiniteit aan CA-II en in mindere mate aan CA-I te binden. De actieve N-desethylmetaboliet accumuleert ook in RBC's, waar het voornamelijk bindt aan CA-I. De affiniteit van brinzolamide en zijn metaboliet voor RBC en CA in weefsel resulteert in lage plasmaconcentraties.

Gegevens over distributie in oogweefsel van konijnen toonden aan dat timolol in kamerwater gemeten kan worden tot 48 uur na toediening van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml. Bij *steady state* kan timolol tot 12 uur na toediening van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml gedetecteerd worden in humaan plasma.

Biotransformatie

Bij de metaboliseroutes voor het metaboliseren van brinzolamide zijn N-dealkylatie, O-dealkylatie en oxidatie van de N-propylzijketen betrokken. N-desethylbrinzolamide is de voornaamste metaboliet van brinzolamide die in de mens gevormd wordt. In aanwezigheid van brinzolamide bindt N-desethylbrinzolamide ook aan CA-I en accumuleert het in RBC's. *In-vitro*-studies tonen aan dat bij de metabolisatie van brinzolamide hoofdzakelijk CYP3A4 betrokken is alsmede ten minste vier andere iso-enzymen (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9).

Timolol wordt via twee routes gemetaboliseerd. Eén route geeft een ethanolaminezijketen op de thiadiazolring en de andere geeft een ethanolzijketen op de morfolinestikstof en een tweede vergelijkbare zijketen met een carbonylgroep naast de stikstof. De metabolisatie van timolol wordt voornamelijk verzorgd door CYP2D6.

Eliminatie

Brinzolamide wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden (ongeveer 60%). Ongeveer 20% van de dosis werd in de urine teruggevonden als metaboliet. Brinzolamide en N-desethylbrinzolamide zijn de voornaamste bestanddelen die in de urine gevonden worden, samen met sporenconcentraties van (< 1%) N-desmethoxypropyl en O-desmethylmetabolieten.

Timolol en zijn metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Ongeveer 20% van een dosis timolol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De rest wordt in de urine uitgescheiden in de vorm van metabolieten. De $t_{1/2}$ van timolol in plasma is 4,8 uur na toediening van brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Brinzolamide

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen voor brinzolamide. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, en oogirritatie na topische toediening.

Ontwikkelingstoxiciteitsstudies bij konijnen met orale doseringen brinzolamide tot 6 mg/kg per dag (214 keer de aanbevolen dagelijkse klinische dosering van 28 µg/kg per dag) lieten geen effect zien op de foetale ontwikkeling, ondanks aanzienlijke maternale toxiciteit. Vergelijkbare studies bij ratten resulteerden in een geringe vermindering in ossificatie van de schedel en sternbrae van foetussen van moederdieren bij brinzolamidedoseringen van 18 mg/kg per dag (642 keer de aanbevolen dagelijkse klinische dosering), maar niet bij doseringen van 6 mg/kg per dag. Deze bevindingen werden gezien bij doses die metabole acidose veroorzaakten met een afname in de groei van het lichaamsgewicht van het moederdier en een afname van het gewicht van de foetus. Dosisgerelateerde afnamen in het gewicht van de foetus werden geobserveerd in jongen van moederdieren die brinzolamide oraal kregen toegediend, variërend van een lichte afname (ongeveer 5-6%) bij 2 mg/kg per dag tot bijna 14% bij 18 mg/kg per dag. Tijdens lactatie was de maximale dosering waarbij geen bijwerkingen optraden bij de jongen 5 mg/kg per dag.

Timolol

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen voor timolol. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, en oogirritatie na topische toediening. In reproductietoxiciteitsstudies met timolol werd een vertraagde foetale ossificatie bij ratten aangetoond, echter zonder bijwerkingen op de postnatale ontwikkeling (bij 50 mg/kg per dag of 3.500 keer de

dagelijkse klinische dosering van 14 µg/kg per dag) en een toegenomen foetale resorptie bij konijnen (bij 90 mg/kg per dag of 6.400 keer de dagelijkse klinische dosering).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Carbomeer 974P
Tyloxapol
Dinatriumedetaat
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening van de container: 2 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte multidoseringscontainer (HDPE) met pomp met druppelteller (PP, HDPE, LDPE) en dop (HDPE), evenals een ergonomisch aanbreng hulpmiddel (PP).

Verpakkingsgrootten:

- 1 × flesje van 5 ml
- 1 × flesje van 9 ml
- 2 × flesje van 9 ml

Een flesje van 5 ml bevat ongeveer 165 druppels en een flesje van 9 ml ongeveer 300 druppels.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Het flesje schudden vóór gebruik.

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

OmniVision GmbH
Lindberghstrasse 9
82178 Puchheim

Duitsland

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

RVG 133927

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST