1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AZOPT 10 mg/ml oogdruppels, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie bevat 10 mg brinzolamide.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml suspensie bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie.

Witte tot gebroken witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AZOPT is aangewezen om verhoogde intraoculaire druk te verlagen bij:

- oculaire hypertensie
- open-hoek-glaucoom

als monotherapie bij volwassen patiënten die niet reageren op bètablokkers of bij volwassen patiënten bij wie bètablokkers gecontra-indiceerd zijn, of als ondersteunende therapie bij bètablokkers of prostaglandine-analogen (zie ook rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij gebruik als monotherapie of ondersteunende therapie bedraagt de dosis één druppel AZOPT tweemaal daags in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen). Sommige patiënten kunnen een betere respons hebben bij één druppel driemaal daags.

Speciale populaties
Ouderen
Er is geen wijziging van de dosis noodzakelijk bij ouderen.

Hepatische en renale insufficiëntie
AZOPT werd niet bestudeerd bij patiënten met hepatische insufficiëntie en is daarom niet aanbevolen bij deze patiënten.

AZOPT werd niet bestudeerd bij patiënten met ernstige renale insufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min.) of bij patiënten met hyperchloremische acidose. Aangezien brinzolamide en zijn belangrijkste metaboliet hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden, is AZOPT gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie ook rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van AZOPT bij zuigelingen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1. AZOPT wordt niet aanbevolen voor gebruik bij zuigelingen, kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Nasolacrimale occlusie of het zachtjes sluiten van het ooglid is aanbevolen na instillatie. Dit kan de systemische absorptie van oculair toegediende geneesmiddelen verminderen en leiden tot een vermindering van systemische bijwerkingen.

Instrueer de patiënt het flesje goed te schudden voor gebruik. Na verwijdering van de dop, moet de veiligheidsring, als deze los is, worden verwijderd vóór gebruik van het geneesmiddel.

Om besmetting van de druppelteller en de suspensie te voorkomen, moet er op gelet worden dat de oogleden, omliggende gebieden of andere oppervlakken niet worden aangeraakt met de druppelteller van het flesje. Instrueer patiënten het flesje goed gesloten te houden wanneer het niet wordt gebruikt.

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

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.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden (zie ook rubriek 4.4).
- Ernstige renale insufficiëntie.
- Hyperchloremische acidose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten

AZOPT is een sulfonamideremmer van koolzuuranhydrase en, hoewel topisch toegediend, wordt het systemisch geabsorbeerd. Dezelfde bijwerkingen die worden toegeschreven aan sulfonamiden kunnen zich voordoen na 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 AZOPT onmiddellijk worden stopgezet.

Verstoringen van de zuur-basebalans werden gerapporteerd bij orale koolzuuranhydraseremmers. Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met een risico op renale insufficiëntie vanwege het mogelijke risico op metabole acidose (zie rubriek 4.2).

Brinzolamide werd niet bestudeerd bij vroeggeboren zuigelingen (zwangerschapsduur van minder dan 36 weken) of bij zuigelingen van minder dan 1 week oud. Patiënten waarbij de renale tubulus significant onvolgroeid is of afwijkingen vertoont, mogen brinzolamide alleen toegediend krijgen na zorgvuldige afweging van het risico en de voordelen, vanwege het mogelijke risico op metabole acidose.

Orale koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen verminderen om taken uit te voeren die psychische waakzaamheid en/of lichamelijke coördinatie vereisen. AZOPT wordt systemisch geabsorbeerd en daarom zou dit kunnen voorkomen bij topische toediening.

Gelijktijdige therapie

Er is kans op een additief effect bovenop de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremmers bij patiënten die een orale koolzuuranhydraseremmer en AZOPT toegediend krijgen. Gelijktijdige toediening van AZOPT en orale koolzuuranhydraseremmers werd niet bestudeerd en wordt niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.5).

AZOPT werd primair geëvalueerd bij gelijktijdige toediening met timolol als ondersteunende behandeling van glaucoom. Verder werd het IOD-verlagend effect van AZOPT als ondersteunende therapie bij de prostaglandine-analoog travoprost bestudeerd. Er zijn geen gegevens beschikbaar over langdurig gebruik van AZOPT als ondersteunende therapie bij travoprost (zie ook rubriek 5.1).

Er is beperkte ervaring met AZOPT 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 intraoculaire druk (IOD) wordt aanbevolen. AZOPT werd niet bestudeerd bij patiënten met nauwe-kamerhoekglaucoom en het gebruik ervan wordt niet aanbevolen bij deze patiënten.

De mogelijke rol van brinzolamide op de corneale endotheelfunctie is niet onderzocht bij patiënten met gecompromitteerde cornea (voornamelijk in patiënten met een laag aantal endotheelcellen). In het bijzonder, patiënten die contactlenzen dragen zijn niet bestudeerd en zorgvuldige controle van deze patiënten bij gebruik van brinzolamide wordt aanbevolen, aangezien koolzuuranhydraseremmers de corneale hydratie kunnen beïnvloeden en het dragen van contactlenzen het risico voor de cornea kan vergroten. Zorgvuldige monitoring wordt aanbevolen bij patiënten met een gecompromitteerde cornea, zoals patiënten met diabetes mellitus of corneadystrofie.

Er werd gerapporteerd dat benzalkoniumchloride, dat vaak als conserveermiddel in oftalmische producten wordt gebruikt, keratopathia punctata en/of toxische ulceratieve keratopathie kan veroorzaken. Aangezien AZOPT benzalkoniumchloride bevat, is nauwlettend toezicht vereist bij frequent of langdurig gebruik door patiënten met droge ogen, of in omstandigheden waarbij de cornea gecompromitteerd is.

AZOPT werd niet bestudeerd bij patiënten die contactlenzen dragen. AZOPT bevat benzalkoniumchloride dat oogirritatie kan veroorzaken en waarvan bekend is dat het zachte contactlenzen kan doen verkleuren. Contact met zachte contactlenzen moet worden vermeden. Patiënten moeten worden geïnstrueerd hun contactlenzen uit te nemen voordat AZOPT wordt toegediend en minstens 15 minuten na toediening te wachten alvorens de contactlenzen weer in te zetten.

Mogelijke terugval effecten na stoppen van de behandeling met AZOPT zijn niet bestudeerd; er wordt verwacht dat het IOD verlagend effect 5-7 dagen duurt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van AZOPT bij zuigelingen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld en het gebruik ervan bij zuigelingen, kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Specifieke studies met betrekking tot interacties met andere geneesmiddelen werden niet uitgevoerd met AZOPT.

In klinische studies werd AZOPT gelijktijdig met prostaglandine-analogen en timolol-bevattende oogpreparaten gebruikt zonder tekenen van ongewenste interacties. Een associatie tussen AZOPT en miotica of adrenerge agonisten werd niet geëvalueerd bij ondersteunende glaucoomtherapie.

AZOPT is een koolzuuranhydraseremmer en, alhoewel het product topisch wordt toegediend, wordt het systemisch geabsorbeerd. Verstoringen van de zuur-base-balans werden gerapporteerd bij orale koolzuuranhydraseremmers. Er moet rekening worden gehouden met de kans op interacties bij patiënten die AZOPT krijgen toegediend.

De cytochroom P-450 iso-enzymen verantwoordelijk voor het metabolisme van brinzolamide omvatten CYP3A4 (hoofdzakelijk), CYP2A6, CYP2C8 en CYP2C9. Het is te verwachten dat CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir en troleandomycine het metabolisme van brinzolamide via CYP3A4 zullen inhiberen. 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 inhibitor 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 oftalmisch brinzolamide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is na systemische toediening reproductietoxiciteit gebleken (zie ook rubriek 5.3).

AZOPT 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 brinzolamide/metabolieten na topische oculaire toediening in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit dierstudies is gebleken dat brinzolamide na orale toediening in minimale hoeveelheden in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met AZOPT 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

Onderzoek bij dieren met brinzolamide heeft geen effect op de vruchtbaarheid aangetoond. Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om het effect te beoordelen van topische oculaire toediening van brinzolamide op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

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

Tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden (zie ook rubriek 4.8). Wanneer wazig zicht optreedt na instillatie, moet de patiënt wachten tot hij of zij weer helder ziet alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

Orale koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen verminderen om taken uit te voeren die psychische waakzaamheid en/of lichamelijke coördinatie vereisen (zie ook rubriek 4.4 en rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinische studies waarbij 2.732 patiënten behandeld werden met AZOPT als monotherapie of ondersteunende therapie bij 5 mg/ml timololmaleaat, waren de meest gerapporteerde behandelingsgerelateerde bijwerkingen: smaakafwijking (6,0%) (bittere of vreemde smaak, zie beschrijving hieronder) en tijdelijk wazig zicht (5,4%) na instillatie, gedurende een paar seconden tot een paar minuten (zie ook rubriek 4.7).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld met brinzolamide 10 mg/ml oogdruppels, suspensie en zijn ingedeeld volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥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. De bijwerkingen zijn verkregen uit klinische studies en spontane meldingen tijdens gebruik in de praktijk.

Systeem/Orgaanklasse	**MedDRA voorkeursterm (v. 15.1)**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms: nasofaryngitis, faryngitis, sinusitis Niet bekend: rhinitis
Bloed en lymfestelselaandoeningen	Soms: vermindering van het aantal rode bloedcellen, toename van chloride in het bloed
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend: overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend: verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms: apathie, depressie, depressieve stemming, verminderd libido, nachtmerries, nervositeit Zelden: slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Soms: motorische disfunctie, amnesie, duizeligheid, paresthesie, hoofdpijn Zelden: geheugenfunctiestoornis, slaperigheid Niet bekend: tremor, hypoaesthesie, ageusie
Oogaandoeningen	Vaak: wazig zicht, oogirritatie, oogpijn, corpus-alienum gevoel in de ogen, oculaire hyperemie Soms: cornea-erosie, keratitis, keratitis punctata, keratopathie, afzetting op het oog, verkleuring van de cornea, defect van het cornea-epitheel, aandoening van het cornea epitheel, blefaritis, pruritus aan het oog, conjunctivitis, zwelling van het oog, meibomianitis, glare, fotofobie, droog oog, allergische conjunctivitis, pterygium, sclerale pigmentatie, asthenopie, oculair ongemak, abnormaal gevoel in het oog, keratoconjunctivitis sicca, subconjunctivale cyste, conjunctivale hyperemie, pruritus van de oogleden, oogafscheiding, korstvorming op de ooglidrand, verhoogde tranenvloed Zelden: cornea-oedeem, diplopie, verminderde gezichtsscherpte, fotopsie, hypo-esthesie van het oog, periorbitaal oedeem, verhoogde intraoculaire druk, vergroting van de cup/disc-ratio van de oogzenuw Niet bekend: aandoening van de cornea, visuele stoornis, oogallergie, madarosis, aandoening van het ooglid, erytheem van het ooglid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden: tinnitus Niet bekend: duizeligheid
Hartaandoeningen	Soms: cardio-respiratoire uitputting, bradycardie, palpitaties Zelden: angina pectoris, onregelmatige hartslag Niet bekend: aritmie, tachycardie, hypertensie, verhoogde bloeddruk, verlaagde bloeddruk, versnelde hartslag
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms: dyspnoe, epistaxis, orofaryngeale pijn, faryngolaryngeale pijn, irritatie van de keel, hoestsyndroom van de bovenste luchtwegen, rhinorree, niezen Zelden: bronchiale hyperactiviteit, congestie van de bovenste luchtwegen, sinuscongestie, nasale congestie, hoesten, nasale droogte Niet bekend: astma
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak: dysgeusie Soms: oesofagitis, diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, pijn in de bovenste buik, abdominaal ongemak, ongemak van de maag, flatulentie, frequente bewegingen van de darm, gastro-intestinale aandoeningen, orale hypoaesthesie, orale paraesthesie, droge mond
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend: afwijkende leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms: uitslag, maculo-papullaire uitslag, strakke huid Zelden: urticaria, alopecia, gegeneraliseerde pruritus Niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom (SJS) / toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4), dermatitis, erytheem

Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen	Soms: rugpijn, spierkrampen, myalgie Niet bekend: artralgie, pijn in de extremiteiten
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms: renale pijn Niet bekend: pollakisurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms: erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms: pijn, ongemak ter hoogte van de borst, vermoeidheid, abnormaal gevoel Zelden: pijn op de borst, zenuwachtig gevoel, asthenie, geïrriteerdheid Niet bekend: perifeer oedeem, malaise
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms: corpus alienum in het oog

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dysgeusie (bittere of vreemde smaak in de mond na indruppeling) was de meest gerapporteerde systemische bijwerking die in verband werd gebracht met het gebruik van AZOPT tijdens klinische studies. Het wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de passage van de oogdruppels in de nasofarynx via het nasolacrimale kanaal. Nasolacrimale afsluiting of het zachtjes sluiten van het ooglid na indruppeling kan helpen om de incidentie van dit effect te beperken (zie ook rubriek 4.2).

AZOPT is een sulfonamiderremmer van koolzuuranhydrase met systemische absorptie. Effecten op het maagdarmstelsel, op het zenuwstelsel en hematologische, renale en metabole effecten worden gewoonlijk in verband gebracht met systemische koolzuuranhydraseremmers. Gelijksoortige bijwerkingen als die worden toegeschreven aan orale koolzuuranhydraseremmers kunnen voorkomen bij lokale toediening.

Er werden geen onverwachte bijwerkingen waargenomen bij het gebruik van AZOPT als ondersteunende therapie bij travoprost. De bijwerkingen die zich voordeden bij de ondersteunende therapie werden waargenomen bij elk afzonderlijk actief bestanddeel.

Pediatrische patiënten

Tijdens kleinschalige kortdurende klinische onderzoeken werd bij ongeveer 12,5% van de pediatrische patiënten aan het geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen waargenomen. Van deze bijwerkingen bestond het merendeel uit lokale, niet-ernstige oculaire reacties, zoals conjunctivale hyperemie, oogirritatie, oogafscheiding en verhoogde tranenvloed (zie ook rubriek 5.1).

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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er werd geen geval van overdosering gerapporteerd.

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Verstoring van de elektrolytenbalans, ontwikkeling van acidose en mogelijke effecten op het zenuwstelsel kunnen voorkomen. De elektrolytenconcentraties in het serum (in het bijzonder van kalium) en pH-waarden in het bloed moeten worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiglaucoompreparaten en miotica, koolzuuranhydraseremmers, ATC-code: S01EC04.

Werkingsmechanisme

Koolzuuranhydrase (CA) is een enzym dat in vele weefsels van het lichaam voorkomt, ook in het oog. Koolzuuranhydrase katalyseert de omkeerbare reactie van de hydratie van kooldioxide en de dehydratie van koolzuur.

De inhibitie van koolzuuranhydrase in de processus ciliaires 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. Dit resulteert in een verlaging van de intraoculaire druk (IOD) wat een belangrijke risicofactor is bij de pathogenese van schade aan de oogzenuw en glaucomateus gezichtsveldverlies. Brinzolamide is een koolzuuranhydrase II (CA-II)-remmer, het voornaamste iso-enzym in het oog, met een *in vitro* IC_{50} van 3,2 nM en een K_i van 0,13 nM tegen CA-II.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het IOD-verlagend effect van AZOPT als ondersteunende therapie bij de prostaglandine-analoog travoprost werd bestudeerd. Na gebruik van travoprost gedurende 4 weken werden patiënten met een IOD ≥ 19 mmHg gerandomiseerd om behandeld te worden met een additionele therapie van brinzolamide of timolol. Er werd een bijkomende verlaging van de gemiddelde dagelijkse IOD van 3,2 tot 3,4 mmHg voor de brinzolamide-groep en van 3,2 tot 4,2 mmHg voor de timololgroep waargenomen. Over het algemeen kwamen niet-ernstige bijwerkingen aan het oog, voornamelijk gerelateerd aan tekenen van plaatselijke irritatie, vaker voor bij de brinzolamide/travoprostgroep. Deze bijwerkingen waren mild en hadden geen effect op de totale hoeveelheid patiënten die de studie staakten (zie ook rubriek 4.8).

Er werd een klinisch onderzoek met AZOPT uitgevoerd onder 32 kinderen jonger dan 6 jaar, gediagnostiseerd met glaucoom of oculaire hypertensie. Sommige patiënten gebruikten geen IOD medicatie, terwijl anderen (een) ander(e) IOD verlagend(e) geneesmiddel(en) gebruikten. Degenen die IOD-geneesmiddelen gebruikten waren niet verplicht hun IOD-verlagend(e) geneesmiddel(en) te staken, tot het inzetten van AZOPT als monotherapie.

Bij de patiënten die geen IOD-verlagende medicatie gebruikten (10 patiënten) was de werkzaamheid van AZOPT vergelijkbaar met wat eerder werd waargenomen bij volwassenen, met een gemiddelde IOD-reductie vanaf de uitgangswaarde oplopend tot 5 mmHg. Bij de patiënten die (een) loka(a)l(e) IOD-verlagend(e) geneesmiddel(en) gebruikten (22 patiënten), nam de gemiddelde IOD in de groep die AZOPT gebruikte enigszins toe vanaf de uitgangswaarde.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na topische oculaire toediening wordt brinzolamide in de systemische circulatie geabsorbeerd. Wegens zijn hoge affiniteit voor CA-II wordt brinzolamide in hoge mate gedistribueerd in de rode bloedcellen (RBCs) en vertoont een lange halfwaardetijd in compleet bloed (gemiddeld ongeveer 24 weken). Bij de mens wordt de metaboliet N-desethyl-brinzolamide gevormd, die ook aan CA bindt en accumuleert in rode bloedcellen. Deze metaboliet bindt zich hoofdzakelijk aan CA-I in aanwezigheid van brinzolamide. In het plasma zijn zowel de brinzolamide- als N-desethyl-brinzolamideconcentraties laag en in het algemeen onder de kwantificeringslimiet van de gehaltebepalingsmethode (< 7,5 ng/ml).

De binding met plasmaproteïnen is niet hoog (ongeveer 60%). Brinzolamide wordt hoofdzakelijk via renale excretie (ongeveer 60%) geëlimineerd. Ongeveer 20% van de dosis wordt teruggevonden in de urine als metaboliet. Brinzolamide en N-desethyl-brinzolamide zijn de belangrijkste componenten in de urine, samen met sporengehaltes (< 1%) van de N-desmethoxypropyl-en O-desmethyl-metabolieten.

In een orale farmacokinetische studie kregen gezonde vrijwilligers tweemaal daags, tot 32 weken, 1 mg-capsules brinzolamide toegediend en werd de CA-activiteit in de rode bloedcellen gemeten om de mate van systemische CA-remming te bepalen.

Brinzolamide-verzadiging van CA-II in de rode bloedcellen werd binnen 4 weken bereikt (concentraties in de rode bloedcellen van ongeveer 20 µM). N-desethylbrinzolamide accumuleerde in de rode bloedcellen tot steady-state binnen 20-28 weken en bereikte daarbij concentraties variërend van 6-30 µM. De inhibitie van de totale CA-activiteit in de rode bloedcellen bedroeg bij steady-state ongeveer 70-75%.

Personen met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30-60 ml/minuut) kregen 1 mg brinzolamide, tweemaal daags, tot 54 weken, oraal toegediend. De brinzolamide-concentratie in de rode bloedcellen varieerde van ongeveer 20 tot 40 µM in de vierde week van behandeling. Bij steady-state varieerden concentraties van brinzolamide en zijn metaboliet in de rode bloedcellen van respectievelijk 22,0 tot 46,1 en 17,1 tot 88,6 µM.

De N-desethylbrinzolamideconcentraties in de rode bloedcellen namen toe en de totale CA-activiteit in de rode bloedcellen nam af met afnemende creatinineklaring, terwijl de brinzolamide-concentraties en de CA-II-activiteit in de rode bloedcellen niet veranderden. Bij personen met de hoogste graad van nierinsufficiëntie was de inhibitie van de totale CA-activiteit groter, alhoewel het minder was dan 90% van de steady-state.

In een topische oculaire studie bij steady-state waren de brinzolamide-concentraties in de rode bloedcellen vergelijkbaar met die welke werden vastgesteld in de orale studie, maar concentraties van N-desethylbrinzolamide waren lager. De koolzuuranhydrase-activiteit bedroeg ongeveer 40-70% van de waarden die voor de toediening waren vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Ontwikkelingstoxiciteitsstudies bij konijnen met orale doses brinzolamide tot 6 mg/kg/dag (125 maal de aanbevolen humane oculaire dosis) lieten geen effect zien op de foetale ontwikkeling, ondanks significante maternale toxiciteit. Vergelijkbare studies bij ratten resulteerden in geringe vermindering in ossificatie van de schedel en sternebrae van foetussen van moederdieren bij brinzolamide doses van 18 mg/kg/dag (375 maal de aanbevolen humane oculaire dosis), maar niet bij doses van 6 mg/kg/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. Dosis-gerelateerde 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/dag tot bijna 14% bij 18 mg/kg/dag. Tijdens lactatie was de maximale dosering waarbij bijwerkingen optraden bij de jongen 5 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride,
Mannitol (E421),
Carbomeer 974P,
Tyloxapol,
Dinatriumedetaat,
Natriumchloride,
Zoutzuur/natriumhydroxide (voor het instellen van de pH)
Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

4 weken na het eerste openen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml en 10 ml druppelflesjes uit ondoorzichtig polyethyleen van lage dichtheid, met polypropyleen schroefdoppen.

De volgende verpakkingen zijn beschikbaar: doosjes met 1 x 5 ml, 3 x 5 ml en 1 x 10 ml flesjes. 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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

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

EU/1/00/129/001-3

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 2000
Datum van laatste verlenging: 2 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09.02.2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).