Brinzolamid Sandoz 10 mg/ml-Augentropfensuspension

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Suspension enthält 10 mg Brinzolamid (0,33 mg Brinzolamid pro Tropfen).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Suspension enthält 0,10 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen, Suspension.

Weiße bis weißliche Suspension, pH-Wert 7,1 – 7,9 und Osmolalität 270 – 320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brinzolamid Sandoz ist zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks indiziert bei

- okulärer Hypertension
- Offenwinkelglaukom

als Monotherapeutikum für erwachsene Patienten, die auf Beta-Rezeptorenblocker nicht ansprechen, oder bei denen Beta-Rezeptorenblocker kontraindiziert sind oder als Zusatzmedikation zu Beta-Rezeptorenblockern oder Prostaglandin-Analoga (siehe auch Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Brinzolamid Sandoz wird als Monotherapeutikum und als Zusatzmedikation in einer Dosierung von 1 Tropfen zweimal täglich in den Bindehautsack des betroffenen Auges oder der betroffenen Augen eingetropft. Einige Patienten sprechen auf eine Dosierung von 1 Tropfen dreimal täglich besser an.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Anwendung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Die Anwendung von Brinzolamid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht und wird deswegen nicht empfohlen.

Die Anwendung von Brinzolamid bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei Patienten mit hyperchlorämischer Azidose wurde nicht untersucht. Da Brinzolamid und sein Hauptmetabolit überwiegend über die Niere ausgeschieden werden, ist die Anwendung von Brinzolamid Sandoz bei solchen Patienten kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brinzolamid Sandoz wurden bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 17 Jahren nicht untersucht. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 dargestellt. Die Anwendung von Brinzolamid Sandoz wird bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Verschließen des Tränenkanals oder sanftes Schließen des Augenlids nach der Anwendung wird empfohlen. Dadurch kann die systemische Aufnahme von Arzneimitteln, die über die Augen verabreicht werden, verringert und systemische Nebenwirkungen können gemindert werden.

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, die Flasche vor Gebrauch gut zu schütteln. Ist nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe der Anbruchschutzring lose, ist dieser vor der Anwendung zu entfernen.

Um eine Verunreinigung der Tropferspitze und der Suspension zu vermeiden, muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass die Augenlider und die umgebenden Augenpartien oder sonstige Oberflächen nicht mit der Tropferspitze der Flasche berührt werden. Der Patient sollte angewiesen werden, die Flasche nach Gebrauch gut zu verschließen.

Wird die Behandlung von einem anderen topischen Glaukomtherapeutikum auf Brinzolamid Sandoz umgestellt, sollte das vorherige Präparat abgesetzt und die Behandlung mit Brinzolamid Sandoz am folgenden Tag aufgenommen werden.

Wird mehr als ein topisches ophthalmisches Arzneimittel verabreicht, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinander liegen. Augensalben sollten zuletzt angewendet werden.

Wenn eine Anwendung vergessen wurde, sollte die Behandlung wie vorgesehen mit der nächsten Anwendung fortgesetzt werden. In das/die betroffene(n) Auge(n) sollte nicht mehr als ein Tropfen dreimal täglich gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (siehe auch Abschnitt 4.4)

- Schwerwiegende Nierenfunktionsstörung
- Hyperchlorämische Azidose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

Brinzolamid Sandoz ist ein Sulfonamid-Inhibitor der Carboanhydrase und wird auch bei topischer Gabe systemisch resorbiert. Die typischen Nebenwirkungen systemisch verabreichter Sulfonamide können auch bei topischer Anwendung auftreten. Bei Anzeichen schwerwiegender Symptome oder bei Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Behandlung mit diesem Präparat abzubrechen.

Bei oraler Einnahme von Carboanhydrasehemmern wurden Störungen des Säure-/Base- Haushalts beschrieben. Wegen des Risikos einer metabolischen Azidose ist Brinzolamid Sandoz bei Patienten mit möglicherweise eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Brinzolamid wurde bei Frühgeborenen (Gestationsalter von unter 36 Wochen) oder Säuglingen unter einer Woche nicht untersucht. Aufgrund der potenziellen Gefahr einer metabolischen Azidose sollten Patienten, bei denen eine ausgeprägte Reifungsverzögerung oder Anomalie der Nierentubuli besteht, nur nach sorgfältigem Abwägen des Nutzen-/Risiko- Verhältnisses mit Brinzolamid behandelt werden.

Orale Carboanhydrasehemmer können die Fähigkeit beeinträchtigen, Aufgaben auszuführen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit und/oder physische Koordination erfordern. Brinzolamid Sandoz wird systemisch resorbiert und daher kann diese Beeinträchtigung auch bei topischer Anwendung auftreten.

Begleittherapie

Bei gleichzeitiger Gabe eines oralen Carboanhydrasehemmers und Brinzolamid Sandoz kann es zu einem additiven Effekt der bekannten systemischen Wirkungen von Carboanhydrasehemmern kommen. Die gleichzeitige Verabreichung von Brinzolamid Sandoz und oralen Carboanhydrasehemmern wurde nicht geprüft und wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Als Zusatzmedikation zur Unterstützung einer Glaukomtherapie wurde Brinzolamid primär in Kombination mit Timolol geprüft. Darüber hinaus wurde die IOD-senkende Wirkung von Brinzolamid Sandoz als Zusatzmedikation mit dem Prostaglandin-Analogon Travoprost untersucht. Langzeitergebnisse zur kombinierten Anwendung von Brinzolamid Sandoz und Travoprost liegen nicht vor (siehe auch Abschnitt 5.1).

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Behandlung mit Brinzolamid bei Patienten mit pseudoexfoliativem Glaukom oder Pigmentglaukom vor. Die Anwendung bei diesen Patienten sollte unter Vorsicht erfolgen, die engmaschige Kontrolle des intraokulären Drucks (IOD) wird empfohlen. Brinzolamid Sandoz wurde an Patienten mit Engwinkelglaukom nicht klinisch geprüft und die Anwendung bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.

Der mögliche Einfluss von Brinzolamid auf die Endothelfunktion der Hornhaut wurde bei Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut (insbesondere bei Patienten mit einer niedrigen Endothelzellenzahl) nicht untersucht. Patienten, die Kontaktlinsen tragen, wurden nicht untersucht. Wenn diese Patienten Brinzolamid anwenden, wird eine sorgfältige Beobachtung empfohlen, da Carboanhydrasehemmer die Hydration der Hornhaut beeinflussen können und das Tragen von Kontaktlinsen die Gefahr für die Hornhaut erhöhen könnte. Eine sorgfältige Beobachtung von Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut, z. B. Patienten mit Diabetes mellitus oder Hornhautdystrophie, wird empfohlen.

Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid, das weitverbreiteten Einsatz als Konservierungsmittel in ophthalmischen Präparaten findet, eine Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. Da Brinzolamid Sandoz Benzalkoniumchlorid enthält, ist bei häufiger oder langfristiger Anwendung eine engmaschige Überwachung bei Patienten mit Sicca-Syndrom oder vorgeschädigter Hornhaut angezeigt.

Brinzolamid Sandoz wurde nicht an Patienten untersucht, die Kontaktlinsen tragen. Brinzolamid Sandoz enthält Benzalkoniumchlorid, das Irritationen am Auge hervorrufen kann und dafür bekannt ist, weiche Kontaktlinsen zu verfärben. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Patienten müssen angewiesen werden, Kontaktlinsen vor der Anwendung von Brinzolamid Sandoz zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung von Brinzolamid Sandoz wieder einzusetzen.

Mögliche Rebound-Effekte, die dem Absetzen der Behandlung mit Brinzolamid Sandoz folgen könnten, wurden nicht untersucht; es ist zu erwarten, dass die augeninnendrucksenkende Wirkung 5 - 7 Tage anhält.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brinzolamid Sandoz wurden bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 17 Jahren nicht untersucht. Die Anwendung wird bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Untersuchungen zur Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln wurden mit Brinzolamid Sandoz nicht durchgeführt.

In klinischen Studien wurde Brinzolamid zusammen mit Prostaglandin-Analoga und mit Timolol Augentropfen eingesetzt, ohne dass unerwünschte Wechselwirkungen auftraten. Eine Wechselwirkung zwischen Brinzolamid und Miotika oder Adrenorezeptor-Agonisten wurde bei dessen Einsatz als antiglaukomatöse Zusatz-

therapie nicht untersucht.
Brinzolamid Sandoz ist ein Carboanhydrasehemmer und wird auch bei topischer Verabreichung systemisch resorbiert. Störungen des Säure-Base-Haushalts wurden für orale Carboanhydrasehemmer beschrieben. Das Potenzial für Wechselwirkungen dieser Art muss bei Patienten, die Brinzolamid Sandoz erhalten, berücksichtigt werden.
Zu den Cytochrom-P-450-Isoenzymen, die für die Metabolisierung von Brinzolamid verantwortlich sind, gehören in erster Linie CYP3A4 sowie CYP2A6, CYP2C8 und CYP2C9. Es ist davon auszugehen, dass CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol, Clotrimazol, Ritonavir und Troleandomycin auch die Metabolisierung von Brinzolamid durch CYP3A4 inhibieren. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Hemmern ist Vorsicht geboten. Eine Anreicherung von Brinzolamid ist jedoch unwahrscheinlich, da Brinzolamid hauptsächlich renal ausgeschieden wird. Cytochrom-P-450-Isoenzyme werden durch Brinzolamid nicht gehemmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten für die ophthalmologische Anwendung von Brinzolamid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben nach systemischer Gabe von Brinzolamid eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe auch Abschnitt 5.3).
Die Anwendung von Brinzolamid Sandoz in der Schwangerschaft sowie die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine empfängnisverhütenden Maßnahmen ergreifen, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brinzolamid bzw. seine Metaboliten nach topisch-okulärer Verabreichung beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Tierstudien zeigten, dass Brinzolamid nach oraler Aufnahme in geringem Maße in die Muttermilch übergeht.
Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Brinzolamid Sandoz verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Brinzolamid Sandoz zu unterbrechen ist. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In Tierstudien zeigte Brinzolamid keine Auswirkungen auf die Fertilität. Es wurden keine Studien durchgeführt, um Auswirkungen einer topisch-okulärer Verabreichung von Brinzolamid auf die menschliche Fertilität zu untersuchen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Brinzolamid Sandoz hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Vorübergehendes Verschwommensehen und andere Seheinschränkungen können die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen oder am Straßenverkehr teilzunehmen, beeinträchtigen (siehe auch Abschnitt 4.8). Falls es nach dem Eintropfen zu verschwommenem Sehen kommt, muss der Patient warten, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.
Orale Carboanhydrasehemmer können die Fähigkeit beeinträchtigen, Aufgaben auszuführen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit und/oder physische Koordination erfordern (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien, an denen mehr 2732 Patienten teilnahmen, die Brinzolamid in Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu Timololmaleat 5 mg/ml erhielten, waren die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungsreaktionen: Geschmacksstörungen (6,0 %) (bitterer oder ungewöhnlicher Geschmack, siehe Beschreibung unten) und vorübergehendes Verschwommensehen (5,4 %) nach dem Eintropfen für die Dauer von einigen Sekunden bis einigen Minuten (siehe auch Abschnitt 4.7).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden unter Brinzolamid 10 mg/ml Augentropfensuspension beobachtet. Ihre Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung angeordnet. Die Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien und Spontanmeldungen nach der Markteinführung.

Systemorganklasse	***MedDRA Terminologie der Nebenwirkung***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich:Nasopharyngitis,Sinusitis
	Nicht Bekannt: Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Erniedrigte Erythrozytenzahl,erhöhte Chloridwerte im Blut
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Überempfindlichkeit
Metabolismus und Nahrungsauf-	Nicht bekannt: verminderter Appetit

nahme	
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Apathie,Depression, depressive Verstimmung,verringerte Libito, Albträume, Nervosität
	Selten: Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: motorische Funktionsstörung, Amnesie, Schwindelgefühl, Parästhesien, Kopfschmerzen
	Selten: eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Somnolenz
	Nicht bekannt: Tremor, Hypoästhesie, Ageusie
Augenerkrankungen	Häufig: verschwommenes Sehen, Augenreizung, Augenschmerzen Fremdkörpergefühl im Auge, okuläre Hyperämie
	Gelegentlich: Hornhauterosion, Keratitis, Keratitis punctata, Keratopathie, Augenablagerung, Hornhautfärbung, Defekt des Hornhautepithels, Erkrankung des Hornhautepithels, Blepharitis, Augenjucken, Konjunktivitis, Schwellung des Auges, Entzündung der Meibom-Drüsen, Blenden, Photophobie, trockenes Auge, allergische Konjunktivitis, Pterygium, Skleralpigmentation, Asthenopie, Augenbeschwerden, anomale Sinnesempfindung des Auges, Keratokonjunktivitis sicca, subkonjunktivale Zysten, Bindehauthyperämie, Augenlidpruritis, Augenausfluss, Augenlidrandverkrustung, verstärkte Tränensekretion
	Selten: Hornhautödem, Doppeltsehen, verminderte Sehschärfe, Photopsie, Hypoästhesie des Auges, Periorbitalödem, erhöhter intraokulärer Druck, vergrößerte Extravation der Sehnervenpapille
	Nicht bekannt: Erkrankung der Kornea, Sehstörung, Augenallergie, Madarosis, Erkrankung des Augenlids, Erythem des Augenlids
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten: Tinnitus
	Nicht bekannt: Vertigo
Herzerkrankungen	Gelegentlich: Herz- und Atem-Distress, Bradykardie, Palpitationen
	Selten: Angina pectoris, unregelmäßige Herzfrequenz
	Nicht bekannt: Arrhythmie, Tachykardie, Hypertonie, erhöhter Blutdruck, niedriger Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: Dyspnoe, Epitaxis, Schmerzen im Oropharynx, Pharyngolaryngealschmerzen, Rachenreizung, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Rhinorrhö, Niesen
	Selten: Hyperreagibilität des Bronchialsystems, Kongestion der oberen Atemwege, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, Nasenverstopfung, Husten, trockene Nasenschleimhaut
	Nicht bekannt: Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Geschmacksstörung
	Gelegentlich: Oesophagitis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Oberbauchbeschwerden, abdominale Beschwerden, Magenbeschwerden, Flatulenz, häufige Darmentleerungen, gastrointestinale Erkrankung, orale Hypoästhesie, orale Parästhesie, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt: anomaler Leberfunktionstest
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Hautspannen
	Selten: Urtikaria, Alopezie, generalisierter Juckreiz
	Nicht bekannt: Dermatitis, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich: Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie
	Nicht bekannt: Arthralgie, Schmerz in einer Extremität
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Gelegentlich: Nierenschmerz
	Nicht bekannt: Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich: Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Schmerzen, Brustkorbbeschwerden,Ermüdung, anomales Gefühl

	Selten: Brustkorbschmerz, Gefühl der Zerfahrenheit, Asthenie, Reizbarkeit
	Nicht bekannt: periphere Oedeme, Unwohlsein
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich: Fremdkörper im Auge

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Geschmacksstörungen (bitterer oder ungewöhnlicher Geschmack nach Eintropfen) wurden während der klinischen Prüfungen als häufigste systemische Nebenwirkung in Verbindung mit der Verabreichung von Brinzolamid gemeldet. Sie werden vermutlich durch Abfließen der Augentropfen durch den Ductus nasolacrimalis in den Nasenrachenraum verursacht. Verschließen des Tränenkanals oder sanftes Schließen des Augenlids nach der Anwendung kann dazu beitragen, die Häufigkeit dieses Effekts zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 4.2).

Brinzolamid Sandoz ist ein Carboanhydrasehemmer aus der Gruppe der Sulfonamide und wird systemisch resorbiert. Gastrointestinale, neurologische, hämatologische, renale und metabolische Effekte werden allgemein mit der systemischen Anwendung von Carboanhydrasehemmern in Verbindung gebracht. Dieselben Nebenwirkungen, die oral verabreichten Carboanhydrasehemmern zugeschrieben werden, können auch bei topischer Verabreichung auftreten.

Bei Anwendung von Brinzolamid als Zusatzmedikation mit Travoprost wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet. Die unter der Zusatzmedikation beschriebenen Nebenwirkungen wurden auch für jeden Einzelwirkstoff gemeldet.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Kurzzeitstudien mit geringer Patientenzahl wurden bei ca. 12,5 % der pädiatrischen Patienten Nebenwirkungen beobachtet. Bei der Mehrzahl dieser Nebenwirkungen handelte es sich um lokale, nicht schwerwiegende okuläre Reaktionen wie Bindehauthyperämie, Augenreizung, Augenausfluss und verstärkter Tränensekretion (siehe auch Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Eine entsprechende Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Es kann zu einem Ungleichgewicht des Elektrolythaushalts, zu einem azidotischen Zustand und eventuell zu Auswirkungen auf das Nervensystem kommen. Die Serum-Elektrolytspiegel (besonders Kalium) und der Blut-pH müssen überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukomtherapeutikaund Miotika, Carboanhydrasehemmer
ATC-Code: S01EC04

Wirkmechanismus

Carboanhydrase (CA) ist ein Enzym, das sich in vielen Gewebearten des Körpers einschließlich des Auges befindet. Carboanhydrase katalysiert die reversible Reaktion der Kohlendioxid-Hydratisierung und Kohlensäure-Dehydratisierung.

Durch Hemmung der Carboanhydrase in den Ziliarfortsätzen des Auges wird die Kammerwasserproduktion gesenkt, was vermutlich auf eine verlangsamte Bildung von Bicarbonationen und nachfolgender Reduktion des Natrium- und Flüssigkeitstransports zurückzuführen ist. Das Ergebnis ist eine Senkung des Intraokulardrucks (IOD), der einen Hauptrisikofaktor in der Pathogenese der Sehnervschädigung und des glaukomatösen Gesichtsfeldverlusts darstellt. Brinzolamid ist ein Hemmer der Carboanhydrase II (CA-II), dem dominierenden Isoenzym des Auges, mit einem IC_{50} von 3,2 nM *in vitro* und einem K_i von 0,13 nM gegen CA-II.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die IOD-senkende Wirkung von Brinzolamid wurde auch als Zusatzmedikation bei Behandlung mit dem Prostaglandin-Analogon Travoprost untersucht. Nach einer vierwöchigen Einleitungsphase mit Travoprost wurden Patienten mit einem IOD ≥19 mmHg für eine Zusatzbehandlung mit Brinzolamid oder Timolol randomisiert. Es ließ sich eine weitere Senkung des mittleren Tages-IOD von 3,2 bis 3,4 mmHg

in der Brinzolamid-Gruppe und von 3,2 bis 4,2 mmHg unter Timolol beobachten. In den Brinzolamid/Travoprost- Gruppen traten nicht schwerwiegende okuläre Nebenwirkungen, überwiegend mit Zeichen einer lokalen Irritation verbunden, insgesamt mit höherer Häufigkeit auf. Es handelte sich um leichte Reaktionen, die keine Auswirkung auf die Gesamtzahl der Studienabbrüche hatten (siehe auch Abschnitt 4.8).
In einer klinischen Prüfung wurde Brinzolamid bei 32 pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren mit Glaukom oder okulärer Hypertension geprüft. Einige Patienten wurden zuvor nicht mit IOD-senkenden Arzneimitteln behandelt, während andere Patienten mit einem oder mehreren IOD-senkenden Arzneimittel(n) behandelt wurden. Bei denjenigen, die zuvor mit IOD-senkenden Arzneimitteln behandelt wurden, mussten dabei IOD-senkende Arzneimittel vor Einleitung der Monotherapie mit Brinzolamid nicht abgesetzt werden.
Mit IOD-Senkungswerten von bis zu 5 mmHg gegenüber dem Ausgangswert erwies sich Brinzolamid bei den Patienten, die bisher nicht mit IOD-senkenden Arzneimitteln behandelt wurden (10 Patienten), als ähnlich wirksam wie bei zuvor untersuchten Erwachsenen. Bei Patienten, die bereits zuvor mit einem oder mehreren topischen IOD-senkenden Arzneimittel(n) behandelt wurden (22 Patienten), kam es in der Brinzolamid-Gruppe zu einem leichten IOD-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach topischer okulärer Verabreichung wird Brinzolamid in den systemischen Kreislauf aufgenommen. Aufgrund seiner hohen Affinität für CA-II verteilt sich Brinzolamid zum großen Teil in die Erythrozyten und zeigt eine lange Halbwertzeit im Blut (durchschnittlich ca. 24 Wochen). Beim Menschen entsteht der Metabolit N-Desethyl-Brinzolamid, der ebenfalls an CA bindet und in den Erythrozyten akkumuliert. In Gegenwart von Brinzolamid bindet der Metabolit überwiegend an CA-I. Die Plasmaspiegel sowohl von Brinzolamid wie von N- Desethyl-Brinzolamid sind niedrig und liegen meist unter der Bestimmungsgrenze (<7,5 ng/ml).
Die Bindung an Plasmaproteine ist nicht ausgeprägt (etwa 60%). Brinzolamid wird hauptsächlich durch renale Ausscheidung (ca. 60%) eliminiert. Ungefähr 20% der Dosis wurden als Metabolit im Urin ausgeschieden. Brinzolamid und N-Desethyl-Brinzolamid sind zusammen mit Spuren (<1%) von N-Desmethoxypropyl-und O-Desmethyl-Metaboliten Hauptbestandteile des Urins.
Während einer Studie zur Pharmakokinetik erhielten Probanden bis zu 32 Wochen zweimal täglich oral 1 Kapsel Brinzolamid 1 mg. Die Aktivität der Erythrozyten CA wurde gemessen, um das Ausmaß der systemischen CA Hemmung beurteilen zu können.
Die Brinzolamid-Sättigung der Erythrozyten-CA-II stellte sich innerhalb von 4 Wochen ein (Erythrozytenkonzentrationen von ca. 20 µM). N-Desethyl-Brinzolamid akkumulierte innerhalb von 20 – 28 Wochen in den Erythrozyten zu einem Fließgleichgewicht und erreichte Konzentrationen von 6 – 30 µM. Die Hemmung der CA-Gesamtaktivität in den Erythrozyten betrug im Fließgleichgewicht ca. 70% – 75%.
Patienten mit mäßiger renaler Dysfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 60 ml/Minute) wurde zweimal täglich 1 mg Brinzolamid für Zeiträume bis zu 54 Wochen oral verabreicht. In der vierten Behandlungswoche lag die Konzentration von Brinzolamid in den Erythrozyten zwischen 20 und 40 µM. Bei Sättigung erreichten die Konzentrationen von Brinzolamid und seinem Metaboliten in den Erythrozyten 22,0 bis 46,1 µM bzw. 17,1 bis 88,6 µM.
Die Konzentration von N-Desethyl-Brinzolamid in den Erythrozyten stieg an, während die Gesamtaktivität der CA in den Erythrozyten bei abfallender Kreatinin-Clearance sank; die Brinzolamid-Konzentration in den Erythrozyten und die CA-II-Aktivität blieben hingegen unverändert. Bei den Patienten mit der massivsten Einschränkung der Nierenfunktion kam es zu einer ausgeprägteren Hemmung der CA-Gesamtaktivität, sie blieb jedoch im Fließgleichgewicht unter 90%.
In einer topischen okulären Studie wurden für Brinzolamid ähnliche Erythrozytenkonzentrationen wie in der oralen Studie im Steady-State bestimmt; die Spiegel für N-Desethyl-Brinzolamid lagen hingegen niedriger. Die Aktivität der Carboanhydrase erreichte ca. 40% – 70% der Konzentrationen vor Medikation.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei multipler Gabe, Gentoxizität und karzinogenem Potenzial basieren, zeigen kein spezielles Gefährdungspotenzial auf.
Aus Studien zur Entwicklungstoxizität ergaben sich bei einer oralen Brinzolamid-Dosierung von bis zu 6 mg/kg/d (entsprechend dem 125-fachen der empfohlenen ophthalmischen Dosis beim Menschen) beim Kaninchen - trotz erheblicher Toxizitätszeichen der Muttertiere - keine Hinweise auf eine fetotoxische Wirkung. Bei ähnlichen Untersuchungen an Ratten kam es bei Föten von Muttertieren, die Brinzolamid-Dosen von 18 mg/kg/d (entsprechend dem 375- fachen der empfohlenen ophthalmischen Dosierung beim Menschen) erhalten hatten, zu einer leicht verminderten Ossifikation von Schädel und Sternumsegmenten; bei einer Dosierung von 6 mg/kg/d wurde dies nicht nachgewiesen. Die Befunde wurden bei Dosierungen erhoben, die zu metabolischer Azidose führten und mit einer reduzierten Gewichtszunahme der Muttertiere und reduziertem Gewicht der Föten einhergingen. Dosisabhängig bewegte sich die Gewichtsreduktion bei den Nachkommen von Muttertieren, denen Brinzolamid oral verabreicht worden war, zwischen einer nur leichten Abnahme (um ca. 5 – 6%) bei 2 mg/kg/d und bis zu fast 14% bei 18 mg/kg/d. Während der Säugezeit wurden bei Dosen bis zu 5 mg/kg/d keine Nebenwirkungen bei den Jungtieren festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Benzalkoniumchlorid
Dinatriumedetat
Mannitol (E421)
Carbomer (974P)
Tyloxapol
Natriumchlorid
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre.
Nach dem ersten Öffnen: 4 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
5 und 10 ml LDPE-Flaschen mit LDPE-Tropfeinsatz und manipulationssicherer PP-Schraubkappe (DROP-TAINER).
Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich: Faltschachtel mit 1 x 5 ml, 3 x 5 ml und 1 x 10 ml Flaschen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. Zulassungsnummer
135702

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
12. August 2014

10. Stand der Information
September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.