Brinzo-Vision 10 mg/ml Augentropfensuspension

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Suspension enthält 10 mg Brinzolamid.
Ein Tropfen enthält ca. 309 µg Brinzolamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Suspension enthält ca. 0,1 mg Benzalkoniumchlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfensuspension
Weiße homogene Suspension.
pH: 7,1 – 7,9
Osmolalität: 270 – 320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brinzo-Vision 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).
Dosierung und Art der Anwendung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Brinzo-Vision 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 Dosierungsanpassung notwendig.

Anwendung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Die Anwendung von Brinzo-Vision bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht und wird deswegen nicht empfohlen.
Die Anwendung von Brinzo-Vision 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 Brinzo-Vision bei solchen Patienten kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brinzo-Vision bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 17 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben. Die Anwendung wird daher bei dieser Patientengruppe 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 gemindert werden.
Der Patient ist anzuweisen, die Flasche vor Gebrauch gut zu schütteln. Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschutzring lose und ist vor der ersten 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 ist anzuweisen, die Flasche nach Gebrauch gut zu verschließen.
Wird die Behandlung von einem anderen topischen Glaukomtherapeutikum auf Brinzo-Vision umgestellt, soll das vorherige Präparat abgesetzt und die Behandlung mit Brinzo-Vision am folgenden Tag aufgenommen werden.
Wird mehr als ein topisches ophthalmisches Arzneimittel verabreicht, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinander liegen. Augensalben sollen zuletzt angewendet werden.
Wenn eine Anwendung vergessen wurde, soll die Behandlung wie vorgesehen mit der nächsten Anwendung fortgesetzt werden. In das/die betroffene(n) Auge(n) soll(en) 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 Bestandtei-

le.
- 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 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 Brinzo-Vision 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 sollen 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 wird systemisch resorbiert und daher kann diese Beeinträchtigung auch bei topischer Anwendung auftreten.

Begleittherapie

Bei gleichzeitiger Gabe eines oralen Carboanhydrasehemmers und Brinzo-Vision kann es zu einem additiven Effekt der bekannten systemischen Wirkungen von Carboanhydrasehemmern kommen. Die gleichzeitige Verabreichung von Brinzo-Vision 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 Brinzo-Vision als Zusatzmedikation mit dem Prostaglandin-Analogon Travoprost untersucht. Langzeitergebnisse zur kombinierten Anwendung von Brinzo- Vision und Travoprost liegen nicht vor (siehe auch Abschnitt 5.1).

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Behandlung mit Brinzo-Vision bei Patienten mit pseudoexfoliativem Glaukom oder Pigmentglaukom vor. Die Anwendung bei diesen Patienten soll unter Vorsicht erfolgen, die engmaschige Kontrolle des intraokulären Drucks (IOD) wird empfohlen. Brinzo-Vision 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 kann. Eine sorgfältige Beobachtung von Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut, wie z. B. Patienten mit Diabetes Mellitus oder mit 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 Brinzo-Vision Benzalkoniumchlorid enthält, ist bei häufiger oder langfristiger Anwendung eine engmaschige Überwachung bei Patienten mit Sicca-Syndrom oder vorgeschädigter Hornhaut angezeigt.

Brinzo-Vision wurde nicht an Patienten untersucht, die Kontaktlinsen tragen. Brinzo- Vision 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 Brinzo-Vision zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung von Brinzo-Vision wieder einzusetzen.

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

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Brinzo-Vision sind bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 17 Jahren nicht untersucht worden. Die Anwendung wird daher bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Untersuchungen zur Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln wurden mit Brinzo-Vision 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 Zusatztherapie nicht untersucht.

Brinzolamid ist ein Carboanhydrasehemmer und wird auch bei topischer Verabreichung systemisch resor-

biert. Störungen des Säure-Base-Haushalts wurden für orale Carboanhydrasehemmer beschrieben. Das Potenzial für Wechselwirkungen dieser Art muss bei Patienten, die Brinzolamid 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 Erfahrungen mit der ophthalmologische Anwendung von Brinzolamid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach systemischer Gabe von Brinzolamid gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Die Anwendung von Brinzo-Vision während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brinzolamid bzw. seine Metaboliten nach topisch-okulärer Verabreichung beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Tierstudien zeigten, dass Brinzolamid nach oraler Aufnahme in geringem Maße in die Muttermilch übergeht.
Ein Risiko für den Neugeborenen/Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Brinzo-Vision verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Brinzo-Vision 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-okulären Verabreichung von Brinzolamid auf die menschliche Fertilität zu untersuchen.

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

Brinzo-Vision 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 Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien, an denen 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 bis < 1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 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 abnehmendem Schweregrad angeordnet. Die Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien und Spontanmeldungen nach der Markteinführung.

Systemorganklasse	***MedDRA Terminologie der Nebenwirkung (v. 15.1)***	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich: Nicht bekannt:	Nasopharyngitis, Pharyngitis, Sinusitis Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich:	Erythrozytenzahl erniedrigt, Chloridwerte im Blut erhöht
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt:	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt:	Appetit vermindert
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Selten:	Apathie, Depression, depressive Verstimmung, Libido vermindert. Albträume, Nervosität, Insomnie

Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Selten: Nicht bekannt:	motorische Funktionsstörung, Amnesie, Schwindelgefühl. Parästhesien, Kopfschmerz Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Somnolenz Tremor, Hypästhesie, Ageusie
Augenerkrankungen	Häufig: Gelegentlich: Selten: Nicht bekannt:	Sehen verschwommen,Augenreizung, Augenschmerzen, Fremdkörpergefühl im Auge, okuläre Hyperämie. 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, Augenlidpruritus, Augenfluss. Augenlidrandverkrustung, Tränensekretion verstärkt Hornhautödem, Doppeltsehen, Sehschärfe vermindert, Photopsie, Hypästhesie des Auges, Periorbitalödem, intraokulärer Druck erhöht, Exkavation der Sehnervenpapille vergrößert Erkrankung der Kornea, Sehstörung, Augenallergie, Madarosis, Erkrankung des Augenlids, Erythem des Augenlids.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten: Nicht bekannt:	Tinnitus Vertigo
Herzerkrankungen	Gelegentlich: Selten: Nicht bekannt:	Herz- und Atem-Distress, Bradykardie, Palpitationen. Angina pectoris, Herzfrequenz unregelmäßig Arrhythmie, Tachykardie. Hypertonie, Blutdruck erhöht, Blutdruck erniedrigt, Herzfrequenz erhöht.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: Selten: Nicht bekannt:	Dyspnoe, Epistaxis, Schmerzen im Oropharynx, Pharyngolaryngealschmerzen, Rachenreizung, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Rhinorrhoe, Niesen Hyperreagibilität des Bronchialsystems, Kongestion der oberen Atemwege, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, Nasenverstopfung, Husten, trockene Nasenschleimhaut. Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Gelegentlich:	Geschmacksstörung Oesophagitis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Oberbauchbeschwerden, abdominale Beschwerden, Magenbeschwerden, Flatulenz, häufige Darmentleerungen, gastrointestinale Erkrankung, orale Hypästhesie, orale Parästhesie, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt:	Leberfunktionstest anomal
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Selten: Nicht bekannt:	Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Hautspannen Urtikaria, Alopezie, generalisierter Juckreiz Dermatitis, Erythem
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich: Nicht bekannt:	Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie Arthralgie, Schmerz in einer Extremität
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Gelegentlich: Nicht bekannt:	Nierenschmerz Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich:	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und	Gelegentlich:	Schmerzen, Brustkorbbeschwerden, Ermüdung,

Beschwerden am Verabreichungsort	Selten: Nicht bekannt:	anomales Gefühl Brustkorbschmerz, Gefühl der Zerfahrenheit, Asthenie, Reizbarkeit periphere Ödeme, 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 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 dem
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Eine entsprechende Behandlung soll 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: Glaukomtherapeutika und 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 IC50 von 3,2 nM in vitro und einem Ki 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 Brin-

zolamid-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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und karzinogenem Potenzial, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Aus Studien zur Entwicklungstoxizität ergaben sich bei einer oralen Brinzolamid-Dosierung von bis zu 6 mg/kg/d (entsprechend dem 125fachen 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 375fachen 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-Lösung,
50% Mannitol (E421)
Poloxamer 407
Carbomer 974P
Dinatriumedetat
Natriumchlorid
Natriumhydroxid 5N (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
4 Wochen nach erstmaligem Öffnen nicht mehr verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml der weißen, homogenen Suspension befinden sich in einer 10 ml LDPE- Augentropfflasche mit versiegelter LDPE- Tropferspitze und einem weißen Schraubdeckel aus Polypropylen oder HDPE mit Orginalitätsverschluss.
Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:
Packungen mit 1 x 5 ml, 3 x 5 ml, 6 x 5 ml Fläschchen und Bündelpackungen zu 2 x 3 x 5 ml.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

OmniVision GmbH
Lindberghstraße 7
82178 Puchheim
Deutschland
info@omnivision.de

8. Zulassungsnummer

136092

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. März 2015

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig