Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-0
FAX +49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL poststelle@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Anlage 1

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr.7006750.00.00

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Blizomit 10 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfensuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Suspension enthält 10 mg Brinzolamid und 5 mg Timolol (als Timololmaleat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Ein ml Suspension enthält 0,10 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfensuspension (Augentropfen)

Weiße homogene Suspension mit einem pH-Wert von etwa 7,2.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie den IOD nur unzureichend absenkt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei Erwachsenen einschließlich älteren Patienten
Die Dosierung von Blizomit beträgt 2-mal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack des betroffenen Auges oder der betroffenen Augen.

Durch Verschließen des Tränenkanals oder Schließen der Augenlider wird die systemische Aufnahme verringert. Dies kann zu verminderten systemischen Nebenwirkungen und erhöhter lokaler Wirksamkeit führen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung wie vorgesehen mit der nächsten Anwendung fortgesetzt werden. Die Dosierung von einem Tropfen zweimal täglich in das betroffene Auge oder die betroffenen Augen darf nicht überschritten werden.

Wird die Behandlung von einem anderen topischen Antiglaukomatosum auf Blizomit umgestellt, sollte das vorherige Arzneimittel abgesetzt und die Behandlung mit Blizomit am folgenden Tag aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Blizomit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion
Zu Blizomit 10 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfensuspension oder Timolol 5 mg/ml Augentropfen sind keine Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt worden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sowie bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung notwendig.

Brinzolamid/Timolol ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) sowie bei Patienten mit hyperchlorämischer Acidose nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 4.3). Da Brinzolamid und sein Hauptmetabolit überwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, ist Blizomit bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe auch 4.3).

Blizomit sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion unter Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Flasche vor Gebrauch gut zu schütteln. Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschutzring lose und sollte vor der ersten Anwendung entfernt werden.

Um Kontaminationen von Tropferspitze und Suspension zu vermeiden, dürfen weder das Augenlid noch die Augenumgebung oder andere Oberflächen mit der Tropferspitze der Flasche in Berührung kommen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Flasche nach Gebrauch gut zu verschließen.
Wird mehr als ein topisches Ophthalmikum angewendet, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinanderliegen. Augensalben sollten zuletzt angewandt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen sonstige Betablocker.
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (siehe Abschnitt 4.4).
- Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich bronchialen Asthmas und dessen Vorgeschichte oder schwere chronisch obstruktive Lungenkrankheit.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus Syndrom, sinuatrialer Block; atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert ist; Herzversagen oder kardiogener Schock.
- Schwere allergische Rhinitis.
- Hyperchlorämische Acidose (siehe Abschnitt 4.2).
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

- Brinzolamid und Timolol werden systemisch aufgenommen. Aufgrund des enthaltenen Betablockers, Timolol, können die gleichen kardiovaskulären, pulmonären und sonstigen Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern auftreten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach topischer ophthalmologischer Applikation ist geringer als bei systemischer Applikation. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.
- Da Blizomit systemisch aufgenommen wird, können bei Patienten, die Blizomit erhalten, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) auftreten, wie sie für alle Sulfonamidderivate üblich sind. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Bei Anzeichen schwerwiegender Symptome oder bei Überempfindlichkeitsreaktionen muss Blizomit sofort abgesetzt werden.

Herzerkrankungen

Die Therapie mit Betablockern sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) sowie Hypotension kritisch beurteilt und eine Therapie mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf die klinischen Zeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen beobachtet sowie auf Nebenwirkungen kontrolliert werden.

Aufgrund der negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit dürfen Betablocker bei Patienten mit Herzblock ersten Grades nur unter Vorsicht eingesetzt werden.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungstörungen oder -erkrankungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Krankheit oder des Raynaud-Syndroms) sollten nur unter Vorsicht behandelt werden.

Hyperthyreose

Betablocker können außerdem die klinischen Zeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Muskelschwäche

Von betablockerhaltigen Arzneimitteln wurde berichtet, dass sie Muskelschwäche verstärken, die bei bestimmten Symptomen der Myasthenie (wie Doppeltsehen, Ptosis und generalisierter Schwäche) vorliegt.

Atemwegserkankungen

Nach Anwendung einiger ophthalmologischer Betablocker bei Asthmapatienten sind respiratorische Reaktionen einschließlich Todesfälle aufgrund von Bronchospasmen berichtet worden. Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollte Blizomit unter Vorsicht angewandt werden und nur dann, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Bei Patienten mit Spontan-Hypoglykämie oder Patienten mit labilem Diabetes sollten Betablocker nur unter Vorsicht eingesetzt werden, da sie die klinischen Zeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Säure-/Base-Störungen

Blizomit enthält Brinzolamid, ein Sulfonamid. Die typischen Nebenwirkungen systemisch angewendeter Sulfonamide können auch bei topischer Anwendung auftreten. Bei Einnahme von Carboanhydrasehemmern wurden Störungen des Säure-/Base-Haushalts beschrieben. Bei Patienten mit möglicherweise beeinträchtigter Nierenfunktionsleistung sollte dieses Arzneimittel aufgrund einer möglichen metabolischen Azidose mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Anzeichen schwerwiegender Symptome oder bei Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Behandlung mit diesem Arzneimittel abzubrechen.

Mentale Aufmerksamkeit

Orale Carboanhydrasehemmer können die Ausführung von Aufgaben, die eine erhöhte Aufmerksamkeit und/oder physische Koordination erfordern, beeinträchtigen. Blizomit wird systemisch resorbiert und daher könnte diese Beeinträchtigung auch bei topischer Anwendung auftreten.

Anaphylaktische Reaktionen

Patienten mit bekannter Atopie oder einer Vorgeschichte schwerer anaphylaktischer Reaktionen auf diverse Allergene sprechen unter Betablockertherapie bei wiederholter Exposition auf diverse Allergene stärker auf diese an und reagieren möglicherweise nicht mehr auf die übliche Dosis Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen.

Ablösung der Chorioidea

Unter der Therapie mit kammerwasserproduktionshemmenden Wirkstoffen (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurde nach Filtrationseingriffen über Ablösungen der Chorioidea berichtet.

Chirurgische Anästhesie
Ophthalmologische Betablocker können die systemischen beta-agonistischen Wirkungen beispielsweise von Adrenalin verhindern. Wenn der Patient Timolol anwendet, sollte der Anästhesist informiert werden.

Begleittherapie

Die Wirkung auf den intraokulären Druck oder die bekannten Wirkungen der systemischen Betablockade werden durch Timolol bei Patienten potenziert, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten. Die Reaktion dieser Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Es wird nicht empfohlen, zwei topische Betablocker oder zwei topische Carboanhydrasehemmer zu kombinieren (siehe Abschnitt 4.5). Bei gleichzeitiger Gabe eines oralen Carboanhydrasehemmers und Blizomit kann es zu einem additiven Effekt der bekannten systemischen Wirkungen von Carboanhydrasehemmern kommen. Die gleichzeitige Verabreichung von Blizomit und oralen Carboanhydrasehemmern wurde nicht geprüft und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Okuläre Wirkungen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Brinzolamid/Timolol zur Behandlung von Patienten mit pseudoexfoliativem Glaukom oder Pigmentglaukom vor. Zur Vorsicht sollte dies bei behandelten Patienten beachtet werden und ihr IOD engmaschig kontrolliert werden.

Blizomit wurde an Patienten mit Engwinkelglaukom nicht klinisch geprüft. Die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Ophthalmologische Betablocker können Augentrockenheit verursachen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten unter Vorsicht behandelt werden.

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. Besonders 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. Dies kann zu einer kornealen Dekompensation und zu einem Hornhautödem führen und das Tragen von Kontaktlinsen könnte die Gefahr für die Hornhaut erhöhen. Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut, z. B. Patienten mit Diabetes mellitus oder Hornhautdystrophien, sollten sorgfältig beobachtet werden.

Blizomit kann unter sorgfältiger Kontrolle beim Tragen von Kontaktlinsen angewandt werden (siehe nachfolgend unter Benzalkoniumchlorid).

Benzalkoniumchlorid

Blizomit enthält Benzalkoniumchlorid, das Irritationen am Auge hervorrufen kann und dafür bekannt ist, weiche Kontaktlinsen zu verfärben. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen sollte vermieden werden. Patienten müssen angewiesen werden, Kontaktlinsen vor der Anwendung von Blizomit zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Es liegen außerdem Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid eine Keratopathia punctata und/oder eine toxisch ulzerierende Keratopathie verursachen kann. Bei häufiger oder fortgesetzter Anwendung sollten die Patienten sorgfältig beobachtet werden.

Leberfunktionsstörung

Blizomit sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Arzneimittel-Interaktionsstudien mit Blizomit durchgeführt.

Blizomit enthält den Carboanhydrasehemmer Brinzolamid und wird auch bei topischer Anwendung systemisch resorbiert. Störungen des Säure-Basen-Haushalts wurden für orale Carboanhydrasehemmer beschrieben. Das Potenzial für Wechselwirkungen dieser Art muss bei Patienten, die Blizomit erhalten, berücksichtigt werden.

Bei Patienten, die orale Carboanhydrasehemmer und Brinzolamid-haltige Augentropfen erhalten, besteht die Möglichkeit einer Verstärkung der systemischen Effekte der Carboanhydrase. Die gleichzeitige Gabe Brinzolamid-haltiger Augentropfen und oraler Carboanhydraseinhibitoren wird nicht empfohlen.

Zu den Cytochrom-P-450-Isoenzymen, die für die Metabolisierung von Brinzolamid verantwortlich sind, gehören in erster Linie CYP3A4 sowie CYP2A6, CYP2B6, 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.

Folgende Wirkstoffe bewirken bei gleichzeitiger Gabe mit betablockerhaltigen Augentropfen möglicherweise additiv eine Hypotension und/oder eine ausgeprägte Bradykardie: orale Calciumkanalblocker, betablockerhaltige Arzneimittel, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykoside, Parasympathomimetika, Guanethidin. Die Wirkung von Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen kann durch Betablocker herabgesetzt sein. Besondere Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit bekannter Atopie oder Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4).

Beim plötzlichen Absetzen von Clonidin tritt eine hypertensive Reaktion auf, die durch die Einnahme von Betablockern potenziert werden kann. Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Clonidin.

Die gleichzeitige Gabe von CYP2D6 Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol kann die systemische Betablockade verstärken (z. B. verringerte Herzrate, Depression). Vorsicht bei der Anwendung ist geboten.

Betablocker können die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika verstärken. Betablocker können die klinischen Zeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

In Einzelfällen ist über eine Mydriasis aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von ophthalmischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) berichtet worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bezüglich der Anwendung von Brinzolamid und Timolol bei schwangeren Frauen am Auge liegen keine ausreichenden Daten vor. Bei systemischer Gabe von Brinzolamid zeigten Tierstudien eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Blizomit sollte in der Schwangerschaft nicht angewandt werden, außer es ist eindeutig indiziert. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, weisen jedoch auf das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung hin, wenn Betablocker oral verabreicht werden. Außerdem wurden in Neugeborenen klinische Zeichen und Symptome einer Betablockade beobachtet (z. B. Bradykardie, Hypotension, Atemnot und Hypoglykämie), wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Bei Anwendung von Blizomit bis zur Entbindung sollte das Neugeborene in den ersten Tagen nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob ophthalmisch angewandtes Brinzolamid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien zeigen, dass oral verabreichtes Brinzolamid in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Die therapeutische Dosierung von Timolol in Augentropfen ist jedoch sehr wahrscheinlich zu gering, um ausreichende Mengen in der Muttermilch zu erzeugen und so beim Säugling die klinischen Symptome einer Betablockade auszulösen. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Blizomit verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Blizomit 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

Es wurden keine Studien durchgeführt, um den Effekt der topischen okulären Anwendung von Blizomit auf die menschliche Fertilität zu beurteilen.

Präklinische Daten zeigen keine Auswirkung von Brinzolamid oder Timolol auf die männliche oder weibliche Fertilität nach oraler Anwendung. Es sind keine Auswirkungen von Blizomit auf die männliche oder weibliche Fertilität zu erwarten.

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

Blizomit hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Vorübergehendes Verschwommensehen und andere Beeinträchtigungen des Sehens können die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder Bedienung von Maschinen beeinflussen. Wenn sich nach dem Eintropfen Verschwommensehen einstellt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

Carboanhydrasehemmer können die Ausführung von Aufgaben, die eine erhöhte Aufmerksamkeit und/oder physische Koordination erfordern, beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen verschwommenes Sehen, Augenreizung und Augenschmerzen. Diese traten bei ungefähr 2 % bis 7 % der Patienten auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind, wurden in klinischen Studien mit Brinzolamid/Timolol bzw. nach dessen Markteinführung beobachtet oder zu den Einzelsubstanzen Brinzolamid und Timolol gemeldet. Sie werden 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	**MedDRA-Terminologie der Nebenwirkung (v. 18.0)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt: Nasopharyngitis[3], Pharyngitis[3], Sinusitis[3], Rhinitis[3]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Leukozytenanzahl erniedrigt[1] Nicht bekannt: Erythrozytenzahl erniedrigt[3], Chlorid im Blut erhöht[3]
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Anaphylaxie[2], anaphylaktischer Schock[1], systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem[2], Ausschlag lokal und am ganzen Körper[2], Überempfindlichkeit[1], Urtikaria[2], Pruritus[2]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt: Hypoglykämie[2]
Psychiatrische Erkrankungen	Selten: Schlaflosigkeit[1] Nicht bekannt: Halluzinationen[2], Depression[1], Erinnerungsverlust[2], Apathie[3], depressive Verstimmung[3], Libido vermindert[3], Albtraum[2,3], Nervosität[3]
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Geschmacksstörung[1] Nicht bekannt: Zerebrale Ischämie[2], apoplektischer Insult[2], Synkope[2], verstärkte klinische Zeichen und Symptome der Myasthenia gravis[2], Somnolenz[3], motorische Funktionsstörung[3], Amnesie[3], Erinnerungsvermögen eingeschränkt[3], Parästhesien[2,3], Tremor[3], Hypoästhesie[3], Ageusie[3], Schwindelgefühl[1], Kopfschmerzen[1]
Augenerkrankungen	Häufig: Keratitis punctata[1], Sehen verschwommen[1], Augenschmerzen[1], Augenreizung[1] Gelegentlich: Keratitis[1, 2, 3], trockenes Auge[1], Färbung der Hornhaut mit Lebendfarbstoff nachweisbar[1], Augenfluss[1], Augenjucken[1], Fremdkörpergefühl im Auge[1], okuläre Hyperämie[1], Bindehauthyperämie[1] Selten: Hornhauterosion[1], positiver Tyndall[1], Photophobie[1], Tränensekretion verstärkt[1], sklerale Hyperämie[1], Erythem des Augenlids[1], Augenlidrandverkrustung[1] Nicht bekannt: Exkavation der Sehnervenpapille vergrößert[3], Ablösung der Chorioidea nach Filtrationschirurgie[2] (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Keratopathie[3], Defekt des Hornhautepithels[3], Erkrankung des Hornhautepithels[3], erhöhter intraokulärer Druck[3], Augenablagerungen[3], Hornhautfärbung[3],

	Hornhautödem[3], verminderte Hornhautempfindlichkeit[2], Konjunctivitis[3], Entzündung der Meibom-Drüsen[3], Doppeltsehen[2,3], Blenden[3], Photopsie[3], verminderte Sehschärfe[3], Sehverschlechterung[1], Pterygium[3], Augenbeschwerden[3], Keratokonjunktivitis sicca[3], Hypoästhesie des Auges[3], Sklerapigmentation[3], subkonjunktivale Zyste[3], Sehstörung[3], Schwellung des Auges[3], Augenallergie[3], Madarosis[3], Beschwerden der Augenlider[3], Augenlidödem[1], Ptosis[2]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht bekannt: Schwindel[3], Tinnitus[3]
Herzerkrankungen	Häufig: Herzfrequenz erniedrigt[1] Nicht bekannt: Herzstillstand[2], Herzinsuffizienz[2] , dekompensierte Herzinsuffizienz[2], atrioventrikulärer Block[2], Herz- und Atemnot[3], Angina Pectoris[3], Bradykardie[2,3], Herzfrequenz unregelmäßig[3], Arrhythmie[2, 3], Palpitationen[2, 3], Tachykardie[3], Herzfrequenz erhöht[3], Brustkorbschmerz[2], Ödeme[2]
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich: Blutdruck erniedrigt[1] Nicht bekannt: Hypotension[2], Hypertension[3], Blutdruck erhöht[1], Raynaud-Phänomen[2], kalte Hände und Füße[2]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: Husten[1] Selten: Schmerzen im Oropharynx[1], Rhinorrhoe[1] Nicht bekannt: Bronchospasmen (insbesondere bei Patienten mit entsprechender Vorerkrankung)[2], Dyspnoe[1], Asthma[3], Epistaxis[1], bronchiale Hyperaktivität[3], Rachenreizung[3], Nasenverstopfung[3], Kongestion der oberen Atemwege[3], retronasaler Ausfluss[3], Niesen[3], Nasenschleimhaut trocken[3]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt: Erbrechen[2,3], Schmerzen Oberbauch[1], Abdominalschmerz[2], Diarrhoe[1], Mundtrockenheit[1], Übelkeit[1], Ösophagitis[3], Dyspepsie[2,3], abdominale Beschwerden[3], Magenbeschwerden[3], häufige Darmentleerungen[3], gastrointestinale Erkrankung[3], orale Hypoästhesie[3], orale Parästhesie[3], Flatulenz[3]
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt: Anomaler Leberfunktionstest[3]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria[3], makulopapulöser Ausschlag[3], generalisierter Pruritus[3], Hautspannen[3], Dermatitis[3], Alopezie[1], Ausschlag psoriasiform oder Exazerbation einer Psoriasis[2], Ausschlag[1], Erythem[1]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt: Myalgie[1], Muskelspasmen[3], Arthralgie[3], Rückenschmerzen[3], Schmerz in einer Extremität[3]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich: Blut im Urin nachweisbar[1] Nicht bekannt: Nierenschmerz[3], Pollakisurie[3]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt: Erektionsstörung[3], sexuelle Dysfunktion[2], Libido vermindert[2]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Unwohlsein[1, 3] Nicht bekannt: Brustkorbschmerz[1], Schmerz[3], Ermüdung[1], Asthenie[2,3], Brustkorbbeschwerden[3], Gefühl der Zerfahrenheit[3], Reizbarkeit[3], Ödem peripher[3], Medikamentenrückstand[3]

Untersuchungen	Gelegentlich: Kalium im Blut erhöht[1], Lactatdehydrogenase im Blut erhöht[1]

[1] Nebenwirkungen, die unter Brinzolamid/Timolol beobachtet wurden
[2] Zusätzliche Nebenwirkungen, die unter Timolol-Monotherapie beobachtet wurden
[3] Zusätzliche Nebenwirkungen, die unter Brinzolamid-Monotherapie beobachtet wurden

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Brinzolamid/Timolol wurde als systemische Nebenwirkung häufig Geschmacksstörung (bitterer oder ungewöhnlicher Geschmack im Mund nach der Anwendung) beobachtet. Die Ursache ist vermutlich Brinzolamid, das durch Abfließen der Augentropfen durch den Ductus nasolacrimalis in den Nasen-Rachen-Raum gelangt. Verschließen des Tränenkanals oder sanftes Schließen des Augenlids nach der Anwendung kann dazu beitragen, diesen Effekt zu vermindern (siehe auch Abschnitt 4.2).

Blizomit enthält Brinzolamid, einen Carboanhydrasehemmer aus der Gruppe der Sulfonamide, der systemisch resorbiert wird. Gastrointestinale, neurologische, hämatologische, renale und metabolische Effekte werden allgemein mit der systemischen Anwendung von Carboanhydrasehemmern in Verbindung gebracht. Dieselben Nebenwirkungen, die nach oraler Anwendung von Carboanhydrasehemmern auftreten, können auch bei topischer Verabreichung auftreten.

Timolol wird vom systemischen Kreislauf aufgenommen. Dabei können ähnliche unerwünschte Wirkungen wie bei systemischen betablockerhaltigen Arzneimitteln auftreten. Die aufgeführten Nebenwirkungen schließen die Reaktionen innerhalb der Klasse der ophthalmologischen Betablocker ein. Während der Anwendung der Einzelwirkstoffe sind weitere Nebenwirkungen aufgetreten, die auch bei der Anwendung von Blizomit auftreten können. Diese Nebenwirkungen sind ebenfalls in obiger Tabelle detailliert aufgeführt. Die Inzidenz unerwünschter systemischer Nebenwirkungen ist bei topischer ophthalmologischer Gabe geringer als bei systemischer Applikation. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Kinder und Jugendliche
Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Blizomit sind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht worden. Daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle versehentlichen Verschluckens können als Überdosierungssymptome einer Betablockade Bradykardie, Hypotonie, Herzinsuffizienz und Bronchospasmen auftreten.

Eine entsprechende Behandlung nach einer Überdosierung von Blizomit Augentropfen sollte symptomatisch und unterstützend sein. Verursacht durch Brinzolamid kann es zu einem Ungleichgewicht des Elektrolythaushalts, zu einem azidotischen Zustand und eventuell zu Auswirkungen auf das Nervensystem kommen.

Die Serum-Elektrolytspiegel (besonders Kalium) und der pH-Wert des Blutes müssen überwacht werden. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht ohne Weiteres dialysiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antiglaukomatosa und Miotika
ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

Blizomit enthält zwei Wirkstoffe: Brinzolamid und Timololmaleat. Beide Komponenten senken über unterschiedliche Mechanismen den intraokulären Druck durch Hemmung der Kammerwasserproduktion. Ihre Gesamtwirkung bedeutet eine zusätzliche Drucksenkung im Vergleich zur Wirkung der Einzelsubstanzen.

Brinzolamid ist ein hochwirksamer Inhibitor der Carboanhydrase II (CA-II) des Menschen, dem vorherrschenden Iso-Enzym im Auge. Durch Hemmung der Carboanhydrase in den Ziliarfortsätzen des Auges wird die Kammerwasserproduktion gesenkt, was vermutlich auf eine verlangsamte Bildung von Hydrogencarbonationen und nachfolgender Reduktion des Natrium- und Flüssigkeitstransports zurückzuführen ist.

Timolol ist ein nichtselektiver adrenerger Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität, direkte myocarddepressive Wirkung oder membranstabilisierende Aktivität. Tonografische und fluorophotometrische Studien am Menschen weisen darauf hin, dass Timolol in erster Linie die Kammerwasserproduktion absenkt und die Abflussfazilität leicht verbessert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkung
In einer kontrollierten klinischen 12-Monatsstudie wurden Patienten behandelt, die nach Ansicht der Studienärzte von einer Kombinationstherapie profitieren. Bei den Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 25 bis 27 mmHg bewirkte die zweimal tägliche Gabe von Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml eine Drucksenkung von 7 bis 9 mmHg. Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml erwies sich im Vergleich zu Dorzolamid 20 Mikrogramm/ml + Timolol 5 mg/ml bei der IOD-Senkung zu allen Studienzeitpunkten als nicht unterlegen.

In einer kontrollierten klinischen 6-Monatsstudie mit Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 25 bis 27 mmHg bewirkte die zweimal tägliche Gabe von Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml eine Drucksenkung von 8 bis 9 mmHg. Sie war damit um 3 mmHg stärker als unter Brinzolamid 10 mg/ml bei zweimal täglicher Gabe und war bis zu 2 mmHg stärker als unter Timolol 5 mg/ml 2 x täglich. Der mittlere IOD wurde durch Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml zu allen Studienzeitpunkten statistisch signifikant stärker abgesenkt als durch Brinzolamid bzw. Timolol.

In drei kontrollierten klinischen Studien war die okuläre Missempfindung nach dem Eintropfen von Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml signifikant geringer als nach dem Eintropfen von Dorzolamid 20 mg/ml + Timolol 5 mg/ml.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Brinzolamid und Timolol werden nach dem Eintropfen über die Hornhaut aufgenommen und gelangen in den Körperkreislauf. In einer pharmakokinetischen Studie erhielten Probanden über zwei Wochen 2-mal täglich oral 1 mg Brinzolamid, um die Zeit zum Erreichen des Steady-State-Zustands vor der Brinzolamid/Timolol-Behandlung zu verkürzen. Nach 2-mal täglicher Gabe von Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml über 13 Wochen hinweg wurden folgende Brinzolamid-Konzentrationen in den Erythrozyten bestimmt: 18,8 ± 3,29 µM, 18,1 ± 2,68 µM and 18,4 ± 3,01 µM in Woche 4, bzw. Woche 10 bzw. Woche 15, was darauf hindeutet, dass die Steady-State-Konzentrationen von Brinzolamid in den Erythrozyten aufrechterhalten blieben.

Nach Brinzolamid/Timolol-Gabe lagen die mittleren Werte des Timolol Steady-State C_{max} und die AUC_{0-12h} von Timolol um 27 % bzw. 28 % niedriger (C_{max}: 0,824 ± 0,453 ng/ml; AUC_{0-12h}: 4,71 ± 4,29 ng·h/ml) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Timolol 5 mg/ml (C_{max}: 1,13 ± 0,494 ng/ml; AUC_{0-12h}: 6,58 ± 3,18 ng·h/ml). Die geringere systemische Timolol-Exposition nach Brinzolamid/Timolol-Gabe ist klinisch nicht von Bedeutung. Nach Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml-Gabe wurde die durchschnittliche C_{max} von Timolol nach 0,79 ± 0,45 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine ist mäßig stark (etwa 60 %). Brinzolamid wird in Erythrozyten aufgrund seiner hohen Affinität zur Carboanhydrase-II (CA-II) und einer geringeren Affinität zur CA-I angereichert. Auch der aktive N-Desethyl-Metabolit reichert sich in Erythrozyten an, wo er vor allem an die CA-I bindet. Die Affinität von Brinzolamid und dessen Metaboliten zu Erythrozyten und Gewebs-CA führt zu niedrigen Plasmakonzentrationen.

Daten zur Verteilung im Augengewebe zeigen, dass Timolol bis zu 48 Stunden nach dem Eintropfen von von Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml im Kammerwasser des Kaninchens nachweisbar ist. Im Steady-State-Zustand kann Timolol im Blutplasma des Menschen bis zu 12 Stunden nach der topischen Gabe von von Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml nachgewiesen werden.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Brinzolamid umfasst folgende Mechanismen: N-Dealkylierung, O-Dealkylierung und die Oxidation seiner N-Propyl-Seitenkette. N-Desethyl-Brinzolamid ist der wichtigste Metabolit von Brinzolamid, der im Menschen gebildet wird. Die Substanz bindet an CA-I in Gegenwart von Brinzolamid und akkumuliert in Erythrozyten. *In-vitro*-Studien zeigen, dass die Metabolisierung von Brinzolamid vor allem über das Enzym CYP3A4 vermittelt ist, jedoch noch mindestens vier weitere Isoenzyme involviert sind (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9).

Timolol wird über zwei Wege metabolisiert. Ein Abbauweg fügt eine Ethanolaminseitenkette an den Thiadazolring, während der andere Abbauweg dem morpholinen Stickstoffatom eine Ethanol-Seitenkette anfügt sowie eine zweite, ähnliche Seitenkette mit einer Carbonylgruppe am Stickstoffatom einfügt. Die Metabolisierung von Timolol wird vor allem von CYP2D6 vermittelt.

Elimination

Brinzolamid wird hauptsächlich durch renale Ausscheidung (ca. 60 %) eliminiert. Ungefähr 20 % der Dosis werden als Metaboliten im Urin ausgeschieden. Im Urin werden als Hauptbestandteile Brinzolamid und N-Desethyl-Brinzolamid zusammen mit Spuren (< 1 %) von N-Desmethoxypropyl- und O-Desmethyl-Metaboliten gefunden.

Timolol und dessen Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Ungefähr 20 % einer Timolol-Dosierung wird unverändert im Urin ausgeschieden, der Rest als Metaboliten. Die Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$ von Timolol nach der Anwendung von von Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml beträgt 4,8 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Brinzolamid

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei einmaliger Gabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur topischen Augenreizung lassen die präklinischen Daten zu Brinzolamid 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 214-Fachen der klinischen Dosis von 28 µg/kg/d) 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 642-Fachen der klinischen Dosis) 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 des Säugens traten bei Dosierungen unter 5 mg/kg/d keine Nebenwirkungen beim Nachwuchs auf.

Timolol

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei einmaliger Gabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur topischen Augenreizung lassen die präklinischen Daten zu Timolol keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Timolol ergaben bei der Ratte eine verzögerte fötale Knochenbildungsgeschwindigkeit ohne Nebenwirkungen auf die postnatale Entwicklung (50 mg/kg/Tag oder das 3.500-Fache der täglichen klinischen Dosis von 14 µg/kg/d) sowie eine erhöhte fötale Resorption beim Kaninchen (90 mg/kg/Tag oder das 6.400-Fache der täglichen klinischen Dosis).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid-Lösung
Mannitol (Ph.Eur.)
Carbomer 974P
Poloxamer 407
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Natriumchlorid, Salzsäure und/oder Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

4 Wochen nach dem erstmaligen 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

10 ml Flaschen aus undurchsichtigen, weißem Polyethylen niedriger Dichte mit einer weißen, versiegelten Tropferspitze aus Polyethylen niedriger Dichte und einer weißen Kappe aus Polyethylen hoher/niedriger Dichte mit Originalitätsverschluss, die 5 ml weiße, homogene Suspension enthalten.

Umkartons mit 1 oder 3 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

Pharmathen SA
6, Dervenakion Str.
15351 PALLINI ATTIKI
Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7006750.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION