FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aicisi 10 mg/ml Augentropfensuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension enthält 10 mg Brinzolamid.
Jeder Tropfen der Suspension enthält ca. 0,3 mg Brinzolamid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfensuspension.

Weiße bis weißliche Suspension mit einem pH-Wert von ca. 7,5 und einer Osmolalität von ca. 295 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aicisi ist zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks indiziert bei:
- okulärer Hypertension
- Offenwinkelglaukom

als Monotherapie 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

Aicisi wird als Monotherapie 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 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 Aicisi bei solchen Patienten kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brinzolamid 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; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung
Zur Anwendung am Auge.

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

Der Patient sollte angewiesen werden, die Flasche vor Gebrauch gut zu schütteln.
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 des Mehrdosenbehältnis berührt werden. Der Patient sollte angewiesen werden, die Flasche nach Gebrauch gut zu verschließen.

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

Wird mehr als ein topisches ophthalmisches Arzneimittel angewendet, 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 ist ein Sulfonamid-Inhibitor der Carboanhydrase und wird auch bei topischer Gabe systemisch resorbiert. Die typischen Arzneimittelnebenwirkungen systemisch verabreichter Sulfonamide einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) können auch bei topischer Anwendung auftreten. 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 Aicisi sofort abgesetzt werden.

Bei Einnahme von Carboanhydrasehemmern wurden Störungen des Säure-/Base-Haushalts beschrieben. Wegen des Risikos einer metabolischen Azidose ist Aicisi 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 wird systemisch resorbiert und daher kann diese Beeinträchtigung auch bei topischer Anwendung auftreten.

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

Als Zusatztherapie zur Unterstützung einer Glaukomtherapie wurde Brinzolamid primär in Kombination mit Timolol geprüft. Darüber hinaus wurde die IOD-senkende Wirkung von Brinzolamid als Zusatztherapie mit dem Prostaglandin-Analogon Travoprost untersucht. Langzeitergebnisse zur kombinierten Anwendung von Brinzolamid und Travoprost liegen nicht vor (siehe auchAbschnitt 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 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, wie z. B. Patienten mit Diabetes Mellitus oder mit Hornhautdystrophie, wird empfohlen.

Aicisi wurde nicht bei Patienten, die Kontaktlinsen tragen, untersucht.
Mögliche Rebound-Effekte, die dem Absetzen der Behandlung mit Brinzolamid 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 Aicisi bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 17 Jahren ist nicht erwiesen. Die Anwendung wird daher bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden mit Brinzolamid 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 Anwendung systemisch resorbiert. Störungen des Säure-Base-Haushalts wurden für orale Carboanhydrasehemmer beschrieben. Das Potenzial für Wechselwirkungen dieser Art muss bei Patienten, die Aicisi 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 Aicisi 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 Anwendung am Auge 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 verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Brinzolamid 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 Anwendung am Auge von Brinzolamid auf die menschliche Fertilität zu untersuchen.

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

Brinzolamid 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 2 732 Patienten teilnahmen, die Brinzolamid in Monotherapie oder als Begleittherapie 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 abnehmender Bedeutung angeordnet. Die Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien und Spontanmeldungen nach der Markteinführung.

Systemorganklasse	MedDRA Terminologie der Nebenwirkung	
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, Hypoästhesie, 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, Augenlidpruritis, Augenfluss, Augenlidrandverkrustung, Tränensekretion verstärkt Hornhautödem, Doppeltsehen, Sehschärfe vermindert, Photopsie, Hypoästhesie 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 Hypoästhesie, 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 Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4), 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 Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Selten: Nicht bekannt:	Schmerzen, Brustkorbbeschwerden, Ermüdung, 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 Anwendung 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 Anwendung auftreten.
Bei Anwendung von Brinzolamid als Zusatztherapie 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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: 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 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 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 Anwendung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zurSicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger Gabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, und zum kanzerogenen 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

Mannitol (Ph.Eur.)
Carbomer 974P
Tyloxapol
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch nicht länger als 2 Monate verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes (HDPE) Mehrdosenbehältnis mit Tropfpumpe (PP, HDPE, LDPE) und Kappe (HDPE), sowie einer ergonomischen Applikationshilfe (PP). Packungen mit 1 oder 2 Flasche(n) in einem Umkarton.

Packungsgrößen:
1 x 5 ml Flasche
1 x 9 ml Flasche
2 x 9 ml Flasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Schütteln Sie die Flasche vor Gebrauch.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OmniVision GmbH
Lindberghstraße 9
82178 Puchheim
Deutschland
Tel. +49 89 840 792 30
Fax +49 89 840 792 40
E-Mail: info@omnivision.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7013255.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13. August 2025

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig