

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Brinzolamid AL 10 mg/ml Augentropfsuspension

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jeder ml Augentropfsuspension enthält 10 mg Brinzolamid.

Ein Tropfen enthält ca. 309 Mikrogramm Brinzolamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Augentropfsuspension enthält ca. 0,1 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Augentropfsuspension

Weißer homogene Suspension

pH-Wert: 7,1–7,9

Osmolalität: 270–320 osmol/Kg

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Brinzolamid AL 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**

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

**Spezielle Patientengruppen**

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosierungsanpassung notwendig.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

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

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

Pädiatrische Patienten

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Brinzolamid sind bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren nicht untersucht worden. Derzeit verfügbare

Daten sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 dargestellt. 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 am Auge angewendet werden, verringert und systemische Nebenwirkungen können gemindert werden.

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, die Flasche vor Gebrauch gut zu schütteln. Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschuttring lose und sollte vor der ersten Anwendung entfernt werden.

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

Wird die Behandlung von einem anderen topischen Glaukommittel auf Brinzolamid AL umgestellt, sollte das vorherige Arzneimittel abgesetzt und die Behandlung mit Brinzolamid AL 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 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 angewendeter Sulfonamide können auch bei topischer Anwendung auftreten. Bei Anzeichen schwerwiegender Symptome oder bei Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Behandlung mit diesem Arzneimittel abzubrechen.

Bei Einnahme von Carboanhydrasehemmern wurden Störungen des Säure-/Base-Haushalts beschrieben. Wegen des Risikos einer metabolischen Azidose ist Brinzolamid bei Patienten mit möglicherweise einge-

schränkter 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 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-Analoga Travoprost untersucht. Langzeitergebnisse zur kombinierten Anwendung von Brinzolamid und Travoprost liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Behandlung mit Brinzolamid bei Patienten mit pseudoexfoliativem Glaukom oder Pigmentglaukom vor. Die Anwendung bei diesen Patienten sollte unter Vorsicht erfolgen, die engmaschige Kontrolle des intraokulären Drucks (IOD) wird empfohlen. Brinzolamid 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 Hydratation 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 Hornhautdystrophien, wird empfohlen.

Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid, das weitverbreiteten Einsatz als Konservierungsmittel in ophthalmischen Arzneimitteln findet, eine Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. Da Brinzolamid AL Benzalkoniumchlorid enthält, ist bei häufiger oder langfristiger

Anwendung eine engmaschige Überwachung bei Patienten mit Sicca-Syndrom oder vorgeschädigter Hornhaut angezeigt.

Brinzolamid wurde nicht an Patienten untersucht, die Kontaktlinsen tragen. Brinzolamid AL enthält Benzalkoniumchlorid. Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

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.

Pädiatrische Patienten

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Brinzolamid sind bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren nicht untersucht worden. Die Anwendung wird daher bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Spezielle Studien 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 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 Daten für die ophthalmologische Anwendung von Brinzolamid bei Schwangeren vor. Tierexpe-

riimentelle Studien haben nach systemischer Gabe von Brinzolamid eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Brinzolamid AL in der Schwangerschaft sowie die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine empfängnisverhütenden Maßnahmen ergreifen, wird nicht empfohlen.

*Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Brinzolamid bzw. seine Metaboliten nach topisch-okulärer Anwendung 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 AL verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Brinzolamid AL 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 das 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 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 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 Begleittherapie zu Timololmaleat 5 mg/ml erhielten, waren die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen: 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 Abschnitt 4.7).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle

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 eingenommenen Carboanhydrasehemmern

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

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	MedDRA Terminologie der Nebenwirkung (v. 15.1)
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: motorische Funktionsstörung, Amnesie, Schwindelgefühl, Parästhesien, Kopfschmerz Selten: Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Somnolenz Nicht bekannt: Tremor, Hypoästhesie, Ageusie.
Augenerkrankungen	Häufig: Sehen verschwommen, Augenreizung, Augenschmerzen, Fremdkörpergefühl im Auge, okuläre Hyperämie. Gelegentlich: Hornhauterosion, Keratitis, Keratitis punctata, Keratopathie, Augenablagerung, Hornhautfärbung, Defekt des Hornhautepithels, Erkrankung des Hornhautepithels, Blepharitis, Augenjucken, Konjunktivitis, Schwellung des Auges, Entzündung der Meibom-Drüsen, Blenden, Photophobie, trockenes Auge, allergische Konjunktivitis, Pterygium, Skleralpigmentation, Asthenopie, Augenbeschwerden, anomale Sinnesempfindung des Auges, Keratokonjunktivitis sicca, subkonjunktivale Zysten, Bindehauthyperämie, Augenlidpruritus, Augenfluss, Augenlidrandverkrustung, Tränensekretion verstärkt. Selten: Hornhautödem, Doppelsehen, Sehschärfe vermindert, Photopsie, Hypoästhesie des Auges, Periorbitalödem, intraokularer Druck erhöht, Exkavation der Sehnervenpapille vergrößert. Nicht bekannt: Erkrankung der Kornea, Sehstörung, Augenallergie, Madarosis, Erkrankung des Augenlids, Erythem des Augenlids.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten: Tinnitus. Nicht bekannt: Vertigo.
Herzkrankungen	Gelegentlich: Herz- und Atem-Distress, Bradykardie, Palpitationen. Selten: Angina pectoris, Herzfrequenz unregelmäßig. Nicht bekannt: Arrhythmie, Tachykardie, Hypertonie, Blutdruck erhöht, Blutdruck erniedrigt, Herzfrequenz erhöht.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: Dyspnoe, Epistaxis, Schmerzen im Oropharynx, Pharyngolaryngealschmerzen, Rachenreizung, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Rhinorrhö, Niesen. Selten: Hyperreagibilität des Bronchialsystems, Kongestion der oberen Atemwege, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, Nasenverstopfung, Husten, Nasenschleimhaut trocken. Nicht bekannt: Asthma.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Geschmacksstörung. Gelegentlich: Oesophagitis, Diarrhö, 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: Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Hautspannen. Selten: Urtikaria, Alopezie, generalisierter Juckreiz. Nicht bekannt: Dermatitis, Erythem.
Skellett-, Muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich: Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie. Nicht bekannt: Arthralgie, Schmerz in einer Extremität.
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Gelegentlich: Nierenschmerz. Nicht bekannt: Pollakisurie.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich: Erektile Dysfunktion.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Schmerzen, Brustkorbschmerzen, Ermüdung, anomales Gefühl. Selten: Brustkorbschmerz, Gefühl der Zerrahrenheit, Asthenie, Reizbarkeit. Nicht bekannt: periphere Ödeme, Unwohlsein.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich: Fremdkörper im Auge.

zugeschrieben werden, können auch bei topischer Anwendung auftreten.

Bei Anwendung von Brinzolamid zusammen mit Travoprost wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet. Die unter der Zusatztherapie 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, Augenfluss 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 Intraokularsdrucks (IOD), der einen Hauptrisikofaktor in der Pathogenese der Sehnervschädigung und des

glaukomatösen Gesichtsfeldverlusts darstellt. Brinzolamid ist ein Hemmer der Carboanhydrase II (CA-II), dem dominierenden Isoenzym des Auges, mit einem IC<sub>50</sub> 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-Analogen Travoprost untersucht. Nach einer vierwöchigen Einleitungsphase mit Travoprost wurden Patienten mit einem IOD  $\geq$  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 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 Halbwertszeit 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-Brin-

zolamid 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  $\mu$ M). N-Desethyl-Brinzolamid akkumulierte innerhalb von 20–28 Wochen in den Erythrozyten zu einem Fließgleichgewicht und erreichte Konzentrationen von 6–30  $\mu$ M. 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  $\mu$ M. Bei Sättigung erreichten die Konzentrationen von Brinzolamid und seinem Metaboliten in den Erythrozyten 22,0 bis 46,1  $\mu$ M bzw. 17,1 bis 88,6  $\mu$ M.

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**

Nichtklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei multipler Gabe, Gentoxizität und karzinogenem Potenzial basieren, zeigen kein spezielles Gefährdungspotenzial.

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 (Ph.Eur.), Poloxamer 407, Carbomer 974 P, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

4 Wochen nach erstmaligem Öffnen

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 ml Flasche bestehend aus farbneutralem LDPE und HDPE, mit einem versiegelten farbneutralem LDPE Tropfapplikator und einer weißen PP Kappe mit Versiegelungsring. 1 Flasche mit Tropfapplikator enthält 5 ml weiße, homogene Suspension.

Originalpackungen mit 1  $\times$  5 ml und 3  $\times$  5 ml Augentropfensuspension

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Str. 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004  
info@aliud.de

**8. Zulassungsnummer**

88182.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

18.03.2015

**10. Stand der Information**

März 2015

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig