

Azopt®

Novartis Pharma Schweiz AG

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Brinzolamid

Hilfsstoffe

Benzalkoniumchlorid (0,1 mg/ml), Natriumedetat, Natriumchlorid, Tyloxapol, Mannitol, Carbomer 974P, Natriumhydroxid oder Salzsäure zur pH-Einstellung, gereinigtes Wasser.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 ml Augentropfensuspension enthält: 10 mg Brinzolamid.

1 Tropfen enthält 0,335 mg Brinzolamid.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Azopt Augentropfensuspension ist indiziert als Monotherapie oder Zusatzmedikation zu einem topischen Beta-Rezeptorenblocker (falls mit dieser Therapie alleine ein ungenügender Effekt erzielt wurde) zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei:

okulärer Hypertension, Offenwinkelglaukom.

Dosierung/Anwendung

Übliche Dosierung

Azopt Augentropfensuspension wird als Monotherapie und als Zusatzmedikation in einer Dosierung von 1 Tropfen zweimal täglich in den Bindehautsack des betroffenen Auges bzw. der betroffenen Augen eingetropf.

Wird mehr als ein topisches ophthalmisches Arzneimittel verabreicht, sollten die einzelnen Anwendungen mindestens 10 Minuten auseinanderliegen. Augensalben sollten zuletzt angewendet werden.

Umstellung von einem anderen Glaukomtherapeutikum auf Azopt

Wird die Behandlung von einem anderen topischen Glaukomtherapeutikum auf Azopt Augentropfensuspension umgestellt, sollte das vorherige Präparat nach regulärer Anwendung für einen Tag abgesetzt und die Behandlung mit Azopt Augentropfensuspension am folgenden Tag aufgenommen werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Brinzolamid Augentropfen wurden an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht geprüft und sind daher für diese Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Brinzolamid Augentropfen wurden an Patienten mit schwerwiegender Nierenfunktionsstörung ($C_{\text{Kreat}} < 30$ ml/min) bzw. bei Patienten mit hyperchlorämischer Azidose nicht untersucht. Da Brinzolamid und sein Hauptmetabolit überwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, sind Brinzolamide Augentropfen bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Patienten

In klinischen Prüfungen der Azopt Augentropfensuspension wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Anwendung an jüngeren und älteren Patienten (>65 Jahre) beobachtet. Die Dosierung ist folglich für ältere Patienten nicht anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Azopt Augentropfensuspension in der Pädiatrie wurde nicht systematisch durch kontrollierte klinische Studien untersucht. Es liegen aber begrenzte Erfahrungen bei Kindern unter 6 Jahren vor.

Art der Anwendung

Azopt Augentropfensuspension wird in den Bindehautsack des betroffenen Auges bzw. der betroffenen Augen eingetropf. Nach der Verabreichung der Tropfen wird empfohlen den Abfluss via Tränenkanal mittels leichter Kompression oder sanftem Schliessen des Augenlids für zwei Minuten zu reduzieren, um eine Resorption der Wirkstoffe über die naso-pharyngeale Schleimhaut und die damit verbundenen systemischen unerwünschte Wirkungen zu minimieren.

Kontraindikationen

Azopt Augentropfensuspension ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Brinzolamid oder einem der Hilfsstoffe des Arzneimittels kontraindiziert. Brinzolamid Augentropfen dürfen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) und bei Patienten mit hyperchlorämischer Azidose nicht angewendet werden.

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Azopt Augentropfensuspension ist ausschliesslich für die topische Anwendung und nicht zur Injektion oder oralen Verabreichung bestimmt.

Bei Brinzolamid handelt es sich um ein Sulfonamid, das auch bei topischer Gabe systemisch resorbiert wird. Durch Verschiessen des Tränenkanals kann die systemische Resorption verringert werden (siehe Abschnitt «Art der Anwendung»). Überempfindlichkeitsreaktionen, die im Zusammenhang mit Sulfonamid-Derivaten gemeldet wurden, können auch bei Patienten auftreten, die Azopt erhalten. Zu diesen Überempfindlichkeitsreaktionen gehören u.a. das Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf die entsprechenden Anzeichen und Symptome hingewiesen und außerdem engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Bei oraler Einnahme von Carboanhydrasehemmern wurden Störungen des Säure-/Base-Haushalts beschrieben. Brinzolamid wurde bei Frühgeborenen (Gestationsalter von unter 36 Wochen) oder Säuglingen unter einer Woche nicht untersucht. Aufgrund der potentiellen 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.

Die typischen Nebenwirkungen systemisch verabreichter Sulfonamide können auch bei topischer Anwendung auftreten. Bei Anzeichen schwerwiegender Symptome oder bei Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Behandlung mit diesem Präparat sofort abzubrechen.

Bei gleichzeitiger Gabe eines oralen Carboanhydrasehemmers und Azopt kann es zu einem additiven Effekt der bekannten systemischen Wirkungen von Carboanhydrasehemmern kommen. Die gleichzeitige Verabreichung von Azopt und oralen Carboanhydrasehemmern wurde nicht geprüft und wird nicht empfohlen.

Störungen des Säure-Basen-Haushaltes sind bei der oralen Gabe von Carboanhydrasehemmern berichtet worden. Bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz oder erhöhtem Risiko, eine Niereninsuffizienz zu entwickeln, soll Azopt wegen des Risikos einer metabolischen Azidose mit Vorsicht verwendet werden.

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Behandlung mit Azopt bei Patienten mit pseudoexfoliativem Glaukom oder Pigmentglaukom vor.

Als Zusatzmedikation zur Unterstützung einer Glaukomtherapie wurde Azopt primär in Kombination mit Timolol geprüft.

Azopt wurde an Patienten mit Engwinkelglaukom nicht klinisch geprüft.

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 Hydratation der Hornhaut beeinflussen können was zu einer Dekompensation der Hornhaut und zu Ödemen führen kann. Ebenso wird bei anderen Fällen von vorgeschädigter Hornhaut, z.B. bei Patienten mit Diabetes mellitus, eine sorgfältige Beobachtung empfohlen.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden.

Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

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

Orale Carboanhydrasehemmer können die Fähigkeit beeinträchtigen, Aufgaben auszuführen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit und/oder physische Koordination bei älteren Patienten erfordern. Azopt wird systemisch resorbiert und daher könnte diese Beeinträchtigung auch bei topischer Anwendung auftreten (siehe auch Rubrik «Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen»).

Hinweis für Kontaktlinsenträger

Azopt wurde nicht an Patienten untersucht, die Kontaktlinsen tragen. Azopt enthält das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, das sich an weichen Kontaktlinsen adsorbieren kann. Daher müssen Patienten darauf hingewiesen werden, Kontaktlinsen erst 15 Minuten nach Anwendung von Azopt einzusetzen. Beim Eintropfen von Azopt dürfen keine Kontaktlinsen getragen werden.

Interaktionen

Spezielle Untersuchungen zur Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln wurden mit Azopt Augentropfensuspension nicht durchgeführt. In klinischen Studien wurde Azopt Augentropfensuspension ohne Zeichen unerwünschter Wechselwirkungen parallel mit Timolol Augentropfen eingesetzt. Eine Wechselwirkung zwischen Azopt Augentropfensuspension und Miotika oder Adrenorezeptor-Agonisten wurde bei dessen Einsatz als antiglaukomatöse Zusatztherapie nicht untersucht.

Die Untersuchungen zur Interaktion beschränkten sich bei Gabe von Azopt Augentropfensuspension als Zusatzmedikation in der Glaukomtherapie auf beta-adrenerge Rezeptorenblocker.

Brinzolamid ist ein Carboanhydrasehemmer und wird auch bei topischer Verabreichung systemisch resorbiert. Störungen des Säure-Basen-Haushalts wurden für orale Carboanhydrasehemmer beschrieben. Das Potential für entsprechende Wechselwirkungen (z.B mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) und Salicylaten) muss bei Patienten, die Azopt Augentropfensuspension 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.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen hinsichtlich der Anwendung von Azopt am Auge durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien mit Brinzolamid haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe «Präklinische Daten»). Azopt Augentropfensuspension sollte während einer Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brinzolamid nach topischer Anwendung am Auge in die Muttermilch übertritt. Nach oraler Verabreichung von ¹⁴C-Brinzolamid an laktierende Ratten wurde in der Milch Radioaktivität in Konzentrationen gefunden, die unter denen im Blut und Plasma lagen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Azopt verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Zum Einfluss der topischen Anwendung von Azopt am Auge auf die Fertilität des Menschen wurden keine Studien durchgeführt. In einer Fertilitätsstudie an Ratten wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität oder Fortpflanzungsfähigkeit bei weiblichen und männlichen Tieren beobachtet.

Es werden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität durch die Anwendung von Azopt erwartet.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Wie bei anderen Augentropfen kann es unmittelbar nach Eintropfen der Azopt Augentropfensuspension vorübergehend zu verschwommenem Sehen kommen. Patienten sollten nicht am Strassenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bevor diese Beeinträchtigung abgeklungen ist. Zusätzlich wurde während der Behandlung mit Azopt über Störungen des Nervensystems berichtet, die die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Kapitel «Unerwünschte Wirkungen»).

Unerwünschte Wirkungen

Aus insgesamt 27 klinischen Studien, an denen 2080 Patienten teilnahmen, die Azopt Augentropfensuspension in Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu Timololmaleat 0,5% erhielten, wurden folgende behandlungsbedingte unerwünschte Reaktionen oder lokale Symptome als häufigste Nebenwirkungen gemeldet: Geschmacksstörungen (bitterer oder ungewöhnlicher Geschmack) (5,8%) und vorübergehendes Verschwommensehen nach dem Eintropfen für die Dauer von einigen Sekunden bis einigen Minuten (5,8%) (siehe auch «Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen»).

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen werden in einen Kausalzusammenhang mit der Verabreichung des Arzneimittels gebracht. Ihre Häufigkeiten sind folgendermassen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$ bis $< 1/1000$), oder sehr selten ($< 1/10'000$). In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung angeordnet.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Apathie, depressive Verstimmung, verminderte Libido, Alpträume, Nervosität.

Selten: Schlaflosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie (Kribbeln) an den Extremitäten, Kopfschmerzen.

Selten: eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schläfrigkeit.

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommensehen, Augenreizung, Augenschmerzen, Augenbeschwerden, okuläre Hyperämie, Fremdkörpergefühl.

Gelegentlich: Hornhauterosion, Keratitis punctata, Keratitis, Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Blepharitis, Photophobie, Augentrockenheit, Augenjucken, Asthenopie, verstärkte Tränensekretion, Augenausfluss, Augenlidrandverkrustung.

Selten: Korneaödem, Doppelsehen, verminderte Sehschärfe, Photopsie, Hypoästhesie des Auges, Periorbitalödem.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus.

Herzerkrankungen

Selten: Angina pectoris, unregelmässige Herzfrequenz.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: erniedrigte Erythrozytenzahl, erhöhter Chloridspiegel im Blut.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Epistaxis, Rhinorrhoe, Pharyngolaryngealschmerz, Husten, Rachenreizung.

Selten: bronchiale Hyperaktivität, Kongestion der oberen Atemwege, trockene Nasenschleimhaut.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Dysgeusie.

Gelegentlich: Diarrhoe, Übelkeit, Dyspepsie, abdominale Beschwerden, Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenschmerzen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, generalisierter Pruritus, Alopezie, Hautspannen.

Selten: Urtikaria.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Nasopharyngitis, Pharyngitis, Sinusitis.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektionsstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit.

Selten: Thoraxbeschwerden/-schmerz (z.B. Schwere- oder Engegefühl), Rastlosigkeit, Asthenie, Reizbarkeit.

Unerwünschte Wirkungen nach Markteinführung

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen, die nicht aus klinischen Studien bekannt waren, wurden nach Markteinführung von Azopt gemeldet. Im Gegensatz zu Daten aus klinischen Studien ist bei Daten nach Markteinführung die Häufigkeit der Nebenwirkungen unbekannt und kann aus den vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden. Deshalb ist die Häufigkeit als unbekannt klassifiziert:

Herzerkrankungen: Arrhythmie, Palpitationen, Tachykardie, arterielle Hypertonie.

Erkrankungen des Nervensystems: Tremor, Hypoästhesie, Ageusie.

Augenerkrankungen: Erkrankung der Kornea, Sehstörung, Schwellung des Auges, allergische Reaktion des Auges, Madarosis, Erkrankung des Augenlids, Augenlidödem, Erythem des Augenlids.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Vertigo.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Asthma.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen, verminderter Appetit.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Pollakisurie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Dermatitis, Erythem, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie, Schmerz in einer Extremität.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Rhinitis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: periphere Ödeme, Unwohlsein, Rückstände der Medikation.

Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeit.

Leber- und Gallenerkrankungen: anomaler Leberfunktionstest.

Gefässserkrankungen: Blutdrucksenkung.

In einer klinischen Kurzzeitstudie mit geringer Patientenzahl wurden behandlungsbedingte Nebenwirkungen bei ca. 12,5% der pädiatrischen Patienten beobachtet. Bei der Mehrzahl dieser Nebenwirkungen handelte es sich um lokale, nicht schwerwiegende okuläre Reaktionen wie konjunktivale Hyperämie, Augenreizungen, Augensekretion und erhöhter Tränenfluss.

Geschmacksstörungen (bitterer oder ungewöhnlicher Geschmack nach Eintropfen) wurden während der klinischen Prüfungen als häufigste systemische Nebenwirkung in Verbindung mit der Verabreichung von Azopt gemeldet. Sie werden vermutlich durch Abfliessen der Augentropfen durch den Ductus nasolacrimalis in den Nasenrachenraum verursacht. Verschiessen des Tränenkanals oder sanftes Schliessen des Augenlids nach der Anwendung kann dazu beitragen, die Häufigkeit dieses Effekts zu reduzieren (siehe auch «Dosierung/Anwendung»).

Brinzolamid ist ein Carboanhydrasehemmer aus der Gruppe der Sulfonamide und wird systemisch resorbiert.

Mit der systemischen Anwendung von Carboanhydrasehemmern werden allgemein gastrointestinale, nervliche, hämatologische, renale und metabolische Effekte verbunden. Daher können dieselben Nebenwirkungen, die oralen Carboanhydrasehemmern zugeschrieben werden, auch bei topischer Verabreichung auftreten.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung durch akzidentielle oder vorsätzliche Einnahme berichtet.

Bei Ratten wurde eine orale LD₅₀ von 1000 bis 2000 mg/kg Brinzolamid ermittelt.

Anzeichen und Symptome

Bei einer Überdosierung kann es zu einem Ungleichgewicht des Elektrolythaushaltes, zu einem azidotischen Zustand und eventuell zu Auswirkungen auf das Nervensystem kommen.

Behandlung

Die Behandlung einer Überdosierung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Serum-Elektrolytspiegel (besonders Kalium) und der Blut-pH sollten überwacht werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

S01EC04

Wirkungsmechanismus

Carboanhydrase (CA) ist ein Enzym, das sich in vielen Körpergeweben einschliesslich dem Auge findet. Carboanhydrase katalysiert die reversible Reaktion der Kohlendioxid-Hydratisierung und Kohlensäure-Dehydratisierung. Beim Menschen kommt die Carboanhydrase in Form verschiedener Isoenzyme vor, wovon Carboanhydrase II (CA-II) die höchste Aktivität besitzt; sie findet sich vorwiegend in Erythrozyten, aber auch in anderen Geweben. Durch Hemmung der Carboanhydrase in den Ziliarfortsätzen des Auges wird die Kammerwasserproduktion gesenkt, was vermutlich auf eine verlangsamte Bildung von Bikarbonationen und nachfolgender Reduktion des Natrium- und Flüssigkeitstransports zurückzuführen ist. Das Ergebnis ist eine Senkung des Intraokularsdrucks (IOD).

Pharmakodynamik

Azopt Augentropfensuspension enthält Brinzolamid, einen wirksamen CA-II-Hemmer mit einem IC_{50} von 3,2 nM in vitro und einem K_i von 0,13 nM gegen CA-II. Wie nachgewiesen wurde, hat Brinzolamid keinerlei oder nur geringe Affinität für 34 bekannte Rezeptoren bzw. Second Messenger. Dies weist auf eine hohe CA-II-Spezifität hin und lässt auf ein minimales Potential für nicht CA-Hemmer-bedingte unerwünschte Wirkungen schliessen. Nach topischer okulärer Gabe hemmt Brinzolamid die Kammerwasserproduktion und senkt den erhöhten Intraokularsdruck. Erhöhter Intraokularsdruck ist ein Hauptrisikofaktor in der Pathogenese der Sehnervschädigung und des glaukomatösen Gesichtsfeldverlusts.

Klinische Wirksamkeit

Bei Verabreichung als Monotherapie erzielte Azopt Augentropfensuspension bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension bei einer zweimal täglichen Dosierung eine signifikante IOD-Senkung. Bei zweimal täglicher Gabe als Zusatzmedikation zu Timolol-Maleat 0,5% kam es unter Brinzolamid Augentropfen zu einer zusätzlichen IOD-Senkung. Bei Patienten, die Brinzolamid Augentropfen zweimal täglich als Primärtherapie oder als Zusatzmedikation zu Timolol-Maleat 0,5% erhielten, kann es in 60,0% bis 89,3% der Fälle 2 Stunden nach dem Eintropfen entweder zu einer IOD-Senkung um ≥ 5 mmHg oder zu einer Reduktion auf ≤ 21 mmHg kommen. Bei freiwilligen Probanden mit reversiblen obstruktiven Atemwegserkrankungen liess sich für Brinzolamid Augentropfen kein signifikanter Effekt auf die Lungenfunktion (FEV_1) nachweisen.

In einer klinischen Prüfung wurde Azopt bei 32 pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren mit Glaucom oder okulärer Hypertension geprüft. Einige Patienten wurden zuvor nicht mit IOD-senkenden Arzneimitteln behandelt, während andere Patienten mit IOD-senkenden Arzneimitteln behandelt wurden. Bei denjenigen, die zuvor mit IOD-senkenden Arzneimitteln behandelt wurden, mussten dabei die IOD-senkende Arzneimittel vor Einleitung der Monotherapie mit Azopt nicht abgesetzt werden. Mit IOD-Senkungswerten von bis zu 5 mmHg gegenüber dem Ausgangswert erwies sich Azopt 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 topischen IOD-senkenden Arzneimitteln behandelt wurden (22 Patienten), kam es zu einem leichten IOD-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert.

Pharmakokinetik

Absorption

Nach topischer okulärer Verabreichung wird Brinzolamid in den systemischen Kreislauf aufgenommen.

Distribution

Aufgrund seiner hohen Affinität für CA-II verteilt sich Brinzolamid zum grossen Teil in die Erythrozyten und zeigt eine lange Halbwertszeit im Blut (ca. 111 Tage).

Metabolismus

Beim Menschen entsteht der Metabolit N-Desethylbrinzolamid, der ebenfalls an CA anbindet und in den Erythrozyten akkumuliert wird. In Gegenwart von Brinzolamid bindet sich der Metabolit überwiegend an CA-I. Die Plasmaspiegel sowohl der Ausgangssubstanz Brinzolamid wie von N-Desethylbrinzolamid sind niedrig und liegen meist unter der Gehaltsbestimmungsgrenze (< 10 ng/ml). Die Bindung an Plasmaproteine etwa 60%.

Elimination

Brinzolamid wird vorwiegend über den Urin in unveränderter Form eliminiert. Auch N-Desethylbrinzolamid und, in niedrigeren Konzentrationen, N-Desmethoxypropyl- und O-Desmethyl- Metaboliten werden im Urin wiedergefunden.

Gesunde Probanden erhielten bis zu 32 Wochen zweimal täglich 1 Kapsel Brinzolamid 1 mg (orale Einnahme). Bei diesem Behandlungsschema war die systemische Expositionsrate höher als bei einer täglich dreimaligen Anwendung von Brinzolamid Augentropfen in beide Augen, und es wurden so systemische Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen erreicht, die denen einer topischen Langzeitbehandlung nahekommen.

Die Brinzolamid-Sättigung der Erythrozyten-CA-II stellte sich innerhalb von 4 Wochen ein (Erythrozytenkonzentration von ca. 20 μ M).

N-Desethylbrinzolamid akkumulierte innerhalb von 20–28 Wochen in den Erythrozyten bis zum Steady-State und erreichte Konzentrationen von 6–30 μ M. Die Hemmung der CA-Gesamtaktivität in den Erythrozyten betrug im Steady-State ca. 70%–75%, was unterhalb des Wertes liegt, ab dem bei gesunden Personen eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder der Atmung zu erwarten ist.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Patienten mit leicht bis mässig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance 30–60 ml/Minute) erhielten zweimal täglich eine Kapsel oral Brinzolamid 1 mg für einen Zeitraum von bis zu 54 Wochen. In der vierten Behandlungswoche lagen die Konzentrationen der Ausgangssubstanz in den Erythrozyten zwischen 20 und 40 μ M und veränderten sich in der Folge nur wenig. Bei Sättigung erreichten die Konzentrationen der Ausgangssubstanz und des N-Desethyl-Metaboliten in den Erythrozyten 22,0 bis 46,1 μ M bzw. 17,1 bis 88,6 μ M. Im Gegensatz zur Ausgangssubstanz wurde bei sinkender Kreatininclearance ein signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) der Konzentration des Metaboliten in den Erythrozyten verzeichnet. Bei sinkender Kreatininclearance liess sich für die CA-Gesamtaktivität in den Erythrozyten, jedoch keine für die CA-II-Aktivität, signifikante Senkung nachweisen. Bei allen Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine CA-Gesamtinhibition von $< 90\%$ im Steady-State ermittelt. Eine CA-Gesamtinhibition von $\geq 99\%$, welche mit systemischen Nebenwirkungen einhergeht, wurde somit auch bei Patienten mit leichter bis mässiger renaler Nierenfunktionsstörung nicht erreicht.

Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension erhielten in einer weiteren Studie bis zu 18 Monate lang zwei- oder dreimal täglich Azopt Augentropfensuspension. Innerhalb von 12 bis 18 Monaten hatte sowohl der Ausgangswirkstoff wie der Metabolit bei den meisten Probanden den Steady-State ganz oder fast erreicht. Im Steady-State wurden für Brinzolamid ähnliche Erythrozytenkonzentrationen wie in der oralen Studie bestimmt; die Spiegel für den N-Desethyl-Metaboliten lagen hingegen niedriger. Die Aktivität der Carboanhydrase wurde auf ca. 40%–70% ihrer ursprünglichen Aktivität vor der Medikation reduziert. Dies deutet auf eine wesentlich geringere Hemmung der Carboanhydrase bei topisch-okulärer als bei oraler Anwendung von Brinzolamid hin und lässt das Auftreten von klinisch relevanten systemischen Wirkungen unwahrscheinlich erscheinen.

Präklinische Daten

Die präklinischen Daten zu Brinzolamid lassen, basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität und zu topischen Augenreizungen, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

Aus Studien zur Entwicklungstoxizität ergaben sich bei einer oralen Brinzolamid-Dosierung von bis 6 mg/kg/Tag (das 61-Fache der maximal empfohlenen ophthalmischen Humandosis (MROHD) basierend auf der Körperoberfläche) beim Kaninchen, trotz erheblicher Toxizitätszeichen bei den Muttertieren, keine Hinweise auf eine fetotoxische Wirkung. Mortalität, Abmagerung, fehlende Darmentleerung und Aborte bei den Muttertieren wurden bei 6 mg/kg/Tag festgestellt. Bei Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten wurde bei Feten von Muttertieren, die Brinzolamid-Dosen von 18 mg/kg/Tag erhalten hatten (das 91-Fache der MROHD basierend auf die Körperoberfläche) eine leicht verminderte Ossifikation von Schädel und Sternumsegmenten beobachtet. Die Befunde wurden bei Dosierungen erhoben, die zu metabolischer Azidose führten und mit einer reduzierten Gewichtszunahme der Muttertiere und reduziertem Gewicht der Feten einhergingen.

In einer peri-/postnatalen Studie an Ratten wurde Brinzolamid in Dosierungen von bis 15 mg/kg/Tag oral verabreicht. Eine signifikante Abnahme der Nahrungsaufnahme sowie der mittleren Körpergewichtszunahme wurde bei den Muttertieren während der Trächtigkeit und Laktationszeit bei Dosierungen von 15 mg/kg/Tag festgestellt. Ein vermindertes Körpergewicht der Jungtiere wurde bei Dosierungen von 15 mg/kg/Tag beobachtet (das 76-Fache der MROHD basierend auf der Körperoberfläche).

Nach oraler Verabreichung von ¹⁴C-Brinzolamid an trächtigen Ratten wurde festgestellt, dass die Radioaktivität die Plazenta passierte und die Radioaktivitätswerte im fötalen Gewebe 3- bis 10-mal niedriger waren als die bei den Muttertieren gemessenen Werte.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Die Anwendung von Brinzolamid Augentropfen ging nicht mit einer klinisch relevanten Störung des Elektrolythaushaltes einher.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch

Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 4 Wochen verwenden.

Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15-25°C) und ausser Reichweite von Kindern aufbewahren. Die Flasche nach Gebrauch gut verschliessen.

Hinweise für die Handhabung

Vor Gebrauch gut schütteln. Um eine Verunreinigung der Tropferspitze und der Lösung zu vermeiden, ist sorgfältig darauf zu achten, dass die Augenlider und die umgebenden Augenpartien oder sonstige Oberflächen nicht mit der Tropferspitze der Flasche in Kontakt kommen.

Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschutzring lose und sollte vor der ersten Anwendung entfernt werden.

Zulassungsnummer

55236 (Swissmedic)

ZulassungsinhaberIn

Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Domizil: 6343 Rotkreuz

Stand der Information

November 2022

27827 / 21.03.2023

| Produkt | Firma | Preis | Abgabekat. |
|---------------------|----------------------------|-------|-----------------------------------|
| Beschreibung | Kleinste Packung | CHF | Rückerstattungskat. |
| AZOPT Susp Opht | Novartis Pharma Schweiz AG | 26.15 | B |
| S01EC04 Brinzolamid | Flasche 5 ml | | SL: normaler Selbstbehalt: 10% |