Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Brinzolamid/Timolol Heumann 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 bis weißliche 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 okularer 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 Brinzolamid/Timolol Heumann 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 sollte nicht überschritten werden.
Wird die Behandlung von einem anderen topischen Antiglaukomatosum auf Brinzolamid/Timolol Heumann umgestellt, sollte das vorherige Arzneimittel abgesetzt und die Behandlung mit Brinzolamid/Timolol Heumann am folgenden Tag aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brinzolamid/Timolol 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 Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml 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 Azidose nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 4.3). Da Brinzolamid und sein Hauptmetabolit überwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, ist Brinzolamid/Timolol bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe auch 4.3).
Brinzolamid/Timolol 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 verabreicht, 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 Azidose (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 Brinzolamid/Timolol Heumann systemisch aufgenommen wird, können bei Patienten, die Brinzolamid/Timolol Heumann 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 Brinzolamid/Timolol Heumann 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 sollten Betablocker bei Patienten mit Herzblock ersten Grades nur unter Vorsicht eingesetzt werden.

Gefäßerkrankungen
Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen 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 Betablocker-haltigen Arzneimitteln wurde berichtet, dass sie Muskelschwäche verstärken, die bei bestimmten Symptomen der Myasthenie (wie Doppeltsehen, Ptosis und generalisierter Schwäche) vorliegt.

Atemwegserkrankungen
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 Brinzolamid/Timolol Heumann unter Vorsicht angewandt werden und nur dann, wenn der potentielle Nutzen das potentielle 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
Brinzolamid/Timolol Heumann enthält Brinzolamid, ein Sulfonamid. Die typischen Nebenwirkungen systemisch verabreichter Sulfonamide können auch bei topischer Anwendung auftreten. Bei oraler 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. Brinzolamid/Timolol Heumann 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 Betablocker-Therapie 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 intraokularen Druck oder die bekannten Wirkungen der systemischen Betablockade werden durch Brinzolamid/Timolol Heumann 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 Brinzolamid/Timolol Heumann kann es zu einem additiven Effekt der bekannten systemischen Wirkungen von Carboanhydrasehemmern kommen. Die gleichzeitige Verabreichung von Brinzolamid/Timolol Heumann und oralen Carboanhydrasehemmern wurde nicht geprüft und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Okulare 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.
Brinzolamid/Timolol Heumann 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.
Brinzolamid/Timolol Heumann kann unter sorgfältiger Kontrolle beim Tragen von Kontaktlinsen angewandt werden (siehe nachfolgend unter Benzalkoniumchlorid).

Brinzolamid/Timolol Heumann enthält Benzalkoniumchlorid
Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen. Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut.
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
Brinzolamid/Timolol Heumann sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Die Anwendung von Brinzolamid/Timolol Heumann kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Arzneimittel-Interaktionsstudien mit Brinzolamid/Timolol Heumann durchgeführt.

Brinzolamid/Timolol Heumann enthält den Carboanhydrasehemmer Brinzolamid und wird auch bei topischer Verabreichung systemisch resorbiert. Störungen des Säure-Basen-Haushalts wurden für orale Carboanhydrasehemmer beschrieben. Das Potential für Wechselwirkungen dieser Art muss bei Patienten, die Brinzolamid/Timolol Heumann 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 Betablocker-haltigen Augentropfen möglicherweise additiv eine Hypotension und/oder eine ausgeprägte Bradykardie: orale Calciumkanalblocker, Betablocker-haltige 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. Quinidin, 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). Brinzolamid/Timolol Heumann 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 Brinzolamid/Timolol Heumann 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 Brinzolamid/Timolol Heumann verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Brinzolamid/Timolol Heumann 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 okularen Anwendung von Brinzolamid/Timolol 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 Brinzolamid/Timolol Heumann auf die männliche oder weibliche Fertilität zu erwarten.

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

Brinzolamid/Timolol Heumann hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Vorübergehendes Verschwommensehen und andere Beeinträchtigungen der Sicht 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]

Systemorganklasse	**MedDRA-Terminologie der Nebenwirkung (v. 18.0)**
	Nicht bekannt: cerebrale 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], okulare 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), Keratopathie[3], Defekt des Hornhautepithels[3], Erkrankung des Hornhautepithels[3], erhöhter intraokularer Druck[3], Augenablagerungen[3], Hornhautfärbung[3], Hornhautödem[3], verminderte Hornhautempfindlichkeit[2], Konjunktivitis[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]

Systemorganklasse	**MedDRA-Terminologie der Nebenwirkung (v. 18.0)**
	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], Rhinorrhö[1] Nicht bekannt: Bronchospasmen (insbesondere bei Patienten mit entsprechender Vorerkrankung)[2], Dyspnoe[1], Asthma[3], Epistaxis[1], bronchiale Hyperaktivitat[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], Diarrhö[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: anormaler 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).

Brinzolamid/Timolol Heumann 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 Betablocker-haltigen 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 Brinzolamid/Timolol Heumann 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 Brinzolamid/Timolol Heumann 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, 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 Brinzolamid/Timolol Heumann 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: S01 ED51

Wirkmechanismus
Brinzolamid/Timolol Heumann enthält zwei Wirkstoffe: Brinzolamid und Timololmaleat. Beide Komponenten senken über unterschiedliche Mechanismen den intraokularen 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 nicht-selektiver adrenerger Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität, direkte myokarddepressive 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 okularer 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 okularer 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 okulare 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 und 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 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 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 Ethanolamin-Seitenkette 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 Brinzolamid/Timolol 10 mg/ml + 5 mg/ml beträgt 4,8 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

<u>Brinzolamid</u>

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei einmaliger Gabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential 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 Feten 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 Feten 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 Potential 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 fetale 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 fetale 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 18,2 % und Natriumhydroxid-Lösung 20,0 % (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 undurchsichtigem, 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.

Packung mit 1 x 5 ml Augentropfensuspension
Packung mit 3 x 5 ml Augentropfensuspension

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:
Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

7017481.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.02.2025

10. Stand der Information

12/2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig