

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brimozept® 2 mg/ml Augentropfen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 2 mg Brimonidin [(R,R)-tartrat], entsprechend 1,3 mg Brimonidin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid 0,05 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen.

Die Lösung ist eine klare, leicht grünlich-gelbe Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des erhöhten intraokularen Drucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension.

- Als Monotherapie bei Patienten, bei denen eine Therapie mit topischen Beta-blockern kontraindiziert ist.
- Als Zusatztherapie zu anderen intraokular drucksenkenden Arzneimitteln, wenn der Zielwert für den intraokularen Druck nicht mit einer einzelnen Substanz erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

**Erwachsene (einschließlich ältere Patienten):**

Es wird empfohlen, 2-mal täglich 1 Tropfen Brimozept mit einem zeitlichen Abstand von ca. 12 Stunden in das/die betroffene/n Auge/n einzutropfen. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wie bei allen Augentropfen, wird empfohlen, unmittelbar nach dem Eintropfen der Lösung mit der Fingerkuppe am der Nase zugewandten Augenwinkel die Tränenkanälchen 1 Minute abzurücken (punktueller Okklusion), um eine mögliche systemische Absorption zu reduzieren.

Wenn mehr als ein topisches Augenarzneimittel angewendet werden soll, muss die Anwendung der verschiedenen Arzneimittel jeweils 5–15 Minuten auseinander liegen.

**Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz:**

Brimonidin wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

**Kinder und Jugendliche:**

Es wurden keine Studien an Jugendlichen durchgeführt (12–17 Jahre).

Brimonidin wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen und ist kontraindiziert bei Neugeborenen und Kleinkindern (unter 2 Jahren); siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.9. Es ist bekannt, dass bei Neugeborenen schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auftreten können. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brimonidin bei Kindern wurden nicht nachgeprüft.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Neugeborene und Kleinkinder (siehe Abschnitt 4.8)
- Patienten, die eine Behandlung mit einem Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer erhalten, und Patienten, die Antidepressiva einnehmen, die die noradrenerge Übertragung beeinflussen (z.B. tricyclische Antidepressiva und Mianserin).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist außerdem bei der Behandlung von Patienten mit schwerer oder instabiler und nicht-kontrollierter kardiovaskulärer Erkrankung geboten.

In klinischen Studien traten bei einigen Patienten (12,7 %) unter Brimonidin allergische Reaktionen am Auge auf (Einzelheiten siehe Abschnitt 4.8). Wenn allergische Reaktionen beobachtet werden, muss die Behandlung mit Brimonidin unterbrochen werden.

Brimonidin darf bei Patienten mit Depression, Zerebral- oder Koronarinsuffizienz, Raynaud-Syndrom, orthostatischer Hypotension oder Thrombangitis obliterans nur mit Vorsicht angewendet werden.

Brimonidin wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion untersucht. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten.

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.

#### Kinder und Jugendliche:

Kinder im Alter von 2 Jahren und darüber, insbesondere solche im Altersbereich von 2–7 Jahren und/oder mit einem Körpergewicht < 20 Kilogramm (kg) müssen wegen der hohen Inzidenz von Somnolenz mit Vorsicht behandelt und engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl mit Brimonidin keine speziellen Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden, sollte die Möglichkeit eines verstärkenden Effekts in Verbindung mit zentral-dämpfenden Substanzen (Alkohol, Barbiturate, Opiate, Sedativa oder Anästhetika) in Erwägung gezogen werden.

Es liegen keine Daten über den Anteil zirkulierender Katecholamine nach der Anwendung von Brimonidin vor. Vorsicht ist jedoch geboten bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die Aufnahme und den Metabolismus zirkulierender Amine beeinflussen können, wie z.B. Chlorpromazin, Methylphenidat, Reserpin.

Nach Anwendung von Brimonidin wurde bei einigen Patienten ein klinisch unbedeutender Blutdruckabfall beobachtet. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Antihypertonika und/oder Digitalis-Glykosiden mit Brimonidin ist Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten bei Erstverabreichung (oder Dosierungsänderung) eines gleichzeitig systemisch angewandten Arzneimittels (ungeachtet der pharmazeutischen Form), das Wechselwirkungen mit  $\alpha$ -adrenergen Agonisten verursachen oder diese in ihrer Wirkung beeinflussen kann, wie z.B. Adrenorezeptor-Agonisten oder Antagonisten (z.B. Isoprenalin, Prazosin).

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Fertilität

In Tierversuchen wurden unter Brimonidintartrat keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Bei Kaninchen führte Brimonidintartrat bei Plasmaspiegeln, die oberhalb der bei der therapeutischen Anwendung beim Menschen erreichten Werte lagen, zu erhöhten Präimplantationsverlusten sowie postnatalen Wachstumsverzögerungen.

#### Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Brimonidin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brimonidin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei der Ratte wird der Wirkstoff in die Muttermilch sezerniert. Brimonidin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Brimonidin hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Brimonidin kann Müdigkeit und/oder Somnolenz verursachen, was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann. Brimonidin kann außerdem verschwommenes Sehen und/oder Sehstörungen hervorrufen, die ebenfalls die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können, insbesondere nachts oder bei schlechten Lichtverhältnissen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, okuläre Hyperämie und ein Gefühl des Brennens/Steichens, die bei 22–25 % der Patienten auftreten. In der Regel sind diese Nebenwirkungen vorübergehend und im Allgemeinen nicht so schwerwiegend, dass sie eine Unterbrechung der Behandlung erfordern.

In klinischen Studien traten bei 12,7 % der Patienten allergische Symptome am Auge auf (die bei 11,5 % der Patienten zu einem

# Brimozept® 2 mg/ml Augentropfen

Behandlungsabbruch führten). Bei der Mehrzahl der Patienten traten diese Beschwerden nach 3–9 Monaten auf.

Siehe Tabelle

In Fällen, in denen Brimonidin Teil einer medikamentösen Therapie eines kongenitalen Glaukoms war, wurden bei mit Brimonidin behandelten Neugeborenen und Kleinkindern Symptome einer Brimonidin-Überdosierung wie Bewusstseinsverlust, Hypotonie, Tonusverminderung, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose und Apnoe beschrieben (siehe Abschnitt 4.3). In einer 3-monatigen Phase-III-Studie an Kindern im Alter von 2–7 Jahren mit Glaukom, das durch Betablocker nicht ausreichend behandelt wurde, wurde unter Brimonidin als Zusatztherapie eine hohe Prävalenz von Somnolenz (55 %) beschrieben. Diese Somnolenz war bei 8 % der Kinder schwer ausgeprägt und führte bei 13 % zu einem Behandlungsabbruch. Die Inzidenz einer Somnolenz nahm mit steigendem Alter ab und war in der Gruppe der 7-Jährigen am niedrigsten (25 %). Allerdings wurde sie stärker durch das Körpergewicht beeinflusst und war bei Kindern < 20 kg (63 %) höher als bei solchen > 20 kg (25 %) (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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-Ver-

hältnisses 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Ophthalmologische Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen bezüglich einer eher unwahrscheinlichen Überdosierung nach ophthalmologischer Anwendung bei Erwachsenen vor. Dagegen wurden bei Neugeborenen und Kleinkindern, die Brimonidin als Teil einer medikamentösen Therapie eines kongenitalen Glaukoms erhielten, Symptome einer Brimonidin-Überdosierung (wie Bewusstseinsverlust, Hypotension, Tonusverminderung, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose und Apnoe) beschrieben.

##### Systemische Überdosierung bei versehentlicher Einnahme

Es wurde über zwei Fälle berichtet, in denen es nach versehentlicher Einnahme von 9–10 Tropfen Brimonidin bei Erwachsenen zu unerwünschten Wirkungen kam. Bei den Betroffenen kam es jeweils zu einer hypotensiven Episode, auf die in einem Fall 8 Stunden nach der Einnahme eine Rebound-Hypertonie folgte. Beide Patienten erholten sich den Berichten zufolge innerhalb von 24 Stunden vollständig. Bei einem dritten Patienten, der ebenfalls eine unbe-

kannte Menge Brimonidin per os eingenommen hatte, wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Es wurden Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen nach versehentlicher Einnahme von Brimonidin durch Kinder und Jugendliche veröffentlicht bzw. beschrieben. Bei den Betroffenen kam es zu Symptomen einer ZNS-Dämpfung, die typischerweise in vorübergehendem Koma oder reduziertem Bewusstseinsgrad, Tonusverminderung, Bradykardie, Hypothermie und Apnoe bestanden und die Aufnahme auf eine Intensivstation mit eventueller Intubation erforderlich machten. Alle Patienten erholten sich den Berichten zufolge vollständig, in der Regel innerhalb von 6–24 Stunden.

Im Zusammenhang mit oralen Überdosierungen von anderen  $\alpha_2$ -Agonisten wurden Symptome wie z.B. Hypotension, Asthenie, Erbrechen, Lethargie, Sedierung, Bradykardie, Arrhythmie, Miosis, Apnoe, Tonusverminderung, Hypothermie, Atemdepression und Krampfanfall berichtet.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika in der Glaukomtherapie  
 ATC-Code: S01EA05

| Organklassen   | Nebenwirkungen  |   |  |                                   |                                   |
|--|---|---|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
|  | Sehr häufig<br>(≥ 1/10)   | Häufig<br>(≥ 1/100, < 1/10)   | Gelegentlich<br>(≥ 1/1.000, < 1/100)                                   | Selten<br>(≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Sehr selten<br>(< 1/10.000)       |
| Erkrankungen des Immunsystems                                |   |   | Systemische allergische Reaktionen                                     |                                   |                                   |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  |   |   | Depression   |                                   | Insomnie                          |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | Kopfschmerzen, Somnolenz  | Schwindel, Störungen des Geschmacksempfindens   |  |                                   | Synkopen                          |
| Augenerkrankungen  | Augenreizungen, einschließlich allergischer Reaktionen (Hyperämie, Brennen und Stechen, Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Bindehautfollikel), Verschwommenes Sehen | lokale Reizungen (Lidhyperämie und Ödem, Bindehautödeme und -absonderungen, Augenschmerzen und tränendes Auge), Photophobie, Hornhauterosionen und -verfärbungen, Trockenes Auge, Bindehautblässe, Sehstörungen, Konjunktivitis |  |                                   | Iritis (Uveitis anterior), Miosis |
| Herzerkrankungen   |   |   | Palpitationen/Arrhythmien (einschließlich Bradykardie und Tachykardie) |                                   |                                   |
| Gefäßerkrankungen  |   |   |  |                                   | Hypertonie, Hypotonie             |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   |   | Symptome der oberen Atemwege  | Trockene Nase  | Dyspnoe                           |                                   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Mundtrockenheit   | Gastrointestinale Symptome  |  |                                   |                                   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fatigue   | Asthenie  |  |                                   |                                   |

Brimonidin ist ein  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist mit 1000-mal höherer Selektivität gegenüber dem  $\alpha_2$ -Adrenozeptor als gegenüber dem  $\alpha_1$ -Adrenozeptor.

Diese Selektivität hat keine Mydriasis zur Folge und es kommt nicht zur Vasokonstriktion in Mikrogefäßen xenogener Transplantate menschlicher Retinazellen.

Die topische Anwendung von Brimonidintartrat verringert den intraokularen Druck (IOD) beim Menschen mit minimalen Auswirkungen auf die kardiovaskulären oder pulmonalen Parameter. Bei Patienten mit Bronchialasthma liegen nur begrenzte Daten vor. Bei diesen Patienten wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Die Wirkung von Brimonidin setzt schnell ein, wobei die maximale okulare hypotensive Wirkung 2 Stunden nach Applikation erreicht wird. In zwei Studien, die über ein Jahr liefen, senkte Brimonidin den Augeninnendruck um durchschnittlich etwa 4–6 mmHg.

Fluorometrische Studien an Tieren und Menschen geben Grund zu der Annahme, dass Brimonidintartrat einen 2-fachen Wirkmechanismus besitzt. Man nimmt an, dass Brimonidin den IOD durch Reduzierung der Bildung von Augenammerwasser und durch Erhöhung des uveoskleralen Abflusses verringert.

Klinische Studien zeigen die Wirksamkeit von Brimonidin in Kombination mit topischen Betablockern. Kurzzeitstudien zeigen ferner eine klinisch relevante additive Wirkung von Brimonidin in Kombination mit Travoprost (6 Wochen) und Latanoprost (3 Monate).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Allgemeine Charakteristika

Nach der 2-mal täglichen okularen Anwendung einer 0,2%-igen Lösung über 10 Tage waren die Plasmakonzentrationen niedrig (der mittlere  $C_{max}$ -Wert lag bei 0,06 ng/ml). Nach mehrfachem Eintropfen (2-mal täglich über 10 Tage) zeigte sich eine leichte Akkumulation im Blut. Der Bereich unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve über 12 Stunden im *Steady-State* ( $AUC_{0-12h}$ ) lag bei 0,31 ng·h/ml, im Vergleich zu 0,23 ng·h/ml nach der ersten Dosis. Die mittlere Halbwertszeit betrug nach topischer Applikation beim Menschen ungefähr 3 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung von Brimonidin nach topischer Applikation beträgt beim Menschen ca. 29 %.

Brimonidin bindet reversibel *in vitro* und *in vivo* in okularen Geweben an vorhandenes Melanin. Nach 2-wöchiger okularer Anwendung lag die Konzentration von Brimonidin in Iris, Ziliarkörper und Choroidea/Retina um das 3- bis 17-fache höher als nach einer Einmaldosis. Beim Fehlen von Melanin tritt keine Akkumulation auf.

Zur Bedeutung der Bindung von Brimonidin an Melanin ist beim Menschen nichts bekannt. Biomikroskopische Untersuchungen der Augen zeigten keine signifikanten okularen Nebenwirkungen bei Patienten, die bis zu einem Jahr lang mit Brimonidin behandelt wurden. In einer Studie über ein

Jahr, bei der die okulare Sicherheit an Affen untersucht wurde, traten nach Verabreichung der fast 4-fachen Dosis Brimonidintartrat keine signifikanten okularen toxischen Wirkungen auf.

Nach oraler Verabreichung beim Menschen wird Brimonidin gut resorbiert und rasch eliminiert. Der überwiegende Teil der Dosis (ca. 75 %) wurde in Form von Metaboliten innerhalb von 5 Tagen über die Nieren ausgeschieden; im Urin konnte die Ausgangssubstanz nicht nachgewiesen werden. *In-vitro*-Studien, die an tierischem und menschlichem Lebergewebe durchgeführt wurden, lassen darauf schließen, dass der Metabolismus überwiegend durch Aldehydoxidase und über Cytochrom P450 erfolgt. Dieses lässt darauf schließen, dass die systemische Ausscheidung vor allem über den Leberstoffwechsel erfolgt.

### Kinetik-Profil

Nach einer 1-maligen topischen Dosis von 0,08 %, 0,2 % und 0,5 % wurden für die maximale Plasmakonzentration und die AUC eine Dosisproportionalität ohne bedeutende Abweichungen beobachtet.

### Charakteristika bei älteren Patienten

Die  $C_{max}$ , AUC und die mittlere Halbwertszeit von Brimonidin sind nach Einmaldgabe bei älteren Patienten (Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren) denen junger Erwachsener ähnlich und zeigen, dass die systemische Absorption und Elimination nicht vom Alter abhängig sind.

Aus Ergebnissen einer dreimonatigen klinischen Studie, in die auch ältere Patienten eingeschlossen wurden, geht hervor, dass die systemische Brimonidin-Belastung sehr gering war.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid  
 Citronensäure-Monohydrat  
 Natriumchlorid  
 Natriumcitrat  
 Poly(vinylalkohol)  
 Gereinigtes Wasser  
 Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)  
 Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen: 4 Jahre  
 Nach dem ersten Öffnen: 28 Tage haltbar.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Tropfflaschen aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit einer durchsichtigen Tropfspitze (35 Mikroliter) aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) und einer weißen Kappe auf der Tropfspitze aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE).

Packungsgrößen:

1 × 5 ml  
 3 × 5 ml  
 6 × 5 ml  
 1 × 10 ml  
 3 × 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel  
 Münchener Straße 15  
 06796 Brehna  
 Tel.: 034954/247-0  
 Fax: 034954/247-100

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

86854.00.00

## 9. DATUM DER ZULASSUNG

13. Juli 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

07.2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt