

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Isoglaucan® 1/16 % Augentropfen  
Isoglaucan® 1/8 % Augentropfen  
Isoglaucan® 1/4 % Augentropfen

Wirkstoff: Clonidinhydrochlorid

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Isoglaucan 1/16 % Augentropfen enthält:  
0,625 mg Clonidinhydrochlorid.

1 ml Isoglaucan 1/8 % Augentropfen enthält:  
1,25 mg Clonidinhydrochlorid.

1 ml Isoglaucan 1/4 % Augentropfen enthält:  
2,5 mg Clonidinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil: Benzalkoniumchlorid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Augentropfen

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Alle Formen des Glaukoms.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Anwendung am Auge

Soweit nicht anders verordnet, 2–3-mal täglich 1 Tropfen Isoglaucan Augentropfen in das erkrankte Auge bzw. in die erkrankten Augen tropfen. Die Ersteinstellung erfolgt stets mit der niedrigsten Clonidin-Konzentration (1/16 %). Die höheren Konzentrationen sind nur bei gegebener therapeutischer Erfordernis anzuwenden.

Isoglaucan Augentropfen werden ausschließlich zur lokalen Therapie am Auge eingesetzt.

Isoglaucan Augentropfen sind, wie alle Glaukommittel, zur Daueranwendung bestimmt.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Clonidin oder gegen einen der sonstigen Bestandteile von Isoglaucan, Hypotonie, Gefäßsklerose, Sinusknotensyndrom

**Hinweis**

Isoglaucan Augentropfen dürfen nicht eingenommen werden. Da die Einnahme bei Kindern zu schweren Vergiftungen führen kann, ist das Präparat an einem sicheren Ort aufzubewahren. Beim Kleinkind kann schon die Einnahme von einem Tropfen oder das Ablutschen der Isoglaucan Flasche eine Gefährdung darstellen.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen.

**Hinweis für Kontaktlinsenträger**

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.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von  $\beta$ -Blockern kann es vermehrt zu Bradykardien und Herzrhythmusstörungen (z. B. AV-Block) kommen. Die Wirkung anderer Antihypertensiva (Hydralazin, Dihydralazin, Nifedipin, Diuretika, Captopril, Guanethidin) wird durch Kombination mit Clonidin verstärkt. Zurückhaltung ist bei gleichzeitiger Gabe von Clonidin und anderen ähnlichen Wirksubstanzen (Alpha-Methyldopa, Guanfacin, Guanabenz oder Reserpin) angezeigt.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Isoglaucan Augentropfen insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Clonidin nach oraler Gabe keine teratogenen Effekte. Es waren jedoch Embryotoxizität und Effekte auf die Nachkommen zu beobachten (siehe 5.3). Isoglaucan Augentropfen sollten daher in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

**Stillzeit**

Da Clonidin in die Muttermilch übergeht, sollten Isoglaucan Augentropfen in der Stillzeit nicht angewendet werden. Ist eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich, ist abzustillen.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungs- oder Schlafmitteln.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei lokaler Applikation am Auge sind folgende Nebenwirkungen beschrieben: Gelegentlich: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall und Schwindel (dosisabhängig und meist nur vorübergehend bei Therapiebeginn), Augenbrennen.

Selten: Kopfschmerzen, Übelkeit, Sehstörungen, Fremdkörpergefühl.

Sehr selten: Obstipation, Parästhesien, Schlafstörungen, allergische Reaktionen, Bradykardie (nur bei hoher Dosierung).

**4.9 Überdosierung**

Bisher sind beim Menschen keine tödlichen Intoxikationen bekannt geworden. Die Tagesmaximaldosis (TMD) beträgt bei lokaler Applikation am Auge 0,3–2,0 mg, d. h. ca. 4,0–30,0  $\mu$ g Clonidinhydrochlorid pro kg Körpergewicht, berechnet auf eine 75-kg-Person.

Der toxische Dosisbereich beginnt beim Erwachsenen bei 3,0–4,8 mg per os (40–65  $\mu$ g/kg Körpergewicht). Bei Kindern sind schon schwere Vergiftungen nach ge-

ringen Dosen von 10  $\mu$ g/kg Körpergewicht aufgetreten. Beim Kleinkind kann schon die Einnahme von 1 Tropfen (z. B. durch Ablutschen der Isoglaucan-Flasche) eine Gefährdung darstellen.

**Symptome**

Das klinische Bild zeigt abhängig vom Ausmaß der Intoxikation im wesentlichen kardiovaskuläre und zentralnervöse Symptome: Hautblässe, Miosis (Lichtreflexe vorhanden), Mundtrockenheit, Sedation bis Somnolenz, Hypotonie, orthostatische Beschwerden, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen), abgeschwächte oder fehlende Reflexe.

Selten nach hohen Dosen auch Blutdruckanstiege. In schweren Fällen Atemdepression mit kurzen Apnoe-Phasen.

**Therapiemaßnahmen**

Neben allgemeinen Maßnahmen (prim. Giftentfernung) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden: ggf. künstliche Beatmung, externer Schrittmacher, i.v.-Gabe von Sympathomimetika und/oder Plasmaexpander. Bei Bradykardie subkutan oder i.v.-Gabe von Atropin unter EKG-Kontrolle.

Als Antidot empfiehlt sich Tolazolin: 10 mg Tolazolin i.v. oder 50 mg oral heben die Wirkung von etwa 0,600 mg Clonidinhydrochlorid auf; je nach Wirkung ist eine wiederholte Gabe möglich. Bei Kindern 5–10 mg Tolazolin oral alle 15 Minuten je nach klinischem Befund.

Hämodialyse ist möglich, in ihrer Effektivität jedoch begrenzt, da Clonidin nur in begrenztem Umfang dialysierbar ist.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika in der Glaukomtherapie,

ATC-Code: S01EA04

Clonidin ist ein Imidazolderivat, welches im ZNS vorwiegend die postsynaptischen,  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren stimuliert. Die Affinität zu  $\alpha_2$ -Rezeptoren ist 10fach stärker ausgeprägt, als zu  $\alpha_1$ -Rezeptoren und bestimmt somit den Wirkungscharakter. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Sympathikusaktivität bei gleichzeitiger Steigerung des Vagotonus.

Bei lokaler Anwendung am Auge senkt Clonidinhydrochlorid den intraokularen Druck in hypertonen wie auch in normotonen Augen. Bei einseitigem Eintropfen ist ein schwächer ausgeprägtes, paralleles Absinken des Druckes im unbehandelten Auge feststellbar. Dieser Effekt ist bei den höheren Clonidin-Konzentrationen stärker ausgeprägt, bei 1/8 % bzw. 1/16 % jedoch kaum zu beobachten.

Pupillenweite und -motorik werden durch Clonidin-Augentropfen normalerweise nicht beeinflusst. Ebenso kommt es zu keiner Akkommodationsstörung. Die Senkung des Augeninnendrucks beruht in erster Linie auf einer Verbesserung des Kammerwasserabflusses. Durch selektive Kontraktion von Muskelfasern im meridionalen Teil des Ziliarmuskels wird das Trabekelsystem ent-

faltet, so dass sich der Schlemmsche Kanal öffnet und das Kammerwasser besser abfließt. Zusätzlich kann durch Clonidin auch die Kammerwasserproduktion leicht gedrosselt werden.

Eine Senkung des Augeninnendrucks tritt 15–30 Min. nach Eintropfen von Clonidin-Augentropfen ein, ist nach ca. 2 Stunden voll ausgeprägt und hält 8–12 Stunden an. Präklinische Studien weisen auf neuroprotektive Eigenschaften von Clonidin hin. Es liegen klinische Hinweise vor, dass Clonidin bei Glaukompatienten Gesichtsfeldstabilisierend wirken kann.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Clonidin ist im Tierexperiment besonders ausführlich untersucht worden. Dabei zeigte sich im Halbsseitenversuch am Hund, dass Clonidin bei Behandlung mit 2-mal täglich 2 Tropfen radioaktiv markiertem Clonidin in der Isoglaucan-Grundlage (0,5 %) – vergleichbar einer Dosierung von 2 × 4 Tropfen Isoglaucan 1/4 % Augentropfen – im behandelten Auge im Vergleich zum unbehandelten eindeutig in wesentlich höheren Konzentrationen auftritt, d. h. aktiv vom behandelten Organ selbst aufgenommen wird: 44 Stunden nach erfolgter letzter Applikation bei einem Versuch über 7 Tage Gesamtbehandlungsdauer liegen die direktbestimmten <sup>14</sup>C-Clonidin äquivalenten Konzentrationen in der Netzhaut 8-mal, in der Aderhaut 12-mal, in der Lederhaut 30-mal, in der Linse 12-mal, im Glaskörper 4-mal und im Kammerwasser 7-mal höher als im unbehandelten Auge. Daneben dürften auch die Konjunktiven und, nach Passage durch den Tränenkanal, auch die Nasenschleimhaut als Resorptionswege in Frage kommen.

Bezüglich der möglichen zentralen Wirkungen sowie der Akkumulation von Clonidin lassen sich aus den Untersuchungen folgende Schlussfolgerungen ziehen: Es konnte gezeigt werden, dass die chronische Behandlung mit 2-mal täglich 2 Tropfen Isoglaucan 1/2 % Augentropfen – vergleichbar einer Dosierung von 2 × 4 Tropfen Isoglaucan 1/4 % Augentropfen – im Abstand von 6 Stunden über 30 Wochen Versuchsdauer keinen Einfluss auf die Resorption, Verteilung und Elimination von zusätzlich verabreichtem <sup>14</sup>C-Clonidin hatte. Maximale <sup>14</sup>C-Plasmakonzentrationen werden 3 Stunden nach Instillation gemessen (ca. 6 µg <sup>14</sup>C-Clonidinäquivalente pro ml nach der 1. und ca. 10 µg nach der 2. Tagesapplikation). 24 Stunden später lagen die Werte stets im Bereich von 4 µg/ml – unabhängig von der chronischen Behandlung mit Isoglaucan Augentropfen. Wird ausschließlich <sup>14</sup>C-Wirkstoff im chronischen Versuch eingesetzt, so beweisen die Messungen, dass ein steady state des Plasmaspiegels relativ langsam erreicht wird (> 7 Tage). Dabei zeigen pharmakokinetische Berechnungen, dass das absolute Maximum der Clonidin-Plasmakonzentration bei einer Dauerbehandlung höchstens den dreifachen Wert des ersten Versuchstages erreichen kann. Mit anderen Worten: Bei chronischer Applikation ergeben sich keine experimentellen pharmakokinetischen Befunde, die bei einer vergleichsweise hohen Dosierung (2 Tropfen Isoglaucan 1/2 % Augentropfen) am Hun-

demodell (ca. 15 kg Körpergewicht) für ein hohes Akkumulationsrisiko sprechen. Dies wird durch klinische Langzeitstudien gestützt, die die ausgezeichnete Langzeitverträglichkeit belegen.

Es ist bekannt, dass intravenös verabreichtes Clonidin ins zentrale Nervensystem übertritt. Dies ist für die okuläre Verabreichung von Clonidin wahrscheinlich von geringer Bedeutung, da bekannt ist, dass nur geringe Mengen Clonidin (ca. 1 %) nach Anwendung am Auge systemische aufgenommen werden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratte und Affe bis 0,1 bzw. 1,5 mg/kg/Tag haben keine Hinweise auf toxische Effekte ergeben. Beim Hund kam es zur Erhöhung der SGOT- und SGPT-Aktivität (0,3 mg/kg oral) und der alkalischen Phosphatase (0,5 mg/kg i.v., 3 mg/kg oral), in Einzelfällen wurden Leberzellnekrosen oder -narben gefunden. Die höhere Empfindlichkeit des Hundes ist auf dessen Fähigkeit, Clonidin praktisch völlig abzubauen, zurückzuführen. Der Mensch metabolisiert Clonidin in geringerem Umfang.

### Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Clonidin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Ein In-vitro-Test (Ames-Test) und ein In-vivo-Test (Mikrokrotest) verliefen negativ. Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential.

### Reproduktionstoxizität

Auswirkungen auf die Fertilität von Elterntieren und Nachkommen wurden nicht festgestellt. Bei Untersuchungen an mehreren Tierspezies haben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Clonidin ergeben. Embryotoxische Wirkungen sind bei Ratten und Kaninchen nach oraler Gabe von 150 bzw. 90 µg/kg/Tag beschrieben. Die postnatale Entwicklung der Nachkommen war bei Ratten bei einer Dosis von 150 µg/kg/Tag (oral) verzögert. Bei Gabe von Clonidin an neugeborene Ratten zeigten später die adulten Tiere dauerhafte Veränderungen an Neurotransmitter-Rezeptoren.

### Lokale Verträglichkeit

Die topische Anwendung in den Bindehautsack von Beagle-Hunden wurde über 26 Wochen geprüft. Die verwendeten Lösungen waren 0,25-, 0,50- und 1,25%ig. Lokale Unverträglichkeitsreaktionen konnten nicht festgestellt werden. Regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen und die abschließende histologische Untersuchung der Augen ergaben keinen Hinweis auf eine okulotoxische Schädigung. Umfangreiche klinische Studien und post-Marketing Erfahrungen zeigen die gute lokale Verträglichkeit des Arzneimittels.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid,  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.),  
Gereinigtes Wasser.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeitsdauer von Isoglaucan Augentropfen beträgt 36 Monate.  
4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tropfflasche vor Licht geschützt (in der Faltschachtel) aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Isoglaucan 1/16 %, 1/8 % und 1/4 % sind in folgender Packungsgröße erhältlich:  
3 × 10 ml Augentropfen.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Alcon Pharma GmbH  
Blankreutestr. 1  
79108 Freiburg

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Isoglaucan® 1/16 % Augentropfen:  
6190259.02.00

Isoglaucan® 1/8 % Augentropfen:  
6190259.00.00

Isoglaucan® 1/4 % Augentropfen:  
6190259.01.00

## 9. DATUM DER ZULASSUNG

Isoglaucan® 1/16 % Augentropfen:  
24.09.2004

Isoglaucan® 1/8 % Augentropfen:  
16.08.2004

Isoglaucan® 1/4 % Augentropfen:  
16.08.2004

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2007

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin