

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Brimonidintartrat AbZ 2 mg/ml (0,2%)
 Augentropfen**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält Benzalkoniumchlorid 0,05 mg/ml

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, leicht grünlich-gelbe Lösung

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 Betablockern 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

Dosierungsempfehlung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten)

Es wird empfohlen, 2-mal täglich 1 Tropfen **Brimonidintartrat AbZ** 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 (punktuelle 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.

Besondere Patientengruppen

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 Brimo-

nidin bei Kindern wurden nicht nachgewiesen.

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. trizyklische Antidepressiva und Mianserin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist 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.

Über verzögerte okuläre Überempfindlichkeitsreaktionen unter Brimonidin ist berichtet worden. Wie berichtet wurde, waren diese zum Teil mit einem Anstieg des Augeninnendrucks verbunden.

Brimonidin darf bei Patienten mit Depression, Zerebral- oder Koronarinsuffizienz, Raynaud-Syndrom, orthostatischer Hypotension oder Thrombangiitis 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.

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 und Schwere von Somnolenz mit Vorsicht behandelt und engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Das in **Brimonidintartrat AbZ** enthaltene Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Brimonidin ist kontraindiziert bei Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO) erhalten sowie bei Patienten, die Antidepressiva erhalten, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin), (siehe Abschnitt 4.3).

Obwohl mit Brimonidin keine speziellen Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden, sollte die Möglichkeit eines verstärkenden Effekts in Verbindung mit zentraldämpfenden Substanzen (Alkohol, Barbiturate, Opioide, 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 α -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

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht belegt. 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.

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. Der Patient sollte warten, bis diese Symptome

abgeklungen sind, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, okuläre Hyperämie und ein Gefühl des Brennens/Stechens, die bei 22 bis 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 Behandlungsabbruch führten). Bei der Mehrzahl der Patienten traten diese Beschwerden nach 3–9 Monaten auf.

Liste der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: systemische allergische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression
Sehr selten: Insomnie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Somnolenz
Häufig: Schwindel, Störungen des Geschmacksempfindens
Sehr selten: Synkopen

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Augenreizungen (Hyperämie, Brennen und Stechen, Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Bindehautfollikel), verschwommenes Sehen, allergische Blepharitis, allergische Blepharokonjunktivitis, allergische Konjunktivitis, okuläre allergische Reaktion und follikuläre Konjunktivitis
Häufig: lokale Reizungen (Lidhyperämie und Ödem, Blepharitis, Bindehauttötung und -absonderungen, Augenschmerzen und tränendes Auge), Photophobie, Hornhauterosionen und -verfärbungen, trockenes Auge, Bindehautblässe, Sehstörungen, Konjunktivitis
Sehr selten: Iritis, Miosis

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen/Arrhythmien (einschließlich Bradykardie und Tachykardie)

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Symptome der oberen Atemwege
Gelegentlich: trockene Nase
Selten: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Mundtrockenheit
Häufig: gastrointestinale Symptome

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fatigue
Häufig: Asthenie

Nach Markteinführung traten bei der Anwendung von Brimonidin in der klinischen Praxis folgende Nebenwirkungen auf. Da diese Nebenwirkungen von einer Population unbekannter Größe freiwillig gemeldet werden, können keine Abschätzungen der Häufigkeiten erfolgen.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Iridozyklitis (Uveitis anterior), Augenlidjucken

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Hautreaktionen einschließlich Erythem, Gesichtsoedem, Pruritus, Hautausschlag und Vasodilatation

Kinder und Jugendliche

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, Lethargie, Somnolenz, Hypotonie, Tonusverminderung, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose, Blässe, Atemdepression 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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ophthalmische Überdosierung (Erwachsene)

Bei den eingegangenen Meldungen entsprachen die berichteten Ereignisse im Allgemeinen denen, die bereits als unerwünschte Wirkungen gelistet sind.

Systemische Überdosierung bei versehentlicher Einnahme (Erwachsene)

Es liegen nur sehr begrenzte Informationen bezüglich einer versehentlichen Einnahme von Brimonidin bei Erwachsenen vor. Als einzige unerwünschte Wirkung wurde bislang eine Hypotension berichtet. Es wurde berichtet, dass der hypotensiven Episode eine Rebound-Hypertension folgte.

Die Behandlung einer oralen Überdosierung umfasst unterstützende und symptomatische Therapiemaßnahmen; die Atemwege des Patienten sind frei zu halten.

Im Zusammenhang mit oralen Überdosierungen von anderen α_2 -Agonisten wurden Symptome wie z. B. Hypotonie, Asthenie, Erbrechen, Lethargie, Sedierung, Bradykardie, Arrhythmie, Miosis, Apnoe, Tonusverminderung, Hypothermie, Atemdepression und Krampfanfall berichtet.

Kinder und Jugendliche:

Berichte über schwerwiegende unerwünschte Effekte nach versehentlicher Einnahme von Brimonidin durch pädiatrische Patienten wurden publiziert oder gemeldet. Die Patienten zeigten Symptome einer zentralnervösen Depression, typischerweise temporäres Koma oder einen reduzierten Bewusstseinsgrad, Lethargie, Somnolenz, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Blässe, Atemdepression und Apnoe, und bedurften intensivmedizinischer Versorgung, soweit angezeigt mit Intubation. Von allen Patienten wurde eine vollständige Erholung, meist innerhalb 6–24 Stunden, berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Brimonidin ist ein α_2 -Adrenozeptor-Agonist mit 1.000-mal höherer Selektivität gegenüber dem α_2 -Adrenozeptor als gegenüber dem α_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 okuläre hypotensive Wirkung 2 Stunden nach Applikation erreicht wird. In zwei Studien, die über 1 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 Augenwasser 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

a) 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 mehrfacher 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 Plasma-Protein-Bindung 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 Einzeldosis. 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 1 Jahr lang mit Brimonidin behandelt wurden. In einer Studie über 1 Jahr, bei der die okuläre 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.

b) Charakteristika bei Patienten

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

Aus Ergebnissen einer 3-monatigen 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
Poly(vinylalkohol)
Natriumchlorid
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
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: 3 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

5 ml Lösung in weißen Tropfflaschen aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit einer durchsichtigen Tropfspitze (ca. 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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

69937.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
4. Dezember 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt