

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

Wirkstoff: Clonidinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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 und Art der AnwendungDosierung

Soweit nicht anders verordnet, 2–3mal täglich 1 Tropfen Isoglaucan Augentropfen in das erkrankte Auge bzw. in die erkrankten Augen tropfen. Die Ersteinstellung erfolgt stets mit der niedrigeren Clonidin-Konzentration (1/8 %). Die höhere Konzentration ist nur bei gegebener therapeutischer Anforderung anzuwenden.

Isoglaucan Augentropfen werden ausschließlich zur lokalen Therapie am Auge eingesetzt.

Isoglaucan Augentropfen sind wie alle Glaukummittel zur Daueranwendung bestimmt.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Isoglaucan Augentropfen bei Kindern sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge

Nach der Anwendung sind nasolakrimale Okklusion oder leichtes Schließen der Augenlider empfehlenswert. Dies verringert die systemische Aufnahme okulär applizierter Arzneimittel und vermindert systemische Nebenwirkungen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Clonidin oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 aufgelisteten sonstigen Bestandteile, Hypotonie, Gefäßsklerose, Sinusknotensyndrom.
- Patienten, die mit Monoaminoxidasehemmern behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ausschließlich zur lokalen Therapie am Auge.

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Blutdruckstörungen oder labilem Kreislauf sollten unter Vorsicht behandelt werden.

Patienten sollten sorgfältig kontrolliert werden, da der intraokuläre Druck sehr stark absinken kann.

Bei Absetzen von Clonidin sind krisenartige Blutdrucksteigerungen beobachtet worden. Auch bei lokaler Therapie ist ein Rebound-Phänomen möglich.

Die systemische Resorption von topisch gegebenem Clonidin ist gering. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit von Clonidin beträchtlich erhöht, daher ist bei Patienten mit Nierenproblemen Vorsicht angezeigt.

Isoglaucan kann allergische Reaktionen hervorrufen. Beim Auftreten allergieähnlicher Reaktionen sollte die Therapie abgebrochen werden.

Bei Patienten mit depressiven Erkrankungen sollte Clonidin unter Vorsicht angewandt werden, da Clonidin mit Depressionen oder der Verschlechterung einer Depressionssymptomatik assoziiert worden ist.

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.

Benzalkoniumchlorid kann Augenreizungen hervorrufen.

Hinweis für Kontaktlinsenträger

Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Benzalkoniumchlorid ist dafür bekannt, weiche Kontaktlinsen zu verfärben. 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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Isoglaucan Augentropfen sind kontraindiziert bei Patienten, die mit Monoaminoxidasehemmern behandelt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Isoglaucan Augentropfen zusammen mit weiteren ZNS-Depressiva wie Barbituraten oder sonstigen Sedativa, Opiaten, Anästhetika oder Alkohol kann gesteigerte ZNS-Effekte bewirken.

Bei gleichzeitiger Gabe von β -Blockern kann es vermehrt zu Hypotension, 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 angezeigt, die Puls, Blutdruck oder die kardiale Erregungsüberleitung beeinflussen (Alpha-Methyldopa, Guanfacin, Guanabenz oder Reserpin).

Bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva behandelt werden, die Metabolismus und die Aufnahme zirkulierender

Amine verändern, ist Vorsicht bei der Anwendung von Isoglaucan angezeigt.

Wird mehr als ein topisches Ophthalmikum verabreicht, müssen die einzelnen Applikationen mindestens 5 Minuten auseinander liegen. Augensalben sollten zuletzt angewandt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFertilität

Zur Auswirkung der topischen okulären Gabe von Clonidin auf die Fertilität wurden keine Studien durchgeführt.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Isoglaucan Augentropfen insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft vor. Tierstudien mit Clonidin zeigten nach oraler Gabe Reproduktionstoxizität (siehe 5.3). Isoglaucan Augentropfen sollten daher in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Nach systemischer Gabe gehen Clonidin und seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob topisch gegebenes Clonidin und seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es sollte entschieden werden, entweder abzustillen oder die Isoglaucan-Therapie auszusetzen bzw. abzubrechen. Dabei sollten der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Therapienutzen für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

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

Dieses Produkt kann Schwindel und Benommenheit hervorrufen. Mit Isoglaucan Augentropfen behandelte Patienten sollten vor diesen Nebenwirkungen gewarnt werden und angewiesen werden, nicht am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind, wurden nach Anwendung von Isoglaucan Augentropfen beobachtet. Sie werden folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder unbekannt (kann auf Grund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden). In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Siehe Tabelle auf Seite 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Weitere nach systemischer Gabe berichtete Nebenwirkungen können auch bei topischer Anwendung am Auge auftreten, beispielsweise Somnolenz.

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalkifizierungen unter der Therapie mit phos-

Systemorganklasse	MedDRA Term (14.0)
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten: Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten: Schlafstörung
Erkrankungen des Nervensystems	Selten: Kopfschmerz Sehr selten: Parästhesien
Augenerkrankungen	Gelegentlich: Augenreizung Selten: Sehverschlechterung, Fremdkörpergefühl im Auge
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich: Vertigo
Herzerkrankungen	Sehr selten: Bradykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Mundtrockenheit Selten: Übelkeit Sehr selten: Obstipation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Fatigue
Untersuchungen	Gelegentlich: Blutdruck erniedrigt

phathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten berichtet.

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 µg 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 µg/kg Körpergewicht). Bei Kindern sind schon schwere Vergiftungen nach geringen Dosen von 10 µg/kg Körpergewicht aufgetreten. Beim Kleinkind kann schon die Einnahme von 1 Tropfen (z. B. durch Abwischen der Isoglaucan-Flasche) eine Gefährdung darstellen.

Anzeichen und Symptome

Das klinische Bild ist abhängig vom Ausmaß der Intoxikation und umfasst insbesondere bei Kindern kardiovaskuläre und zentralnervöse Symptome wie: Hautblässe, Miosis (Lichtreflexe vorhanden), Mundtrockenheit, Sedation einschließlich Somnolenz, Hypotonie, orthostatische Beschwerden, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen), Atemdepression, abgeschwächte oder fehlende Reflexe.

Die Behandlung einer oralen Überdosis erfolgt hauptsächlich supportiv und symptomatisch.

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 alpha-2-adrenerger Agonist, der beim Eintropfen ins Auge den intraokulären Druck (IOD) absenkt. Fluorophotometrische Kammerwasseruntersuchungen beim Menschen weisen darauf hin, dass der Mechanismus der Drucksenkung von Clonidin mit der Drosselung der Kammerwasserproduktion zusammenhängt.

Clonidin ist ein Imidazolderivat, welches im ZNS vorwiegend die postsynaptischen, alpha2-adrenergen Rezeptoren stimuliert. Die Affinität zu Alpha2-Rezeptoren ist 10fach stärker ausgeprägt als zu Alpha1-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 intraokulären 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 % jedoch kaum zu beobachten.

Pupillenweite und -motorik werden durch Clonidin-Augentropfen normalerweise nicht beeinflusst. Ebenso kommt es zu keiner Akkomodationsstörung. 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 entfaltet, 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

Resorption

Die Pharmakokinetik von Clonidin ist im Tierexperiment besonders ausführlich untersucht worden. Dabei zeigte sich im Halbseitenversuch am Hund, dass Clonidin bei Behandlung mit 2mal 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.

Es kann davon ausgegangen werden, dass Verteilung und Elimination nach der systemischen Resorption von topisch gegebenem Clonidin qualitativ ähnlich wie nach oraler Anwendung sind.

Verteilung

Bei 7 Tagen Gesamtbehandlungsdauer lagen 44 Stunden nach der letzter Applikation die direktbestimmten ¹⁴C-Clonidin äquivalenten Konzentrationen in der Netzhaut 8mal, in der Aderhaut 12mal, in der Lederhaut 30mal, in der Linse 12mal, im Glaskörper 4mal und im Kammerwasser 7mal höher als im unbehandelten Auge. Daneben dürften auch die Konjunktiven und, nach Passage durch den Tränenassengang, auch die Nasenschleimhaut als Resorptionswege in Frage kommen.

Die Plasmaproteinbindung von Clonidin wird mit 20 % angegeben. Clonidin verteilt sich rasch im Gewebe und passiert aufgrund seiner hohen Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke. Das Verteilungsvolumen von oral aufgenommenem Clonidin wird mit 3,2–5,6 l/kg angegeben.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von oral appliziertem Clonidin beträgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 6–20 h und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 8–41 h. Clonidin wird in der Leber metabolisiert; der einzige identifizierte Metabolit ist ein inaktives p-hydroxyl-Derivat. 65 % einer oralen Clonidindosis werden über die Nieren ausgeschieden, 32 % bleiben unverändert, der Rest sind Metaboliten. Ungefähr 20 % des Wirkstoffes werden über den Stuhl ausgeschieden.

Topisch appliziertes Clonidin wird rasch absorbiert, extensiv in der Leber metabolisiert und anschließend über Urin und Stuhl ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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 2mal täglich 2 Tropfen Isoglaucan 1/2 % Augentropfen – vergleichbar einer Dosierung von 2 x 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 ¹⁴C-Clonidin hatte. Maximale ¹⁴C-Plasmakonzentrationen werden jeweils 3 Stunden nach Instillation gemessen (ca. 6 µg ¹⁴C-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 ¹⁴C-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-Plasma-Konzentration 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 Hundemodell (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 systemisch 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 tumorerzeugendes Potential
Clonidin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Ein In-vitro-Test (Ames-Test) und ein In-vivo-Test (Mikrokerntest) verliefen negativ. Langzeit-

untersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes 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 Gabe 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,
Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.),
Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeitsdauer von Isoglaucan 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 1/4 % und 1/8 % Augentropfen sind in folgenden Packungsgrößen erhältlich: 3 x 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® 1/8 % Augentropfen:
6190259.00.00
Isoglaucan® 1/4 % Augentropfen:
6190259.01.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Isoglaucan® 1/8 % Augentropfen:
16.08.2004
Isoglaucan® 1/4 % Augentropfen:
16.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt