

Alphagan 0,2 % m/V (2 mg/ml) Augentropfen

Stand: 06.2014

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alphagan 0,2 % m/V
(2 mg/ml) Augentropfen
Brimonidin[(R,R)-tartrat]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 2,0 mg Brimonidin[(R,R)-tartrat], entsprechend 1,3 mg Brimonidin.

Sonstige(r) Bestandteil(e): Enthält Benzalkoniumchlorid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen.

Klare, grünlich-gelbe bis 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsempfehlung bei Erwachsenen (einschließlich älteren Patienten)

Es wird empfohlen, zweimal täglich mit einem zeitlichen Abstand von ca. 12 Stunden einen Tropfen Alphagan 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.

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

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

Anwendung bei pädiatrischen Patienten

Es wurden keine klinischen Studien bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) durchgeführt.

Alphagan wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren und ist bei Neugeborenen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) kontraindiziert (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 Alphagan wurde bei Kindern nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Neugeborene und Kleinkinder (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (MAO) erhalten, sowie Patienten, die Antidepressiva erhalten, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder im Alter von 2 Jahren und älter, insbesondere Kinder in der Altersgruppe von 2 – 7 Jahre und/oder mit einem Körpergewicht ≤ 20 kg, sollten mit Vorsicht behandelt und aufgrund des häufigen Auftretens sowie der Schwere von Somnolenz engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren oder instabilen und unbehandelten Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist mit Vorsicht vorzugehen.

Bei einigen Patienten (12,7 %) trat im Rahmen der klinischen Prüfungen unter Alphagan eine allergische Reaktion der Augen auf (Einzelheiten siehe Abschnitt 4.8). Im Falle eines Auftretens allergischer Reaktionen sollte die Behandlung mit Alphagan unterbrochen werden.

Über verzögerte okuläre Überempfindlichkeitsreaktionen unter Alphagan 0,2 % ist berichtet worden. Wie berichtet wurde, waren diese zum Teil mit einem Anstieg des Augeninnendrucks verbunden.

Alphagan darf bei Patienten mit Depressionen, Zerebral- oder Koronarinsuffizienz, Raynaud-Syndrom, orthostatischer Hypotension oder Thrombangiitis obliterans nur mit Vorsicht angewendet werden.

Alphagan wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten.

Das in Alphagan 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

Alphagan ist kontraindiziert bei Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (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 Alphagan keine speziellen Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden, sollte die Möglichkeit eines verstärkenden Effekts in Verbindung mit zentraldämpfenden Substanzen (Alkohol, Barbiturate, Opiate, Sedativa oder Anästhetika) in Erwägung gezogen werden.

Es liegen keine Daten über den Anteil freizirkulierender Katecholamine nach der Anwendung von Alphagan 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 Alphagan wurde bei einigen Patienten ein klinisch unbedeutender Blutdruckabfall beobachtet. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Antihypertonika und/oder Digitalisglykosiden mit Alphagan 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft wurde nicht untersucht. In Tierversuchen konnten unter Brimonidin [(R,R)-tartrat] keine teratogenen Wirkungen festgestellt werden. Bei Kaninchen zeigte Brimonidin[(R,R)-tartrat] bei Plasmawerten, die höher lagen als bei der Anwendung beim Menschen, erhöhte Präimplantationsverluste sowie postnatale Wachstumsverzögerungen. Alphagan darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt.

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

Alphagan 0,2 % m/V (2 mg/ml) Augentropfen

Stand: 06.2014

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

Alphagan kann Müdigkeit und/oder Somnolenz verursachen, was die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen kann. Alphagan kann verschwommenes Sehen und/oder Sehstörungen verursachen, was die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen kann, insbesondere nachts oder bei verminderter Beleuchtung. 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, die bei 22 bis 25 % der Patienten auftreten, sind Mundtrockenheit, okuläre Hyperämie und Augenbrennen/-stechen. In der Regel sind diese Nebenwirkungen vorübergehend und im Allgemeinen nicht so schwerwiegend, dass sie eine Unterbrechung der Behandlung erfordern.

Symptome von allergischen Reaktionen am Auge traten bei 12,7 % der Patienten in klinischen Studien auf (11,5 % der Patienten wurden aus diesen Gründen aus der klinischen Studie ausgeschlossen). Bei der Mehrzahl der Patienten traten diese Beschwerden nach drei bis neun Monaten auf.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Bei den Häufigkeitsangaben zum Auftreten von Nebenwirkungen wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Herzkrankungen

Gelegentlich: Herzklopfen/Arrhythmien (einschließlich Bradykardie und Tachykardie)

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Somnolenz

Häufig: Schwindel, Geschmacksveränderungen

Sehr selten: Synkope

Augenerkrankungen

Sehr häufig:

- okuläre Reizung (Hyperämie, Augenbrennen und Augenstechen, Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Bindehautfollikel)
- verschwommenes Sehen
- allergische Blepharitis, allergische Blepharokonjunktivitis, allergische Konjunktivitis, okuläre allergische Reaktion und follikuläre Konjunktivitis

Häufig:

- lokale Reizung (Hyperämie und Ödem des Augenlides, Blepharitis, Bindehautödem und Bindehautabsonderungen, Augenschmerzen und tränendes Auge)
- Lichtscheu
- Hornhauterosionen/-verfärbungen
- trockenes Auge
- Bindehautblässe
- Sehstörungen
- Konjunktivitis

Sehr selten:

- Iritis
- Miosis

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

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertension, Hypotension

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Ermüdung

Häufig: Asthenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Systemische allergische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen

Sehr selten: Schlaflosigkeit

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

Nicht bekannt:

Augenerkrankungen

- Iridozyklitis (Uveitis anterior)
- Augenlidjucken

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Hautreaktionen einschließlich Erythem, Gesichtssödem, Pruritus, Hautausschlag und Vasodilatation

In Fällen, bei denen Brimonidin als Teil einer medikamentösen Behandlung des kongenitalen Glaukoms eingesetzt wurde, wurden bei Neugeborenen und Kleinkindern, die Brimonidin erhielten, Symptome einer Brimonidin-Überdosierung wie Bewusstlosigkeit, Lethargie, Somnolenz, Hypotension, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose, Blässe, Atemdepression und Apnoe berichtet (siehe Abschnitt 4.3).

In einer Phase 3 Studie über drei Monate an 2 – 7 jährigen Kindern mit Glaukom, das

mit Betablockern nur unzureichend kontrolliert werden konnte, wurde mit Alphagan als Zusatztherapie ein häufiges Auftreten von Somnolenz (55 %) berichtet. Bei 8 % der Kinder war dies schwerwiegend und führte bei 13 % der Kinder zum Therapieabbruch. Die Inzidenz von Somnolenz nahm mit zunehmendem Alter ab und lag in der Altersgruppe der Siebenjährigen am niedrigsten (25 %), wurde jedoch stärker vom Körpergewicht beeinflusst und trat häufiger bei Kindern mit einem Körpergewicht ≤ 20 kg (63 %) auf als bei Kindern mit einem Gewicht > 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: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ophthalmische Überdosierung (bei Erwachsenen):

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

Systemische Überdosierung durch versehentliche Einnahme (bei Erwachsenen):

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. Hypotension, Asthenie, Erbrechen, Lethargie, Sedierung, Bradykardie, Arrhythmie, Miosis, Apnoe, verminderter Tonus, Hypothermie, Atemdepression und Krampfanfall berichtet.

Kinder und Jugendliche

Berichte über schwerwiegende unerwünschte Effekte nach versehentlicher Einnahme von Alphagan durch pädiatrische Patienten wurden publiziert oder an Allergan gemeldet. Die Patienten zeigten Symptome

Alphagan 0,2 % m/V (2 mg/ml) Augentropfen

Stand: 06.2014

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: S01EA 05.

Brimonidin ist ein α_2 -adrenerger Rezeptor-Agonist, der eine 1000fach höhere Selektivität gegenüber dem α_2 -adrenergen Rezeptor als gegenüber dem α_1 -adrenergen Rezeptor besitzt.

Diese Selektivität hat keine Mydriasis zur Folge und bei xenogenen Transplantaten menschlicher Retinazellen kommt es nicht zur Vasokonstriktion in den Mikrogefäßen.

Die topische Anwendung von Brimonidin [(R,R)-tartrat] 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 Alphagan setzt schnell ein, wobei die maximale okulare hypotensive Wirkung zwei Stunden nach Applikation erreicht wird. In zwei Studien, die über ein Jahr dauerten, senkte Alphagan den Augeninnendruck um durchschnittlich etwa 4 – 6 mmHg.

Fluorometrische Studien an Tieren und Menschen geben Grund zu der Annahme, dass Brimonidin[(R,R)-tartrat] einen zweifachen Wirkmechanismus besitzt. Man nimmt an, dass Alphagan den IOD durch Reduzierung der Bildung von Augenammerwasser und durch Erhöhung des uveoskleralen Abflusses verringert.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Allgemeine Charakteristika

Nach der zweimal 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 (2mal täglich über

10 Tage) zeigte sich eine leichte Akkumulation im Blut. Der Bereich unter der Plasmakonzentration-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 zweiwöchiger okulärer Anwendung lag die Konzentration von Brimonidin in Iris, Ziliarkörper und Choroidea/Retina um das 3- bis 17fache höher als nach einer Einmaldosis. Beim Fehlen von Melanin tritt keine Akkumulation auf.

Zur Bedeutung einer 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 Alphagan behandelt wurden. In einer Studie über ein Jahr, bei der die okulare Sicherheit an Affen untersucht wurde, traten nach Verabreichung der fast 4fachen Dosis Brimonidin[(R,R)-tartrat] 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 fünf 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 das Cytochrom P450 erfolgt. Dieses lässt darauf schließen, dass die systemische Ausscheidung vor allem über den Leberstoffwechsel erfolgt.

Kinetik-Profil:

Nach einer einmaligen 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 Einmaldosis bei älteren Patienten (Personen im Alter von 65 Jahren oder darüber) 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 Brimonidinbelastung 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
Citronensäure-Monohydrat
Gereinigtes Wasser
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung) oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen:
3 Jahre für 5 ml Behältnisse.
Nach dem ersten Öffnen: 28 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Tropfflaschen aus LDPE mit 35 µl Tropferspitze. Der Verschluss ist entweder eine konventionelle Schraubkappe aus Polystyrol oder eine Compliance-Kappe (C-Cap). 5 ml Flasche in Packungen mit 1, 3 oder 6 Flaschen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig
Mitvertrieb:
MTK-PHARMA Vertriebs-GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

73391.00.00

Alphagan 0,2 % m/V (2 mg/ml) Augentropfen

Stand: 06.2014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Juli 2008

Datum der letzten Verlängerung:
01. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig